

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202491060** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
**2024.09.17**

(22) Дата подачи заявки  
**2020.01.23**

(51) Int. Cl. **C07D 405/14** (2006.01)  
**A61K 31/4427** (2006.01)  
**A61K 47/38** (2006.01)  
**A61K 9/14** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

---

(54) **СТАБИЛЬНЫЕ ТВЕРДЫЕ ДИСПЕРСИИ ИНГИБИТОРА ДИМЕРА КИНАЗЫ В-Raf,  
СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ**

---

(31) **PCT/CN2019/073254;  
PCT/CN2019/095227**

(32) **2019.01.25; 2019.07.09**

(33) **CN**

(62) **202192052; 2020.01.23**

(71) Заявитель:  
**БЕЙДЖИН, ЛТД. (KY)**

(72) Изобретатель:  
**Чжан Голян, Чжоу Чаню, Сунь  
Хуанбинь (CN)**

(74) Представитель:  
**Харин А.В., Стойко Г.В., Буре Н.Н.,  
Алексеев В.В., Галухина Д.В. (RU)**

---

(57) В настоящем документе раскрыта физически стабильная твердая дисперсия, содержащая соединение 1, т.е. ингибитор димера киназы В-Raf, 1-((1S,1aS,6bS)-5-((7-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-4-ил)окси)-1a,6b-дигидро-1H-циклопропа[b]бензофуран-1-ил)-3-(2,4,5-трифторфенил)мочевину, и определенный стабилизирующий полимер, способ ее получения и применения указанной твердой дисперсии. В настоящем документе также раскрыта кристаллическая форма соединения 1.

**202491060**  
**A1**

**202491060**

**A1**

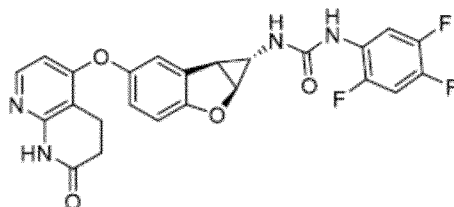
## СТАБИЛЬНЫЕ ТВЕРДЫЕ ДИСПЕРСИИ ИНГИБИТОРА ДИМЕРА КИНАЗЫ B-RAF, СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0001] В настоящем документе раскрыта физически стабильная твердая дисперсия, содержащая Соединение 1, т. е. ингибитор димера киназы B-Raf, 1-((1S,1aS,6bS)-5-((7-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-4-ил)окси)-1a,6b-дигидро-1H-циклопропа[b]бензофуран-1-ил)-3-(2,4,5-трифторфенил)мочевину, и определенный стабилизирующий полимер, способ ее получения и применения указанной твердой дисперсии. В настоящем документе также раскрыта стабильная кристаллическая форма Соединения 1, т. е. Форма А, и чистая аморфная форма Соединения 1, способы их получения. В настоящем документе также раскрыт способ массового производства раскрытых в настоящем документе ингибиторов димера киназы B-RAF.

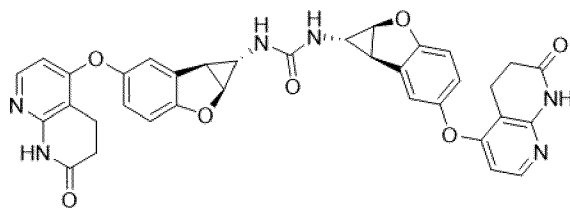
### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] 1-((1S,1aS,6bS)-5-((7-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-4-ил)окси)-1a,6b-дигидро-1H-циклопропа[b]бензофуран-1-ил)-3-(2,4,5-трифторфенил)мочевина (иногда называемая в настоящей заявке Соединением 1) была описана в качестве ингибитора B-RAF второго поколения (см. WO 2014/206343 A1). Структура Соединения 1 показана ниже:



Соединение 1

[0003] Ингибитор B-RAF согласно WO 2014/206343 A1 получали реакцией 1a,6b-дигидро-1H-циклопропа[b]бензофуран-1-карбонилазида (Промежуточное соединение I) и замещенного анилина. Однако в способе синтеза согласно WO 2014/206343 A1 (например, получение соединения Формулы I из Соединения 10 и анилина на странице 34 или, в частности, стадия К на странице 51) сообщается о димерной примеси, т. е. примеси-1, которая всегда производилась в количестве от нескольких процентов до даже 50% и которую невозможно было полностью удалить с помощью обычного процесса перекристаллизации.



Примесь-1

[0004] Было обнаружено, что основная причина образования примеси-1 связана с влагой, присутствующей в реакционной системе. Даже когда содержание влаги в реакционной системе строго контролировалось, количество примеси-1 оказалось значительным ( $>> 1\%$ ). Кроме того, примесь-1 имеет очень низкую растворимость в воде и других распространенных растворителях для перекристаллизации, поэтому ее уровень нельзя контролировать таким образом, чтобы он был ниже 0,5% (минимальное требование хорошего качества АФИ), с помощью процедур перекристаллизации. Для полного удаления примеси-1 из Соединения 1 пришлось использовать многократную процедуру колоночной хроматографии из-за сходства полярности Соединения 1 и примеси-1. Этот дорогостоящий и трудоемкий хроматографический процесс позволяет получить чистое Соединение 1 только в небольшом масштабе (миллиграммы или граммы). Для производства Соединение 1 в крупном промышленном масштабе с высоким качеством весьма желателен новый процесс, позволяющий избежать использования колоночной хроматографии.

[0005] В качестве ингибитора В-RAF 2-го поколения Соединение 1 продемонстрировало сильную ингибирующую активность в отношении семейства RAF серин/треонинкиназ, особенно против димеров BRAF/CRAF. Оно представляет собой терапевтический агент с молекулярной направленностью для лечения раковых заболеваний с абберациями сигнального пути MAPK, включая мутации В-RAF и мутации К-RAS/N-RAS, и продемонстрировало улучшение по сравнению с ингибиторами В-RAF 1-го поколения, например, вемурафенибом и дабрафенибом.

[0006] Однако было показано, что Соединение 1 само по себе, будь то в кристаллической форме или в чистой аморфной форме, имеет плохую растворимость в воде или в различных растворах, включая 0,1 НСl, и буферных растворах с различными значениями рН. Соединение 1 в кристаллической форме также демонстрирует умеренную гигроскопичность, о чем свидетельствуют тест DVS, демонстрирующий, что Соединение 1 в кристаллической форме гидрата умеренно гигроскопично с увеличением массы образца на 4,96% при относительной влажности 80%.

[0007] Кроме того, предварительные исследования метаболизма и фармакокинетики лекарственного средства (ДМРК) показали, что пероральная абсорбция кристаллической

формы Соединения 1 была относительно низкой у крыс с биодоступностью на уровне -20%. Был проведен систематический скрининг на подходящую форму соли Соединения 1 с лучшей биодоступностью. К сожалению, посредством него также не удалось выявить стабильную кристаллическую соль, возможно, из-за слабой основности Соединения 1.

[0008] Для плохо растворимых в воде соединений кристаллические наночастицы таких соединений при хранении могут действовать как затравки, которые вызывают кристаллизацию, что приводит к увеличению структурной упорядоченности с течением времени и снижению растворимости. Для некоторых плохо растворимых в воде соединений их аморфная форма может иметь высокую тенденцию к кристаллизации, поэтому они легко кристаллизуются в экспериментах в миниатюрном масштабе, например, при крупномасштабном производстве.

[0009] Было разработано несколько технологий для улучшения желаемых свойств этих плохо растворимых фармацевтических соединений, включая, не ограничиваясь перечисленным, уменьшение размера частиц (микронизацию), объединение с липидами, сорастворители, комплексообразование, сокристаллизацию и твердые дисперсии.

[0010] Сообщалось, что среди других технологий твердая дисперсия, в которой плохо растворимое активное фармацевтическое соединение диспергировано в полимерной матрице в твердом состоянии, обеспечивает высокую скорость растворения и/или кажущуюся растворимость в желудочном и кишечном соке. См., например, A T M Serajuddin, J. Pharm. Sci. 88(10): 1058-1066 (1999) и M J Habib, Pharmaceutical Solid Dispersion Technology, Technomic Publishing Co., Inc. 2001. Активное фармацевтическое соединение может существовать в смеси в аморфной или микрокристаллической форме. Для приготовления твердых дисперсий использовались различные процессы, включая соосаждение и распылительную сушку. Хотя твердые дисперсии, полученные посредством разных процессов, могут иметь разные физико-химические свойства, в литературе нет доказательств, свидетельствующих о превосходстве одного метода над другим в отношении достижения желаемого фармакокинетического профиля. См. US20080293787A1.

[0011] В частности, сообщалось, что аморфная форма в составе твердой дисперсии, содержащей плохо растворимое соединение, диспергированное в полимерной матрице, обеспечивает стабильный аморфный препарат, например, патент США № 6350786; или обеспечивает улучшенную растворимость и лучшую биодоступность, например, патент США № 6548555.

[0012] Однако существует множество критических факторов, которые могут влиять на стабильность аморфной формы в составе твердой дисперсии. Например, Navnit Shah, et.al,

(International Journal of Pharmaceutics, 438 (2012) 53-60, "Development of novel microprecipitated bulk powder (MBP) technology for manufacturing stable amorphous formulations of poorly soluble drugs") резюмирует ключевые факторы, определяющие стабильность аморфной формы, следующим образом:

- Свойства АФИ, например,  $T_g$ ,  $T_m$ ,  $\log P$ , теплота плавления, молекулярная масса и ионная природа;
- Свойства стабилизирующего полимера, например, ионная природа,  $T_g$ , молекулярная масса, доноры/акцепторы водородных связей и потенциал для взаимодействия;
- Содержание лекарственного средства в твердой дисперсии;
- Выбор процесса, например, растворимость АФИ и полимера в органических растворителях, скорость осаждения/отверждения, возможность взаимодействия, физические свойства аморфного вещества (объемная плотность, пористость и размер частиц).

[0013] В US20080293787A1 раскрыта фармацевтическая композиция плохо растворимого лекарственного средства, т. е. (2S,3S)-2-{(R)-4-[4-(2-гидроксиэтокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил}-3-фенил-N-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамида (НЕР), диспергированного в полимерной матрице. В US20080293787A1 раскрыто, что твердая дисперсия, полученная посредством разных процессов, может иметь разные свойства. Например, твердая дисперсия, полученная распылительной сушкой, не дает аморфной формы лекарственного средства. Твердая дисперсия, содержащая АФИ и НРМСАС, полученная экструзией горячего расплава, показала более высокую биодоступность, превосходную пропорциональность доз и физическую стабильность по сравнению с твердыми дисперсиями, содержащими те же компоненты, полученными путем соосаждения. Фактически, АФИ начинал кристаллизоваться в продукте соосаждения в водной суспензии (2% гидроксипропилцеллюлозы).

[0014] В WO2010114928A3, также опубликованной как EP 2955180A1, раскрыто, что твердые дисперсии, содержащие АФИ, пропан-1-сульфоновой кислоты {3-[5-(4-хлорфенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридино-3-карбонил]-2,4-дифторфенил}амид, и различные полимеры при различных соотношениях, могут образовывать стабильные аморфные твердые дисперсии.

[0015] Несмотря на разнообразие инструментов приготовления, доступных в фармацевтической промышленности, может оказаться невозможным легко определить, может ли активное фармацевтическое соединение с определенным эксципиентом быть преобразовано в стабильный аморфный препарат, который также демонстрирует

улучшенную биодоступность и долгосрочную стабильность и может быть произведен в массовом масштабе.

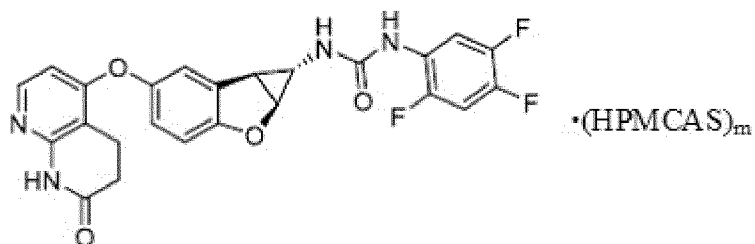
[0016] Существует большая потребность в новой форме конкретно плохо растворимого в воде соединения, т. е. Соединения 1, которая демонстрирует лучшую биодоступность и имеет химическую и физическую стабильность при приготовлении и хранении этого препарата. Существует также потребность в одной форме Соединения 1 (например, кристаллической форме или аморфной форме), имеющей стабильные физико-химические свойства и подходящей для фармацевтического производства, а также потребность в способе массового производства раскрытых в настоящем документе ингибиторов димера киназы B-RAF. Следовательно, также существует потребность в новом способе получения Соединения 1, который может быть использован для получения Соединения 1 в массовом масштабе с содержанием примеси-1, которое должно контролироваться на уровне ниже 0,5%, даже менее 0,05%, и значительно снизить стоимость производства за счет отказа от использования дорогостоящей колоночной хроматографии.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0017] Авторы настоящей заявки обнаружили, что аморфная твердая дисперсия, содержащая Соединение 1 в качестве плохо растворимого в воде лекарственного средства и стабилизирующий полимер, полученная по технологии микроосажденного нефасованного порошка (МВР), демонстрирует отличную биодоступность при пероральном приеме (выше 90%) по сравнению с кристаллической формой Соединения 1 или чистой аморфной формой соединения 1. Аморфная твердая дисперсия согласно настоящей заявке также обладает неожиданной и выдающейся долгосрочной физико-химической стабильностью (например, почти до 2 лет при комнатной температуре) и пригодностью для фармацевтической обработки (например, высокой  $T_g$  и хорошей текучестью). Высокая биодоступность, долгосрочная стабильность и выдающаяся пригодность для фармацевтической обработки аморфной твердой дисперсии, полученной путем МВР, согласно настоящей заявке, дают основания полагать, что аморфная твердая дисперсия в виде МВР подходит для производства готовых лекарственных форм для клинических исследований и крупномасштабного использования в коммерческих целях.

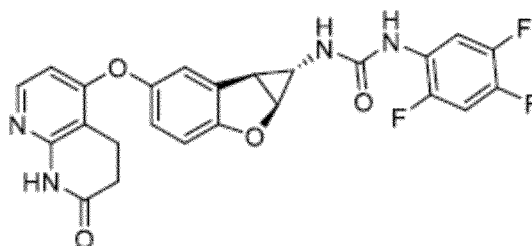
[0018] В первом аспекте настоящего изобретения раскрыта стабильная аморфная твердая дисперсия, содержащая Соединение 1 и стабилизирующий полимер, где Соединение 1 молекулярно диспергировано в полимерной матрице, образованной стабилизирующим полимером в его твердом состоянии.

[0019] Во втором аспекте настоящего изобретения раскрыт комплекс Формулы (I), содержащий Соединение 1 и НРМСАС



Формула I,

где НРМСАС представляет собой ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы,



Соединение 1 представляет собой ; и  $m$  представляет собой число, при котором массовое отношение Соединения 1 в форме свободного основания и НРМСАС в составе комплекса составляет от приблизительно 1:9 до приблизительно 9:1.

[0020] В третьем аспекте настоящего изобретения раскрыта кристаллическая форма Соединения 1.

[0021] В четвертом аспекте настоящего изобретения раскрыт способ получения стабильной аморфной твердой дисперсии или комплекса, раскрытых в настоящем документе, включающий стадию соосаждения Соединения 1 и НРМСАС.

[0022] В пятом аспекте настоящего изобретения раскрыта аморфная форма Соединения 1.

[0023] В шестом аспекте настоящего изобретения раскрыт способ получения аморфной формы Соединения 1.

[0024] В седьмом аспекте настоящего изобретения раскрыт способ массового производства ингибиторов димера киназы B-RAF, раскрытых в настоящем документе.

[0025] В восьмом аспекте настоящего изобретения раскрыт способ лечения или предупреждения заболевания или расстройства у субъекта, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества Соединения 1, где Соединение 1 находится в аморфной твердой дисперсии, как раскрыто в настоящем документе, или в составе комплекса, как раскрыто в настоящем документе, или в кристаллической форме, раскрытой в настоящем документе, или в чистой аморфной форме, раскрытой в настоящем документе.

## КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

- [0026] На фиг. 1 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма одной кристаллической формы Соединения 1 (Форма А) (кристаллизация из изопропанола/воды).
- [0027] На фиг. 2 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма еще одной кристаллической формы Соединения 1 (Форма А\*).
- [0028] На фиг. 3 показана абсолютная структура монокристалла Соединения 1 (Форма А\*\*) (монокристаллы, полученные кристаллизацией из этилацетата/гептана).
- [0029] На фиг. 4 показана кристаллическая упаковка монокристалла Соединения 1 (Форма А\*\*).
- [0030] На фиг. 5 проиллюстрированы водородные связи монокристалла Соединения 1 (Форма А\*\*).
- [0031] На фиг. 6 показана теоретическая порошковая рентгеновская дифрактограмма монокристалла Соединения 1 (Форма А\*\*), рассчитанная с использованием программного обеспечения MERCURY.
- [0032] На фиг. 7 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма аморфной формы Соединения 1 (Форма В).
- [0033] На фиг. 8 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма аморфной твердой дисперсии Соединения 1 в виде МВР (Форма С) для соотношения Соединение 1 : НРМСАС-МФ 3:7.
- [0034] На фиг. 9 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма аморфной твердой дисперсии Соединения 1 в виде МВР (Форма D) для соотношения Соединение 1 : НРМСАС-МФ 2:3.
- [0035] На фиг. 10 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма аморфной твердой дисперсии Соединения 1 в виде МВР (Форма Е) для соотношения Соединение 1 : НРМСАС-ЛФ 1:9.
- [0036] На фиг. 11 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма аморфной твердой дисперсии Соединения 1 в виде МВР (Форма F) для соотношения Соединение 1 : НРМСАС-ЛФ 1:4.
- [0037] На фиг. 12 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма аморфной твердой дисперсии Соединения 1 в виде МВР (Форма G) для соотношения Соединение 1 : НРМСАС-ЛФ 3:7.
- [0038] На фиг. 13 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма аморфной твердой дисперсии Соединения 1 в виде МВР (Форма H) для соотношения Соединение 1 : НРМСАС-ЛФ 2:3.



[0039] На фиг. 14 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма аморфной твердой дисперсии Соединения 1 в виде МВР (Форма I) для соотношения Соединение 1: НРМСАС-НФ 1:4.

[0040] На фиг. 15 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма аморфной твердой дисперсии Соединения 1 в виде МВР (Форма J) для соотношения Соединение 1: НРМСАС-МФ 1:4.

[0041] На фиг. 16 показан спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР кристаллической формы Соединения 1 (Форма А).

[0042] На фиг. 17 показан спектр  $^{13}\text{C}$ -ЯМР кристаллической формы Соединения 1 (Форма А).

[0043] На фиг. 18 показан спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР аморфной твердой дисперсии Соединения 1 в виде МВР (Форма F) (Соединение 1:LF = 1:4).

[0044] На фиг. 19 показана гигроскопичность (т. е. поглощение влаги) кристаллической формы Соединения 1 (Форма А), определенная методом DVS (динамическая сорбция паров).

[0045] На фиг. 20 показана гигроскопичность (т. е. поглощение влаги) аморфной твердой дисперсии Соединения 1 в виде МВР (Форма F) (Соединение 1:НРМСАС-LF = 1:4), определенная методом DVS.

[0046] На фиг. 21 показан спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР чистой аморфной формы Соединения 1 (Форма В).

[0047] На фиг. 22 показан спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР аморфной твердой дисперсии Соединения 1 в виде МВР (Форма С) (Соединение 1:MF = 3:7).

[0048] На фиг. 23 показан спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР аморфной твердой дисперсии Соединения 1 в виде МВР (Форма D) (Соединение 1:MF = 2:3).

[0049] На фиг. 24 показан спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР аморфной твердой дисперсии Соединения 1 в виде МВР (Форма E) (Соединение 1:LF = 1:9).

[0050] На фиг. 25 показан спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР аморфной твердой дисперсии Соединения 1 в виде МВР (Форма G) (Соединение 1:LF = 3:7).

[0051] На фиг. 26 показан спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР аморфной твердой дисперсии Соединения 1 в виде МВР (Форма H) (Соединение 1:LF = 2:3).

[0052] На фиг. 27 показан спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР аморфной твердой дисперсии Соединения 1 в виде МВР (Форма I) (Соединение 1:НФ = 1:4).

[0053] На фиг. 28 показан спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР аморфной твердой дисперсии Соединения 1 в виде МВР (Форма J) (Соединение 1:MF = 1:4).

[0054] На фиг. 29 показано наложение порошковой рентгеновской дифрактограммы чистой аморфной формы Соединения 1 (Форма В).

[0055] На фиг. 30 показано наложение порошковой рентгеновской дифрактограммы аморфной твердой дисперсии Соединения 1 в виде МВР (Форма С) для соотношения Соединение 1: НРМСАС-МФ 3:7.

[0056] На фиг. 31 показано наложение порошковой рентгеновской дифрактограммы аморфной твердой дисперсии Соединения 1 в виде МВР (Форма D) для соотношения Соединение 1: НРМСАС-МФ 2:3.

[0057] На фиг. 32 показано наложение порошковой рентгеновской дифрактограммы аморфной твердой дисперсии Соединения 1 в виде МВР (Форма E) для соотношения Соединение 1: НРМСАС-LF 1:9.

[0058] На фиг. 33 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма выделенного осадка Формы F.

#### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

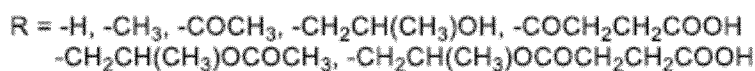
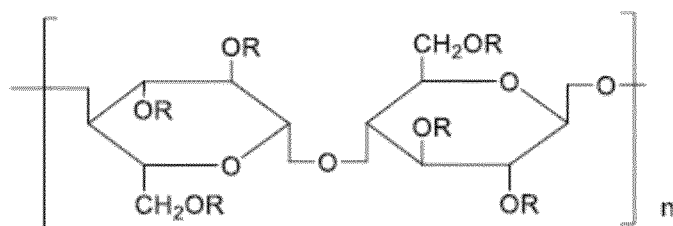
[0059] В первом аспекте настоящего изобретения раскрыта стабильная аморфная твердая дисперсия, содержащая Соединение 1 и стабилизирующий полимер, где Соединение 1 молекулярно диспергировано в полимерной матрице, образованной стабилизирующим полимером в его твердом состоянии.

[0060] Сообщается о ряде полимеров, пригодных в качестве стабилизирующих полимерных эксципиентов для фармацевтических препаратов. См. US20080293787A1, патент США № 6350786 и патент США № 6548555. Эти полимеры для этой цели являются катионными или анионными полимерами, имеют молекулярную массу выше приблизительно 80000 Да, температуру стеклования, равную или превышающую приблизительно 50 °С, относительно нерастворимы в воде и предпочтительно имеют рН-зависимую растворимость. Примеры таких полимеров включают полиакрилаты (например, Eudragit®, Rohm America), хитозан, Carbopol® (BF Goodrich), фталат поливинилацетата, ацетат-фталат целлюлозы, полицианоакрилаты, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетат-терефталат целлюлозы, ацетилсукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, карбоксиметилметилцеллюлозу и низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу. Однако свойства самого АФИ могут влиять на свойства полученной твердой дисперсии.

[0061] Авторы настоящей заявки обнаружили, что раскрытое в настоящем документе Соединение 1 не может быть диспергировано даже в Eudragit® L100-55 (сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата), хотя он является обычным стабилизирующим полимерным эксципиентом.

[0062] Неожиданно авторы настоящей заявки обнаружили, что НРМСАС (ацетат-сукцинат гипромеллозы или ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы) в качестве материала энтеросолюбильного покрытия для энтеросолюбильных препаратов или препаратов с замедленным высвобождением может быть соосажен с определенным АФИ, Соединением 1, раскрытым в настоящем документе, с образованием стабильной аморфной твердой дисперсии в виде МВР, которая демонстрирует высокую биодоступность, долгосрочную стабильность и выдающуюся пригодность для фармацевтической обработки.

[0063] Структура НРМСАС представляет собой следующую:



[0064] В зависимости от содержания ацетильных и сукцинильных групп в полимере существует несколько типов НРМСАС, которые растворяются при разных уровнях pH. Тип LF имеет высокое отношение сукцинильного замещения к ацетильному (отношение S/A), тогда как тип HF имеет низкое отношение S/A, а тип MF имеет среднее отношение S/A. При высоком отношении S/A НРМСАС-LF растворяется при более низком pH ( $\geq 5,5$ ) по сравнению с  $pH \geq 6,0$  для типа MF и  $pH \geq 6,8$  для типа HF. Тип LF обычно имеет 5,0-9,0% ацетильной группы и 14,0-18,0% сукцинильной группы; тип MF обычно имеет 7,0-11,0% ацетильной группы и 10,0-14,0% сукцинильной группы; и тип HF обычно имеет 10,0-14,0% ацетильной группы и 4,0-8,0% сукцинильной группы.

[0065] Конкретные составы LF, MF и HF обобщенно представляют собой следующие:

Заместители	НРМСАС-LF	НРМСАС-MF	НРМСАС-HF
-CH <sub>3</sub>	20,0-24,0%	21,0-25,0%	22,0-26,0%
-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )OH	5,0-9,0%	5,0-9,0%	6,0-10,0%
-COCH <sub>3</sub>	5,0-9,0%	7,0-11,0%	10,0-14,0%
-COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH	14,0-18,0%	10,0-14,0%	4,0-8,0%

[0066] В одном из вариантов осуществления стабилизирующий полимер представляет собой ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМСАС), предпочтительно НРМСАС с высоким отношением сукцинильного замещения к ацетильному замещению (отношением S/A). В другом варианте осуществления стабилизирующий полимер

представляет собой любой из НРМСАС-LF, НРМСАС-MF или НРМСАС-HF, или смесь двух или более из указанных выше веществ.

[0067] В одном из вариантов осуществления изобретения массовое соотношение Соединения 1 в форме свободного основания и полимера составляет от приблизительно 1:9 до приблизительно 9:1; предпочтительно от приблизительно 1:4 до приблизительно 2:3; предпочтительно приблизительно 3:7 или приблизительно 1:4; более предпочтительно приблизительно 1:4. Если не указано иное, соотношение Соединение 1: НРМСАС является массовым (мас./мас.).

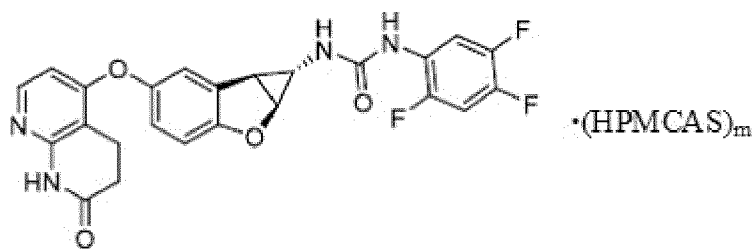
[0068] В одном из вариантов осуществления стабильная аморфная твердая дисперсия имеет содержание лекарственного средства приблизительно от 10 до 40%. В предпочтительном варианте осуществления изобретения массовое соотношение Соединения 1 и полимера составляет приблизительно 1:4 и содержание лекарственного средства в полученной дисперсии составляет приблизительно 20%. В еще более предпочтительным варианте осуществления стабильная аморфная твердая дисперсия содержит Соединение 1 в форме свободного основания и НРМСАС-MF в массовом соотношении 3:7; или Соединение 1 в форме свободного основания и НРМСАС-MF в массовом соотношении 2:3; Соединение 1 в форме свободного основания и НРМСАС-MF в массовом соотношении 1:4; Соединение 1 в форме свободного основания и НРМСАС-LF в массовом соотношении 1:9; Соединение 1 в форме свободного основания и НРМСАС-LF в массовом соотношении 1:4; Соединение 1 в форме свободного основания и НРМСАС-LF в массовом соотношении 3:7; Соединение 1 в форме свободного основания и НРМСАС-LF в массовом соотношении 2:3; или Соединение 1 в форме свободного основания и НРМСАС-HF в массовом соотношении 1:4.

[0069] В одном из вариантов осуществления стабильная аморфная твердая дисперсия получена по технологии микроосажденного нефасованного порошка (МВР).

[0070] В одном из вариантов осуществления стабильная аморфная твердая дисперсия имеет температуру стеклования приблизительно 110-115 °С, предпочтительно приблизительно 111 °С.

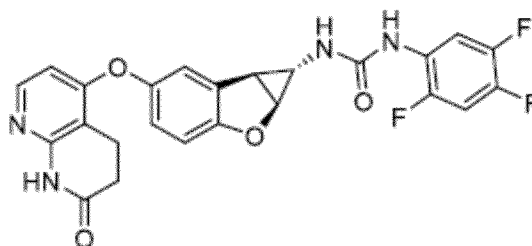
[0071] В одном из вариантов осуществления стабильная аморфная твердая дисперсия входит в состав препарата для перорального введения, например, таблетки или капсулы.

[0072] Во втором аспекте настоящего изобретения раскрыт комплекс Формулы (I), содержащий Соединение 1 и НРМСАС



Формула I,

где HPMCAS представляет собой ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы,



Соединение 1 представляет собой ; и  $m$  представляет собой число, при котором массовое соотношение Соединения 1 в форме свободного основания и HPMCAS в составе комплекса составляет от приблизительно 1:9 до приблизительно 9:1.

[0073] В одном из вариантов осуществления HPMCAS имеет высокое отношение сукцинильного замещения к ацетильному замещению (отношение S/A). В другом варианте осуществления HPMCAS представляет собой HPMCAS-LF, HPMCAS-MF или HPMCAS-HF, или смесь двух или более из указанных выше веществ.

[0074] В одном из вариантов осуществления  $m$  представляет собой число, при котором массовое соотношение Соединения 1 в форме свободного основания и полимера в составе комплекса предпочтительно составляет от приблизительно 1:4 до приблизительно 2:3; предпочтительно приблизительно 3:7 или приблизительно 1:4; более предпочтительно приблизительно 1:4. В еще более предпочтительном варианте осуществления комплекс содержит Соединение 1 в форме свободного основания и HPMCAS-MF в массовом соотношении 3:7; или Соединение 1 в форме свободного основания и HPMCAS-MF в массовом соотношении 2:3; Соединение 1 в форме свободного основания и HPMCAS-MF в массовом соотношении 1:4; Соединение 1 в форме свободного основания и HPMCAS-LF в массовом соотношении 1:9; Соединение 1 в форме свободного основания и HPMCAS-LF в массовом соотношении 1:4; Соединение 1 в форме свободного основания и HPMCAS-LF в массовом соотношении 3:7; Соединение 1 в форме свободного основания и HPMCAS-LF в массовом соотношении 2:3; или Соединение 1 в форме свободного основания и HPMCAS-HF в массовом соотношении 1:4.

[0075] В одном из вариантов осуществления комплекс находится в аморфной форме.

[0076] В одном из вариантов осуществления комплекс получен по технологии микроосажденного нефасованного порошка (МВР).

[0077] В одном из вариантов осуществления комплекс имеет температуру стеклования приблизительно 110-115 °С, предпочтительно приблизительно 111 °С.

[0078] В одном из вариантов осуществления комплекс входит в состав препарата для перорального введения, например, таблетки или капсулы.

[0079] В третьем аспекте настоящего изобретения раскрыта кристаллическая форма Соединения 1, демонстрирующая долгосрочную стабильность. Например, стабильная кристаллическая форма Соединения 1 не демонстрирует каких-либо значительных изменений химической чистоты при хранении в условиях 25 °С/60% относительной влажности (ОВ) в течение до 12 месяцев, и никаких изменений оптической чистоты при хранении в условиях 25 °С/60% ОВ в течение до 12 месяцев и в условиях 40 °С/75% ОВ в течение до 6 месяцев, что указывает на то, что стабильная кристаллическая форма является хорошим кандидатом для очистки АФИ и использования в качестве исходных веществ для производства аморфной твердой дисперсии.

[0080] В одном из вариантов осуществления кристаллическая форма представляет собой Форму А, характеризующуюся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей по меньшей мере три, четыре, пять или шесть дифракционных пиков, имеющих значения угла  $2\theta$ , независимо выбранные из группы, состоящей из:  $4,7\pm 0,2$ ,  $9,4\pm 0,2$ ,  $13,6\pm 0,2$ ,  $14,0\pm 0,2$ ,  $14,9\pm 0,2$  и  $15,6\pm 0,2$  градусов. Предпочтительно кристаллическая форма представляет собой Форму А, характеризующуюся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей по меньшей мере три, четыре, пять или шесть дифракционных пиков, имеющих значения угла  $2\theta$ , независимо выбранные из группы, состоящей из:  $4,7\pm 0,2$ ,  $9,4\pm 0,2$ ,  $13,6\pm 0,2$ ,  $14,0\pm 0,2$ ,  $14,9\pm 0,2$ ,  $15,6\pm 0,2$ ,  $21,2\pm 0,2$ ,  $24,3\pm 0,2$ ,  $24,7\pm 0,2$ ,  $25,1\pm 0,2$  и  $29,1\pm 0,2$  градусов. Более предпочтительно кристаллическая форма представляет собой Форму А, характеризующуюся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей дифракционные пики, имеющие значения угла  $2\theta$ , независимо выбранные из группы, состоящей из:  $4,7\pm 0,2$ ,  $9,4\pm 0,2$ ,  $10,2\pm 0,2$ ,  $13,6\pm 0,2$ ,  $14,0\pm 0,2$ ,  $14,9\pm 0,2$ ,  $15,6\pm 0,2$ ,  $17,2\pm 0,2$ ,  $17,4\pm 0,2$ ,  $18,7\pm 0,2$ ,  $20,0\pm 0,2$ ,  $20,4\pm 0,2$ ,  $21,2\pm 0,2$ ,  $22,3\pm 0,2$ ,  $24,3\pm 0,2$ ,  $24,7\pm 0,2$ ,  $25,1\pm 0,2$ ,  $25,5\pm 0,2$ ,  $26,8\pm 0,2$ ,  $27,4\pm 0,2$ ,  $27,8\pm 0,2$ ,  $28,6\pm 0,2$ ,  $29,1\pm 0,2$ ,  $30,2\pm 0,2$ ,  $31,8\pm 0,2$ ,  $32,0\pm 0,2$ ,  $33,1\pm 0,2$ ,  $34,1\pm 0,2$  и  $34,6\pm 0,2$  градусов.

[0081] В одном из вариантов осуществления кристаллическая форма представляет собой Форму А, по существу характеризующуюся порошковой рентгеновской дифрактограммой, показанной на фиг. 1.

[0082] В другом варианте осуществления кристаллическая форма представляет собой Форму А\*, характеризующуюся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей по меньшей мере три, четыре, пять или шесть дифракционных пиков, имеющих значения угла  $2\theta$ , независимо выбранные из группы, состоящей из:  $9,2\pm 0,2$ ,  $14,0\pm 0,2$ ,  $15,4\pm 0,2$ ,  $18,7\pm 0,2$ ,  $20,5\pm 0,2$ ,  $24,0\pm 0,2$  и  $24,9\pm 0,2$  градусов. Предпочтительно кристаллическая форма представляет собой Форму А\*, характеризующуюся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей дифракционные пики, имеющие значения угла  $2\theta$ , независимо выбранные из группы, состоящей из:  $9,2\pm 0,2$ ,  $10,8\pm 0,2$ ,  $12,3\pm 0,2$ ,  $14,0\pm 0,2$ ,  $15,4\pm 0,2$ ,  $16,5\pm 0,2$ ,  $18,1\pm 0,2$ ,  $18,7\pm 0,2$ ,  $19,3\pm 0,2$ ,  $19,8\pm 0,2$ ,  $20,5\pm 0,2$ ,  $21,6\pm 0,2$ ,  $22,3\pm 0,2$ ,  $23,2\pm 0,2$ ,  $24,0\pm 0,2$ ,  $24,9\pm 0,2$ ,  $26,7\pm 0,2$ ,  $27,8\pm 0,2$ ,  $28,7\pm 0,2$ ,  $29,4\pm 0,2$ ,  $30,9\pm 0,2$ ,  $33,2\pm 0,2$ ,  $37,9\pm 0,2$  и  $38,2\pm 0,2$  градусов.

[0083] В одном из вариантов осуществления Форма А имеет начальную температуру  $168,7$  °С в ДСК (дифференциальная сканирующая калориметрия).

[0084] В одном из вариантов осуществления Форма А имеет распределение частиц по размерам  $D_{90}$  в пределах от приблизительно  $50$  до приблизительно  $70$  мкм, предпочтительно приблизительно  $62$  мкм.

[0085] В одном из вариантов осуществления Форма А по существу характеризуется DVS, показанной на фиг. 19.

[0086] В одном из вариантов осуществления кристаллическая форма представляет собой Форму А\*, по существу характеризующуюся порошковой рентгеновской дифрактограммой, показанной на фиг. 2.

[0087] В одном из вариантов осуществления кристаллическая форма представляет собой Форму А\*\*, которая представляет собой монокристалл, как по существу показано на фиг. 3-6.

[0088] В одном из вариантов осуществления кристаллическая форма представляет собой монокристалл, то есть Форму А\*\*, по существу характеризующуюся экспериментальной или расчетной порошковой рентгеновской дифрактограммой, показанной на фиг. 6.

[0089] В одном из вариантов осуществления монокристаллическая Форма А\*\* имеет следующие параметры ячейки:

$$a = 8,7232(5) \text{ \AA}$$

$$b = 12,9311(7) \text{ \AA}$$

$$c = 24,0303(14) \text{ \AA}$$

$$\alpha = 90^\circ$$

$$\beta = 99,513(2)^\circ$$

$$\gamma = 90^\circ.$$

[0090] В одном из вариантов осуществления монокристаллическая форма A\*\* имеет расстояние между ячейками моноклинного P2<sub>1</sub>.

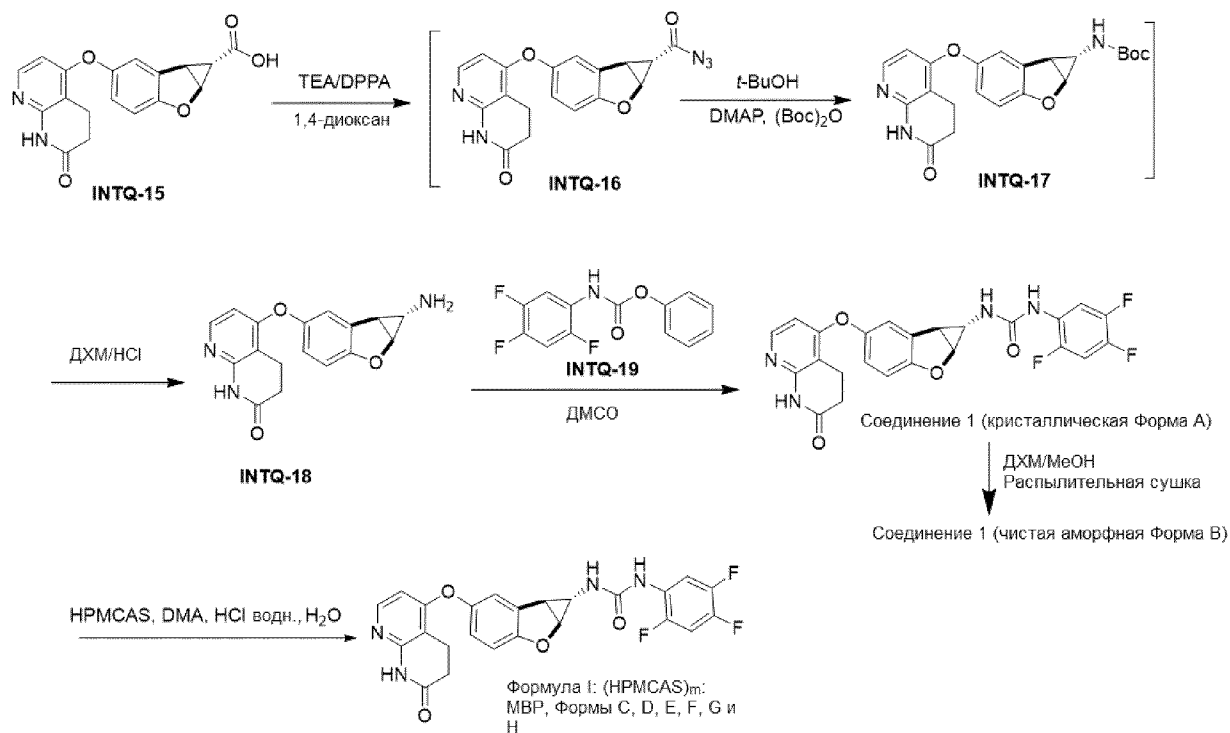
[0091] В одном из вариантов осуществления Соединение 1 находится в чистой аморфной форме, которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, не содержащей дифракционных пиков, имеющих значения угла 2 $\theta$ .

[0092] Также раскрыт способ получения кристаллической Формы А. Способ получения кристаллической Формы А включает кристаллизацию (включая кристаллизацию охлаждением, выпарную кристаллизацию, вакуумную кристаллизацию, реакцию и кристаллизацию с высаливанием), перекристаллизацию, фракционную кристаллизацию и т. п. В одном из вариантов осуществления кристаллическую Форму А получают с помощью процесса суспендирования, включающего суспендирование Соединения 1 в растворителе. Способ дополнительно включает перемешивание во время процесса суспендирования, например, перемешивание в течение 1-4 часов или дольше, предпочтительно перемешивание в течение по меньшей мере 4 часов, например, 5 часов и т. п. Способ также включает отделение вещества суспензии, содержащего осадок Соединения 1. В одном из вариантов осуществления растворитель представляет собой полярный растворитель, такой как простой эфир, сложный эфир карбоновой кислоты, нитрил, кетон, амид, сульфон, сульфоксид или галогенированный углеводород; более предпочтительно полярный растворитель включает, не ограничиваясь перечисленным, уксусную кислоту, ацетон, ацетонитрил, бензол, хлороформ, четыреххлористый углерод, дихлорметан, диметилсульфоксид, 1,4-диоксан, этанол, этилацетат, бутанол, трет-бутанол, N,N-диметилацетамид, N,N-диметилформамид, формамид, муравьиную кислоту, гептан, гексан, изопропанол, метанол, метилэтилкетон, 1-метил-2-пирролидон, мезитилен, нитрометан, полиэтиленгликоль, пропанол, 2-пропанон, пиридин, тетрагидрофуран, толуол, ксилол, их смеси и т. п.

[0093] В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме Соединения 1 (Форма А), полученной или очищенной в соответствии с процедурами, изображенными на схеме 1. Следует отметить, что способы, раскрытые в настоящем документе, являются особенно подходящими для воспроизводимого, осуществляемого в промышленных масштабах производства Соединения 1 в высоком качестве и с хорошими выходами.

Схема 1





[0094] Свободное основание Соединения 1 было получено в кристаллической Форме А в ходе процесса синтеза, которая является умеренно гигроскопичной с увеличением содержания воды на 4,96% в интервале ОВ от 0 до 80%. Кристаллическая Форма А была изменена на кристаллическую Форму А\* после динамической сорбции паров (DVS).

[0095] Кристаллизация кристаллических форм согласно настоящему изобретению также может быть проведена в подходящей системе растворителей, содержащей по меньшей мере один растворитель, путем испарения растворителя, охлаждения и/или добавления антирастворителей (растворителей, которые менее способны сольбилизовать Соединение 1, включая, не ограничиваясь перечисленным, описанные в настоящем документе) для достижения перенасыщения в системе растворителей.

[0096] Кристаллизацию можно проводить с затравочными кристаллами или без них, что описано в настоящем изобретении.

[0097] Индивидуальные кристаллические формы, предложенные в настоящем изобретении, развиваются в определенных условиях, зависящих от конкретных термодинамических и равновесных свойств процесса кристаллизации. Следовательно, специалисту в данной области техники будет ясно, что образующиеся кристаллы являются следствием кинетических и термодинамических свойств процесса кристаллизации. При определенных условиях (например, растворителе, температуре, давлении и концентрации соединения) конкретная кристаллическая форма может быть более стабильной, чем другая кристаллическая форма (или даже более стабильной, чем любые другие кристаллические формы). Однако определенные кристаллы с относительно низкой термодинамической

стабильностью могут иметь благоприятную кинетическую стабильность. Дополнительные факторы, помимо кинетики, такие как время, распределение примесей, перемешивание, наличие или отсутствие затравочных кристаллов и т. д., также могут влиять на кристаллическую форму.

[0098] В четвертом аспекте настоящего изобретения раскрыт способ получения стабильной аморфной твердой дисперсии или комплекса, раскрытых в настоящем документе, включающий стадию соосаждения Соединения 1 и НРМСАС.

[0099] В одном из вариантов осуществления Соединение 1 и НРМСАС одновременно выпадают в осадок с образованием молекулярной дисперсии Соединения 1 в матрице, образованной НРМСАС.

[0100] В одном из вариантов осуществления способ включает стадию осаждения, контролируемого растворителем. В предпочтительном варианте осуществления способ включает стадию технологии микроосажденного нефасованного порошка (МВР).

[0101] В одном из вариантов осуществления НРМСАС имеет высокое отношение сукцинильного замещения к ацетильному замещению (отношение S/A). В другом варианте осуществления НРМСАС представляет собой НРМСАС-LF, НРМСАС-MF или НРМСАС-HF, или смесь двух или более из указанных выше веществ.

[0102] В одном из вариантов осуществления Соединение 1 находится в кристаллической или аморфной форме. В предпочтительном варианте осуществления Соединение 1 представляет собой Форму А, как раскрыто в настоящем документе.

[0103] В одном из вариантов осуществления массовое соотношение Соединения 1 в форме свободного основания и НРМСАС составляет от приблизительно 1:9 до приблизительно 9:1, предпочтительно от приблизительно 1:4 до приблизительно 2:3; предпочтительно приблизительно 3:7 или приблизительно 1:4; более предпочтительно приблизительно 1:4.

[0104] В одном из вариантов осуществления НРМСАС представляет собой НРМСАС-LF, или НРМСАС-MF, или НРМСАС-HF; и Соединение 1 в форме свободного основания и НРМСАС-MF присутствуют в массовом соотношении 3:7; или Соединение 1 в форме свободного основания и НРМСАС-MF присутствуют в массовом соотношении 2:3; Соединение 1 в форме свободного основания и НРМСАС-MF присутствуют в массовом соотношении 1:4; Соединение 1 в форме свободного основания и НРМСАС-LF присутствуют в массовом соотношении 1:9; Соединение 1 в форме свободного основания и НРМСАС-LF присутствуют в массовом соотношении 1:4; Соединение 1 в форме свободного основания и НРМСАС-LF присутствуют в массовом соотношении 3:7; Соединение 1 в форме свободного основания и НРМСАС-LF присутствуют в массовом

соотношении 2:3; или Соединение 1 в форме свободного основания и НРМСАС-НF присутствуют в массовом соотношении 1:4.

[0105] В одном из вариантов осуществления способ включает растворение Соединения 1 и НРМСАС в органическом растворителе. В предпочтительном варианте осуществления органический растворитель представляет собой N,N-диметилформамид (DMФА), N,N-диметилацетамид (DMAc), диметилсульфоксид (DMSO) или N-метил-2-пирролидон (NMP).

[0106] В одном из вариантов осуществления полученный раствор Соединения 1 и НРМСАС добавляют в воду или кислый водный раствор, в результате чего Соединение 1 и НРМСАС одновременно выпадают в осадок с образованием твердой дисперсии или комплекса, раскрытых в настоящем документе. В предпочтительном варианте осуществления кислый водный раствор представляет собой водный раствор соляной кислоты (HCl). В предпочтительном варианте осуществления воду или кислый водный раствор необязательно охлаждают. В даже более предпочтительном варианте осуществления воду или кислый водный раствор необязательно охлаждают до 2-8 °C.

[0107] В одном из вариантов осуществления полученное твердое вещество сушат с получением аморфной твердой дисперсии в виде MBP или комплекса.

[0108] В одном из вариантов осуществления полученное твердое вещество дополнительно необязательно микронизируют, например, путем размолла на струйной мельнице, с получением порошка с размером частиц, пригодным для получения лекарственного средства, например, с D<sub>90</sub> менее 150 мкм или 200 мкм.

[0109] В одном из вариантов осуществления твердая дисперсия или комплекс находится в аморфной форме.

[0110] В одном из вариантов осуществления твердая дисперсия или комплекс имеет температуру стеклования приблизительно 110-115 °C, предпочтительно приблизительно 111 °C.

[0111] В одном из вариантов осуществления раскрытый в настоящем документе способ включает:

- a) растворение Соединения 1 и НРМСАС в органическом растворителе;
- b) соосаждение Соединения 1 и НРМСАС путем добавления раствора со стадии a) в воду или кислый водный раствор; и
- c) промывание полученного твердого вещества водой и/или водным раствором соляной кислоты для удаления органического растворителя.

[0112] В одном из вариантов осуществления раскрытая в настоящем документе аморфная твердая дисперсия также может быть получена распылительной сушкой.

[0113] В пятом аспекте настоящего изобретения раскрыта чистая аморфная форма Соединения 1. Чистая аморфная форма Соединения 1, раскрытая в настоящем документе, может найти применение в производстве фармацевтических препаратов, поскольку (1) она не демонстрирует каких-либо изменений кристаллической формы в течение периода испытания в 14 дней, т. е. не демонстрирует кристаллических пиков через 14 дней; и (2) она демонстрирует относительно более высокую биодоступность, чем кристаллическая Форма А.

[0114] В одном из вариантов осуществления чистая аморфная форма Соединения 1, раскрытая в настоящем документе, по существу характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, показанной на фиг. 7, без углов дифракционных пиков.

[0115] В одном из вариантов осуществления чистая аморфная форма Соединения 1, раскрытая в настоящем документе, по существу характеризуется спектром  $^1\text{H}$ -ЯМР, показанным на фиг. 21.

[0116] В одном из вариантов осуществления чистая аморфная форма Соединения 1, раскрытая в настоящем документе, имеет температуру стеклования приблизительно от 135 до 143 °С, предпочтительно приблизительно 138,3 °С.

[0117] В одном из вариантов осуществления чистая аморфная форма Соединения 1, раскрытая в настоящем документе, имеет распределение частиц по размерам  $D_{90}$  в пределах от приблизительно 60 до приблизительно 80 мкм, распределение частиц по размерам  $D_{50}$  в пределах от приблизительно 2 до приблизительно 6 мкм, распределение частиц по размерам  $D_{10}$  в пределах от приблизительно 1 до приблизительно 2 мкм; предпочтительно распределение частиц по размерам  $D_{90}$  приблизительно 69,9 мкм, распределение частиц по размерам  $D_{50}$  приблизительно 3,5 мкм, распределение частиц по размерам  $D_{10}$  приблизительно 1,4 мкм.

[0118] В настоящем документе также раскрыт способ получения чистой аморфной формы Соединения 1, включающий распылительную сушку кристаллической формы Соединения 1 в полярном растворителе с получением порошкообразного вещества.

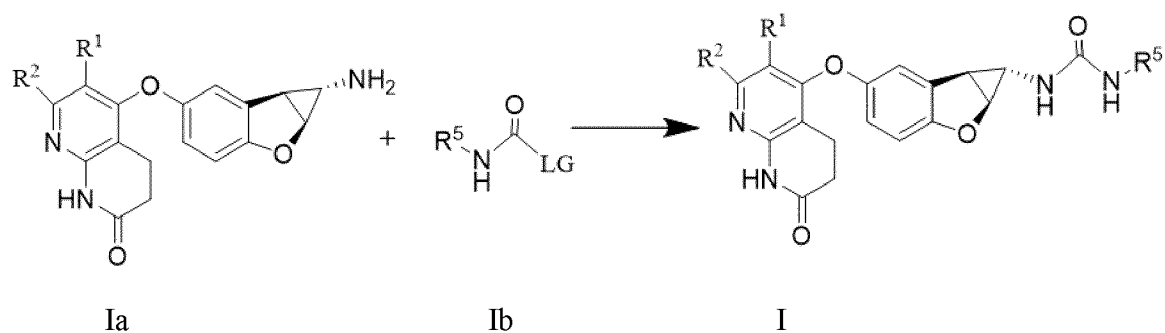
[0119] Предпочтительно полярный растворитель включает простой эфир, сложный эфир карбоновой кислоты, нитрил, кетон, амид, сульфон, сульфоксид или галогенированный углеводород. Более предпочтительно полярный растворитель включает, не ограничиваясь перечисленным, уксусную кислоту, ацетон, ацетонитрил, бензол, хлороформ, четыреххлористый углерод, дихлорметан, диметилсульфоксид, 1,4-диоксан, этанол, этилацетат, бутанол, трет-бутанол, N,N-диметилацетамид, N,N-диметилформамид, формамид, муравьиную кислоту, гептан, гексан, изопропанол, метанол, метилэтилкетон, 1-метил-2-пирролидон, мезитилен, нитрометан, полиэтиленгликоль, пропанол, 2-пропанон,

пиридин, тетрагидрофуран, толуол, ксилол, их смеси и т. д. Предпочтительно полярный растворитель представляет собой смесь галогенированных углеводородов/амидов, такую как смесь ДХМ/MeOH.

[0120] Предпочтительно распылительную сушку проводят с помощью распылительной сушилки. Предпочтительно температуру на входе распылительной сушилки устанавливают равной приблизительно от 50 до 70 °С, а температуру на выходе из распылительной сушилки устанавливают равной приблизительно от 25 до 45 °С. Более предпочтительно температуру на входе распылительной сушилки устанавливают равной приблизительно 60 °С, а температуру на выходе из распылительной сушилки устанавливают равной приблизительно 35 °С.

[0121] В седьмом аспекте настоящего изобретения раскрыт способ массового производства ингибиторов димера киназы B-RAF, раскрытых в настоящем документе. В частности, раскрытый в настоящем документе способ подходит для получения раскрытых в настоящем документе ингибиторов димера киназы B-RAF, в особенности Соединения 1, в высоком качестве, с воспроизводимостью с высоким выходом в промышленном масштабе. Раскрытый в настоящем документе способ значительно снижает стоимость производства за счет отказа от использования дорогостоящей колонной хроматографии и позволяет контролировать содержание примеси-1 на уровне ниже 0,5% в условиях, раскрытых в настоящем документе, даже менее 0,05% при оптимизированных условиях.

[0122] В одном из вариантов осуществления способ включает подвергание амина Формулы Ia и защищенного карбамоильного соединения Формулы Ib реакции конденсации с получением соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли,



где

каждый из  $R^1$  и  $R^2$ , которые могут быть одинаковыми или разными, независимо выбран из водорода, галогена, алкила, алкенила, циклоалкила, арила, гетероцикла, гетероарила, алкинила,  $-CN$ ,  $-NR^6R^7$ ,  $-OR^6$ ,  $-COR^6$ ,  $-CO_2R^6$ ,  $-CONR^6R^7$ ,  $-C(=NR^6)NR^7R^8$ ,  $-NR^6COR^7$ ,  $-NR^6CONR^7R^8$ ,  $-NR^6CO_2R^7$ ,  $-SO_2R^6$ ,  $-NR^6SO_2NR^7R^8$ ,  $-NR^6SO_2R^7$  и  $-NR^6SO_2$ арила, где каждый из указанного алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероцикла,

гетероарила, арила и гетероциклила независимо необязательно замещен одним, или двумя, или тремя заместителями  $R^9$ ;

$R^5$  выбран из алкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, каждый из которых независимо необязательно замещен одним, или двумя, или тремя заместителями  $R^9$ ;

LG представляет собой уходящую группу;

каждый из  $R^6$ ,  $R^7$  и  $R^8$ , которые могут быть одинаковыми или разными, независимо выбран из H, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила; или каждый из ( $R^6$  и  $R^7$ ) и/или ( $R^7$  и  $R^8$ ) вместе с атомом (атомами), к которому они присоединены, образуют кольцо, выбранное из гетероциклических и гетероарильных колец, необязательно замещенных одним, или двумя, или тремя заместителями  $R^9$ ;

$R^9$  выбран из галогена, галогеналкила, алкила, алкенила, циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, алкинила, оксо, -алкил- $NR^aR^b$ , -CN, -OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -COR<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, нитро, -NR<sup>a</sup>COR<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>арила, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup> и -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>арила, где каждый из указанного циклоалкила, арила, гетероарила или гетероциклила независимо замещен одним, или двумя, или тремя заместителями, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила, где каждый из  $R^a$ ,  $R^b$  и  $R^c$  независимо выбран из H, галогеналкила, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, или каждый из ( $R^a$  и  $R^b$ ) и/или ( $R^b$  и  $R^c$ ) вместе с атомом (атомами), к которому они присоединены, образуют кольцо, выбранное из гетероциклических и гетероарильных колец, необязательно замещенных галогеном и алкилом.

[0123] В одном из вариантов осуществления реакцию конденсации амина Формулы Ia и защищенного карбамоильного соединения Формулы Ib проводят в органическом растворителе. В одном из вариантов осуществления реакцию конденсации проводят с раствором амина Формулы Ia в органическом растворителе и защищенным карбамоильным соединением Формулы Ib. В одном из вариантов осуществления реакцию конденсации проводят с амином Формулы Ia и раствором защищенного карбамоильного соединения Формулы Ib в органическом растворителе.

[0124] В одном из вариантов осуществления реакцию конденсации проводят в безводных условиях. В одном из вариантов осуществления реакцию конденсации проводят путем добавления защищенного карбамоильного соединения Формулы Ib в раствор амина Формулы Ia в органическом растворителе.

[0125] В одном из вариантов осуществления органический растворитель, как правило, выбран из группы, состоящей из неполярного растворителя, полярного протонного

растворителя и полярного апротонного растворителя, или их смеси. Подходящие полярные апротонные растворители включают, не ограничиваясь перечисленным, N-метилпирролидон, N-метилморфолин, метилизобутилкетон, метилэтилкетон, тетрагидрофуран, дихлорметан, этилацетат, ацетон, N,N-диметилформамид, ацетонитрил и диметилсульфоксид. Подходящие полярные протонные растворители включают, не ограничиваясь перечисленным, метанол, этанол, n-пропанол, изопропанол, n-бутанол, изобутанол, трет-бутанол и уксусную кислоту. Подходящие неполярные растворители включают, не ограничиваясь перечисленным, диоксан, толуол, гексан, циклогексан и диэтиловый эфир.

[0126] В дополнительном варианте осуществления органический растворитель представляет собой полярный апротонный растворитель. В дополнительных вариантах осуществления органический растворитель представляет собой N-метилпирролидон, N-метилморфолин, метилизобутилкетон, метилэтилкетон, тетрагидрофуран, дихлорметан, этилацетат, ацетон, N,N-диметилформамид, ацетонитрил и диметилсульфоксид, или смесь двух или более. В дополнительном варианте осуществления органический растворитель представляет собой N-метилморфолин, диметилсульфоксид или их смесь.

[0127] В одном из вариантов осуществления количество органического растворителя не ограничено каким-либо особым образом при условии, что амин Формулы Ia растворен в достаточной степени.

[0128] В одном из вариантов осуществления реакцию конденсации проводят в вакууме. В дополнительном варианте осуществления реакцию конденсации проводят в низком вакууме, составляющем всего лишь -0,10 МПа.

[0129] В одном из вариантов осуществления реакцию конденсации проводят при температуре приблизительно от 10 до 50 °C или при температуре приблизительно от 15 до 25 °C. В дополнительном варианте осуществления реакцию конденсации проводят при температуре приблизительно 20±5 °C.

[0130] В одном из вариантов осуществления реакцию конденсации проводят в течение по меньшей мере приблизительно 0,5 часа, по меньшей мере приблизительно 1 часа, по меньшей мере приблизительно 2 часов, по меньшей мере приблизительно 3 часов, по меньшей мере приблизительно 4 часов. В дополнительном варианте осуществления реакцию конденсации проводят в течение приблизительно 3 часов.

[0131] В одном из вариантов осуществления содержание примеси-1 в продукте реакции конденсации составляет ниже 0,5%, даже менее 0,05% (при определении с помощью ВЭЖХ) в лучшем варианте осуществления.

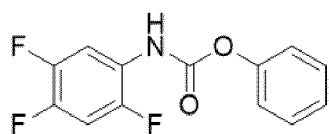
[0132] В одном из вариантов осуществления R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> оба представляют собой водород.

[0133] В одном из вариантов осуществления  $R^5$  представляет собой арил, необязательно замещенный одним, или двумя, или тремя заместителями  $R^9$ . В дополнительном варианте осуществления  $R^5$  представляет собой фенил, необязательно замещенный одним, или двумя, или тремя галогенами. В еще одном варианте осуществления  $R^5$  представляет собой 2,4,5-трифторфенил.

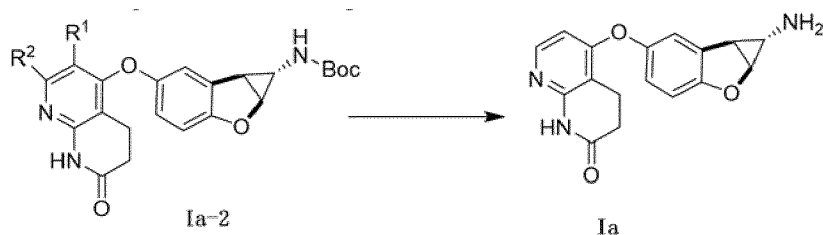
[0134] В одном из вариантов осуществления соединение Формулы I представляет собой 1-((1S,1aS,6bS)-5-((7-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-4-ил)окси)-1a,6b-дигидро-1H-циклопропа[b]бензофуран-1-ил)-3-(2,4,5-трифторфенил)мочевину или ее фармацевтически приемлемую соль.

[0135] Хотя уходящая группа не ограничена каким-либо особым образом, в одном из вариантов осуществления LG представляет собой алкил, циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил или  $-OR^a$ , где алкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, нитро, гидроксильной или алкоксильной, и где  $R^a$  представляет собой алкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогена, нитро,  $-CN$ , гидроксильной или алкоксильной. В дополнительном варианте осуществления LG представляет собой  $-OR^a$ , где  $R^a$  представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогена, нитро,  $-CN$ , гидроксильной или алкоксильной. В еще одном варианте осуществления LG представляет собой незамещенный фенокси.

[0136] В еще одном варианте осуществления соединение Формулы Ib представляет собой



[0137] В одном из вариантов осуществления соединение Формулы Ia получают взаимодействием соединения Формулы Ia-2 в органическом растворителе в присутствии кислоты



[0138] В дополнительном варианте осуществления органический растворитель выбран из группы, состоящей из неполярного растворителя, полярного протонного растворителя и

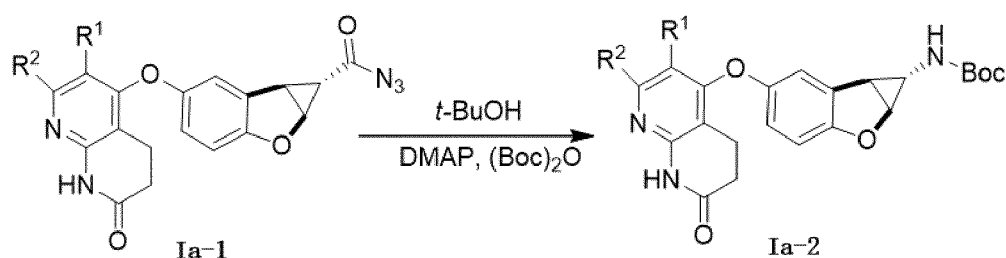


полярного апротонного растворителя, или их смеси. Подходящие полярные апротонные растворители включают, не ограничиваясь перечисленным, N-метилпирролидон, N-метилморфолин, метилизобутилкетон, метилэтилкетон, тетрагидрофуран, дихлорметан, этилацетат, ацетон, N,N-диметилформамид, ацетонитрил и диметилсульфоксид. Подходящие полярные протонные растворители включают, не ограничиваясь перечисленным, метанол, этанол, n-пропанол, изопропанол, n-бутанол, изобутанол, трет-бутанол и уксусную кислоту. Подходящие неполярные растворители включают, не ограничиваясь перечисленным, диоксины, алкан, толуол, гексан, циклогексан и диэтиловый эфир. В еще одном варианте осуществления растворитель представляет собой этанол или дихлорметан.

[0139] В дополнительном варианте осуществления кислота представляет собой минеральную кислоту, например, выбранную из группы, состоящей из соляной кислоты, фосфорной кислоты, бромистоводородной кислоты, серной кислоты, сернистой кислоты и азотной кислоты; и органическую кислоту, например, выбранную из группы, состоящей из яблочной кислоты, малеиновой кислоты и фумаровой кислоты, винной кислоты, янтарной кислоты, лимонной кислоты, молочной кислоты, метансульфоновой кислоты, п-толуолсульфоновой кислоты, 2-гидроксиэтансульфоновой кислоты, бензойной кислоты, салициловой кислоты, стеариновой кислоты, алкановой кислоты (такой как уксусная кислота и  $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ , где n выбрано из 0-4).

[0140] Температура реакции не ограничена каким-либо особым образом, обычно реакцию проводят при комнатной температуре.

[0141] В одном из вариантов осуществления соединение Формулы Ia-2 получают взаимодействием соединения Формулы Ia-1 в  $(\text{Boc})_2\text{O}/t\text{-BuOH}$  в присутствии катализатора



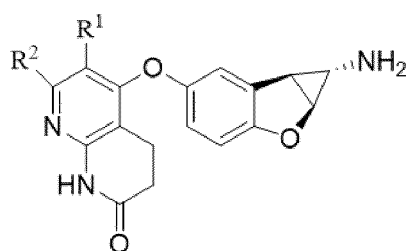
[0142] Получение соединения Формулы Ia-2 из соединения Формулы Ia-1 обычно проводят при температуре приблизительно 70-100 °C, предпочтительно приблизительно 85±5 °C.

[0143] Хотя примесь-1 также образуется во время реакции перегруппировки Курциуса ацилазида Формулы Ia-1 и трет-бутанола, растворимость и полярность примеси-1 сильно отличаются от Формулы Ia-2. Следовательно, примесь-1 может быть легко удалена

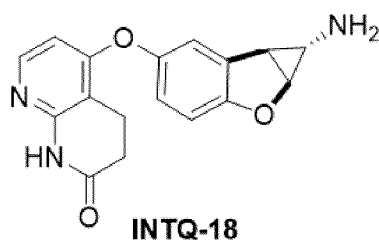
фильтрованием через слой силикагеля во время реакции, что позволяет получать промежуточный амин формулы Ia, свободный от примесей. В одном из вариантов осуществления примесь-1 может быть удалена после образования трет-бутилкарбамата Формулы Ia-2 из ацилазида Формулы Ia-1. В еще одном варианте осуществления примесь-1 может быть удалена после образования амина Формулы Ia из трет-бутилкарбамата Формулы Ia-2, что дополнительно снижает стоимость и является более удобным. Способ удаления примеси-1 включает обычный метод, такой как фильтрация через слой силикагеля или диатомитовой земли, а также другие подходящие промышленные процедуры.

[0144] В одном из вариантов осуществления катализатор представляет собой DMAP.

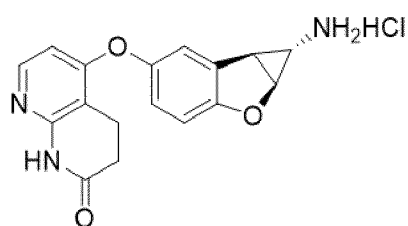
[0145] В настоящем документе также раскрыто соединение Формулы Ia



или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> являются такими, как определено выше. В одном из вариантов осуществления соединение



Формулы Ia представляет собой или его фармацевтически приемлемую соль. В дополнительном варианте осуществления соединение Формулы Ia



представляет собой

[0146] В восьмом аспекте настоящего изобретения раскрыт способ лечения или предупреждения заболевания или расстройства, восприимчивого к ингибированию киназ Raf, у субъекта, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества Соединения 1, где Соединение 1 находится в аморфной твердой дисперсии, как раскрыто в настоящем документе, или в составе комплекса, как раскрыто в настоящем документе, или в кристаллической форме, раскрытой в настоящем документе, или в чистой аморфной форме, раскрытой в настоящем документе.

[0147] В одном из вариантов осуществления заболевание или расстройство представляет собой рак, выбранный из группы, состоящей из рака головного мозга, рака легкого, рака почки, рака костей, рака печени, рака мочевого пузыря, рака молочной железы, головы и шеи, рака яичника, меланомы, рака кожи, рака надпочечников, рака шейки матки, лимфомы или опухолей щитовидной железы, и их осложнений.

[0148] В еще одном варианте осуществления заболевание представляет собой рак с мутацией BRAF (V600E или отличной от V600E), или NRAS, или KRAS, выбранный из рака головного мозга, рака легкого, рака почки, рака костей, рака печени, рака мочевого пузыря, рака молочной железы, головы и шеи, рака яичника, меланомы, рака кожи, рака надпочечников, рака шейки матки, лимфомы или опухолей щитовидной железы, и их осложнений.

[0149] В еще одном варианте осуществления вводимая дозировка Соединения 1 составляет 1-200 мг/сут, а частота введения составляет от одного до трех раз в сутки.

[0150] В еще одном варианте осуществления вводимая дозировка Соединения 1 составляет 2,5-100 мг/сут, а частота введения составляет от одного до трех раз в сутки.

[0151] В еще одном варианте осуществления вводимая дозировка Соединения 1 составляет 5-50 мг/сут, а частота введения составляет один раз в сутки.

[0152] В одном из вариантов осуществления субъект представляет собой крысу, собаку или человека.

[0153] В шестом аспекте настоящего изобретения раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество Соединения 1, в частности, Соединения 1 в любой из Формы А, А\*, А\*\*, В, С, D, E, F, G, H, I, J или K, раскрытых в настоящем документе. Активное соединение(ия) может составлять 1-99 мас.%, предпочтительно 1-50 мас.%, или более предпочтительно 1-30 мас.%, или наиболее предпочтительно 1-20 мас.% относительно композиции.

[0154] Фармацевтические композиции могут быть введены перорально в таких формах, как капсулы, таблетки, пилюли, порошки, инъекции с замедленным высвобождением в такой форме, как стерильный раствор, суспензия или эмульсия; с помощью формы для местного лечения, такой как паста, крем или мазь; или посредством ректальной формы, такой как суппозитории. Фармацевтические композиции могут быть в стандартной лекарственной форме, подходящей для точного дозирования.

[0155] Подходящие фармацевтические носители включают воду, различные органические растворители и различные инертные разбавители или наполнители. При необходимости фармацевтические композиции могут содержать различные добавки, такие как вкусоароматические вещества, адгезивы и эксципиенты. Для перорального введения

таблетки и капсулы могут содержать различные эксципиенты, такие как лимонная кислота, различные разрыхлители, такие как крахмал, альгиновые кислоты и некоторые силикаты, а также различные адгезивы, такие как сахароза, желатин и гуммиарабик. Кроме того, при производстве таблеток обычно используют смазывающие вещества, включая стеарат магния и тальк. Те же типы твердых компонентов также могут быть использованы для приготовления мягких и твердых желатиновых капсул. Когда для перорального введения требуется водная суспензия, активное соединение может быть смешано с различными подсластителями или вкусоароматическими агентами, пигментами или комбинациями красителей. При необходимости можно использовать различные эмульгаторы или получать суспензии; могут быть использованы разбавители, такие как вода, этанол, пропиленгликоль, глицерин или их комбинация.

[0156] Описанные выше фармацевтические композиции предпочтительно вводят перорально.

[0157] Описанные выше фармацевтические композиции предпочтительно находятся в форме капсул или таблеток.

[0158] В контексте настоящего документа следующие слова, фразы и символы обычно имеют значения, указанные ниже, за исключением случаев, когда из контекста, в котором они используются, следует иное. Следующие сокращения и термины имеют указанные значения по всему тексту:

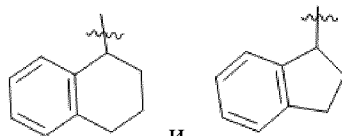
[0159] Термин «алкил» в настоящем документе относится к углеводородной группе, выбранной из линейных и разветвленных насыщенных углеводородных групп, содержащих от 1 до 18, например, от 1 до 12, кроме того, например, от 1 до 10, более того, например, от 1 до 6, атомов углерода. Примеры алкильной группы могут быть выбраны из метила, этила, 1-пропила или н-пропила («n-Pr»), 2-пропила или изопропила («i-Pr»), 1-бутила или н-бутила («n-Bu»), 2-метил-1-пропила или изобутила («i-Bu»), 1-метилпропила или втор-бутила («s-Bu») и 1,1-диметилэтила или трет-бутила («t-Bu»). Другие примеры алкильной группы могут быть выбраны из 1-пентильной (н-пентильной,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2-пентильной ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3-пентильной ( $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 2-метил-2-бутильной ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3-метил-2-бутильной ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 3-метил-1-бутильной ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2-метил-1-бутильной ( $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1-гексильной ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2-гексильной ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3-гексильной ( $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ), 2-метил-2-пентильной ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3-метил-2-пентильной ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4-метил-2-пентильной ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 3-метил-3-пентильной ( $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 2-метил-3-пентильной ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

$\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ , 2,3-диметил-2-бутильной ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ) и 3,3-диметил-2-бутильной ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ) групп.

[0160] Термин «алкенил» в настоящем документе относится к углеводородной группе, выбранной из линейных и разветвленных углеводородных групп, содержащих по меньшей мере одну двойную связь  $\text{C}=\text{C}$  и от 2 до 18, например, от 2 до 6 атомов углерода. Примеры алкенильной группы могут быть выбраны из этенильной или винильной ( $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), проп-1-енильной ( $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$ ), проп-2-енильной ( $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 2-метилпроп-1-енильной, бут-1-енильной, бут-2-енильной, бут-3-енильной, бут-1,3-диенильной, 2-метилбут-1,3-диенильной, гекс-1-енильной, гекс-2-енильной, гекс-3-енильной, гекс-4-енильной и гекс-1,3-диенильной групп.

[0161] Термин «алкинил» в настоящем документе относится к углеводородной группе, выбранной из линейной и разветвленной углеводородной группы, содержащей по меньшей мере одну тройную связь  $\text{C}\equiv\text{C}$  и от 2 до 18, например, от 2 до 6 атомов углерода. Примеры алкинильной группы включают этинильную ( $-\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 1-пропинильную ( $-\text{C}\equiv\text{CCH}_3$ ), 2-пропинильную (пропаргильную,  $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 1-бутинильную, 2-бутинильную и 3-бутинильную группы.

[0162] Термин «циклоалкил» в настоящем документе относится к углеводородной группе, выбранной из насыщенных и частично ненасыщенных циклических углеводородных групп, содержащих моноциклические и полициклические (например, бициклические и трициклические) группы. Например, циклоалкильная группа может содержать от 3 до 12, например, от 3 до 8, более того, от 3 до 6, от 3 до 5 или от 3 до 4 атомов углерода. Более того, например, циклоалкильная группа может быть выбрана из моноциклической группы, содержащей от 3 до 12, например, от 3 до 8, от 3 до 6 атомов углерода. Примеры моноциклической циклоалкильной группы включают циклопропильную, циклобутильную, циклопентильную, циклогексильную, циклогептильную, циклооктильную, циклононильную, циклодецильную, циклоундецильную и циклододещильную группы. Примеры бициклических циклоалкильных групп включают группы, содержащие от 7 до 12 атомов кольца, расположенных в виде бициклического кольца, выбранного из кольцевых систем [4,4], [4,5], [5,5], [5,6] и [6,6], или в виде мостикового бициклического кольца, выбранного из бицикло[2.2.1]гептана, бицикло[2.2.2]октана и бицикло[3.2.2]нонана. Дополнительные примеры бициклических циклоалкильных групп включают организованные в виде бициклического кольца, выбранного из кольцевых систем [5,6] и



[6,6], такие как и , где волнистые линии обозначают места

присоединения. Кольцо может быть насыщенным или иметь по меньшей мере одну двойную связь (т. е. частично ненасыщенным), но не является полностью сопряженным и не является ароматическим, как это определено в настоящем документе.

[0163] Термин «арил» в настоящем документе относится к группе, выбранной из:

5- и 6-членных карбоциклических ароматических колец, например, фенила;

бициклических кольцевых систем, таких как 7-12-членные бициклические кольцевые системы, в которых по меньшей мере одно кольцо является карбоциклическим и ароматическим, выбранным, например, из нафталина, индана и 1,2,3,4-тетрагидрохинолина; и

трициклических кольцевых систем, таких как 10-15-членные трициклические кольцевые системы, в которых по меньшей мере одно кольцо является карбоциклическим и ароматическим, например, флуорена.

[0164] Термин «галоген» в настоящем документе относится к F, Cl, Br или I.

[0165] Термин «гетероарил» в настоящем документе относится к группе, выбранной из:

5-7-членных ароматических моноциклических колец, содержащих по меньшей мере один гетероатом, например, от 1 до 4, или, в некоторых вариантах осуществления, от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, при этом оставшиеся атомы кольца представляют собой углерод;

8-12-членных бициклических колец, содержащих по меньшей мере один гетероатом, например, от 1 до 4, или, в некоторых вариантах осуществления, от 1 до 3, или, в других вариантах осуществления, 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, при этом оставшиеся атомы кольца представляют собой углерод, и где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим и по меньшей мере один гетероатом присутствует в ароматическом кольце; и

11-14-членных трициклических колец, содержащих по меньшей мере один гетероатом, например, от 1 до 4, или, в некоторых вариантах осуществления, от 1 до 3, или, в других вариантах осуществления, 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, при этом оставшиеся атомы кольца представляют собой углерод, и где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим и по меньшей мере один гетероатом присутствует в ароматическом кольце.

[0166] Например, гетероарильная группа включает 5-7-членное гетероциклическое ароматическое кольцо, конденсированное с 5-7-членным циклоалкильным кольцом. Для таких конденсированных бициклических гетероарильных кольцевых систем, в которых только одно из колец содержит по меньшей мере один гетероатом, место присоединения может находиться в гетероароматическом кольце или в циклоалкильном кольце.

[0167] Когда общее количество атомов S и O в гетероарильной группе превышает 1, эти гетероатомы не являются соседними друг с другом. В некоторых вариантах осуществления общее количество атомов S и O в гетероарильной группе не превышает 2. В некоторых вариантах осуществления общее количество атомов S и O в ароматическом гетероцикле не превышает 1.

[0168] Примеры гетероарильной группы включают, не ограничиваясь перечисленным (нумерация начинается от положения связи, которому присвоена очередность 1), пиридил (такой как 2-пиридил, 3-пиридил или 4-пиридил), циннолинил, пиазинил, 2,4-пиримидинил, 3,5-пиримидинил, 2,4-имидазолил, имидазопиридинил, изоксазолил, оксазолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, тетразолил, тиенил, триазинил, бензотиенил, фурил, бензофурил, бензоимидазолил, индолил, изоиндолил, индолинил, фталазинил, пиазинил, пиридазинил, пирролил, триазолил, хинолинил, изохинолинил, пиазолил, пирролопиридинил (такой как 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил), пиазолопиридинил (такой как 1H-пиазоло[3,4-b]пиридин-5-ил), бензоксазолил (такой как бензо[d]оксазол-6-ил), птеридинил, пуринил, 1-окса-2,3-диазолил, 1-окса-2,4-диазолил, 1-окса-2,5-диазолил, 1-окса-3,4-диазолил, 1-тия-2,3-диазолил, 1-тия-2,4-диазолил, 1-тия-2,5-диазолил, 1-тия-3,4-диазолил, фуразанил, бензофуразанил, бензотиофенил, бензотиазолил, бензоксазолил, хиназолинил, хиноксалинил, нафтиридинил, фуропиридинил, бензотиазолил (такой как бензо[d]тиазол-6-ил), индазолил (такой как 1H-индазол-5-ил) и 5,6,7,8-тетрагидроизохинолин.

[0169] Термин «гетероциклический», или «гетероцикл», или «гетероциклил» в настоящем документе относится к кольцу, выбранному из 4-12-членных моноциклических, бициклических и трициклических, насыщенных и частично ненасыщенных колец, содержащих по меньшей мере один атом углерода в дополнение к по меньшей мере одному гетероатому, например, 1-4 гетероатомам, или 1-3, или также 1 или 2 гетероатомам, выбранным из кислорода, серы и азота. «Гетероцикл» в настоящем документе также относится к 5-7-членному гетероциклическому кольцу, содержащему по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, конденсированный с 5-, 6- и/или 7-членным циклоалкильным, карбоциклическим ароматическим или гетероароматическим кольцом, при условии, что место присоединения находится в гетероциклическом кольце, когда гетероциклическое кольцо конденсировано с карбоциклическим ароматическим или гетероароматическим кольцом, и что место присоединения может находиться в циклоалкильном или гетероциклическом кольце, когда гетероциклическое кольцо конденсировано с циклоалкилом. «Гетероцикл» в настоящем документе также относится к алифатическому спироциклическому кольцу, содержащему по меньшей мере один

гетероатом, выбранный из N, O и S, при условии, что место присоединения находится в гетероциклическом кольце. Кольца могут быть насыщенными или иметь по меньшей мере одну двойную связь (т. е. частично ненасыщенными). Гетероцикл может быть замещен оксо. Местом присоединения может быть углерод или гетероатом в гетероциклическом кольце. Гетероцикл не является гетероарилом, как определено в настоящем документе.

[0170] Примеры гетероцикла включают, не ограничиваясь перечисленным (нумерация от положения связи, которому присвоена очередность 1), 1-пирролидинил, 2-пирролидинил, 2,4-имидазолидинил, 2,3-пиразолидинил, 1-пиперидинил, 2-пиперидинил, 3-пиперидинил, 4-пиперидинил, 2,5-пиперазинил, пиранил, 2-морфолинил, 3-морфолинил, оксиранил, азиридинил, тиранил, азетидинил, оксетанил, тиэтанил, 1,2-дитиэтанил, 1,3-дитиэтанил, дигидропиридинил, тетрагидропиридинил, тиоморфолинил, тиоксанил, пиперазинил, гомопиперазинил, гомопиперидинил, азепанил, оксепанил, тиепанил, 1,4-оксатианил, 1,4-диоксепанил, 1,4-оксатиепанил, 1,4-оксаазепанил, 1,4-дитиепанил, 1,4-тиазепанил и 1,4-диазепан, 1,4-дитианил, 1,4-азатианил, оксазепинил, диазепинил, тиазепинил, дигидротиенил, дигидропиранил, дигидрофуранил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, тетрагидропиранил, тетрагидротиапиранил, 1-пирролинил, 2-пирролинил, 3-пирролинил, индолинил, 2Н-пиранил, 4Н-пиранил, 1,4-диоксанил, 1,3-диоксоланил, пиразолинил, пиразолидинил, дитианил, дитиоланил, пиразолидинил, имидазолинил, пиримидинонил, 1,1-диоксотiomорфолинил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанил, 3-азабицикло[4.1.0]гептанил и азабицикло[2.2.2]гексанил. Замещенный гетероцикл также включает кольцевую систему, замещенную одним или более оксосодержащими фрагментами, такими как пиперидинил N-оксид, морфолинил-N-оксид, 1-оксо-1-тиоморфолинил и 1,1-диоксо-1-тиоморфолинил.

[0171] Термин «приблизительно» в контексте настоящего документа означает, если не указано иное, что число (например, температура, pH, объем и т. д.) может варьироваться в пределах  $\pm 10\%$ , предпочтительно в пределах  $\pm 5\%$ .

[0172] Следующие методы синтеза, конкретные примеры и тесты эффективности дополнительно описывают отдельные аспекты настоящего изобретения. Они никоим образом не ограничивают и не суживают объем настоящего изобретения.

#### ПРИМЕРЫ

[0173] Приведенные ниже примеры носят иллюстративный характер, и были предприняты усилия для обеспечения точности используемых чисел (например, количество, температуры и т. д.), но следует принимать во внимание возможность некоторых экспериментальных ошибок и отклонений. Если не указано иное, температура указана в градусах Цельсия. Реагенты были приобретены у коммерческих поставщиков, таких как Sigma-Aldrich, Alfa Aesar или TCI, и использовались без дополнительной очистки, если не указано иное.



[0174] Если не указано иное, описанные ниже реакции проводили при положительном давлении азота или аргона или с осушительной трубкой в безводных растворителях; реакционные колбы были снабжены резиновыми мембранами для введения субстратов и реагентов с помощью шприца; а стеклянную посуду сушили в сушильном шкафу и/или сушили при нагревании.

[0175] Если не указано иное, очистку методом колоночной хроматографии проводили на системе Biotage (Производитель: Duax Corporation), имеющей колонку с силикагелем, или на картридже с силикагелем SepPak (Waters), или проводили в системе очистки Teledyne Isco Combiflash с использованием предварительно упакованных картриджей с силикагелем.

[0176] Спектры  $^1\text{H}$  ЯМР и  $^{13}\text{C}$  ЯМР регистрировали на приборе Varian, работающем при 400 МГц.

[0177] Данные интенсивности рентгеновского излучения на бесцветном пластинчатом кристалле измеряли при 173(2) К с использованием дифрактометра Bruker APEX-II CCD (излучение  $\text{CuK}\alpha$ ,  $\lambda = 1,54178 \text{ \AA}$ ). Изображение под микроскопом в поляризованном свете было получено при комнатной температуре.

[0178] В следующих примерах могут использоваться следующие сокращения:

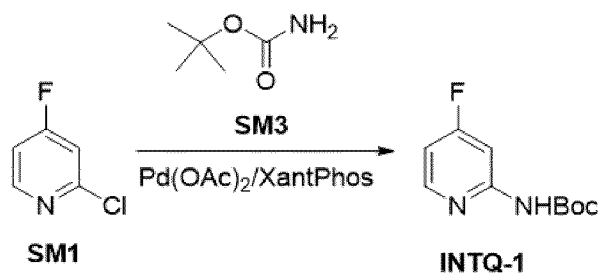
AcOH	Уксусная кислота
AcN	Ацетонитрил
АФИ	Активный фармацевтический ингредиент
Водн.	Водный
Рассол	Насыщенный водный раствор хлорида натрия
Bn	Бензил
BnBr	Бензилбромид
$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	Дихлорметан
DMA	N,N-диметилацетамид
DMFA	N,N-диметилформамид
Dppf	1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
DBU	1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ен
DIPEA или DIPEA	N,N-диизопропилэтиламин
DMAP	4-N,N-диметиламинопиридин
DMFA	N,N-диметилформамид
DMCO	Диметилсульфоксид
EtOAc	Этилацетат
EtOH	Этанол
$\text{Et}_2\text{O}$ или простой эфир	Диэтиловый эфир

г	Граммы
ч или час	Час
HATU	O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат
HCl	Соляная кислота
ВЭЖХ	Высокоэффективная жидкостная хроматография
HPLC/AS	Ацетат-сукцинат гипромеллозы
IPA или i-PrOH	2-пропанол или изопропиловый спирт
мг	Миллиграммы
мл	Миллилитры
Ммоль	Миллимоль
MeCN	Ацетонитрил
MeOH	Метанол
Мин	Минуты
мс или MS	Масс-спектр
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Сульфат натрия
PE	петролейный эфир
PPA	Полифосфорная кислота
Rt	Время удерживания
Комн. т. или комн. т.	Комнатная температура
TBAF	Фторид тетрабутиламмония
TBSCl	трет-бутилдиметилсилил хлорид
TFA	Трифторуксусная кислота
ТГФ	Тetraгидрофуран
ТСХ	тонкослойная хроматография
TMSCl	Триметилсилилхлорид
мкл	Микролитры
XRPD	Порошковая рентгеновская дифрактометрия

### Пример 1

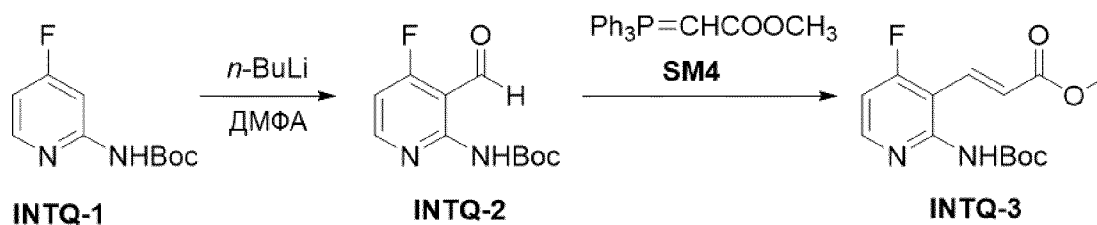
Пример 1А - получение кристаллических Форм А Соединения 1

[0179] Стадия 1: Синтез INTQ-1



[0180] 1,4-диоксан (1,5 объема) добавляли в четырехгорлую круглодонную колбу на 2 л, из колбы откачивали воздух и трижды продували азотом. Затем в колбу добавляли Pd(OAc)<sub>2</sub> (2 мас.%, 0,50 кг) и XantPhos (9 мас.%, 2,25 кг), из колбы откачивали воздух и трижды продували азотом. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5-1 часа в атмосфере азота. В реактор на 20 л загружали NaOH (12,25 кг, 1,6 экв.), H<sub>2</sub>O (1 объем, 25 л) и 1,4-диоксан (8 объемов, 200 л). Смесь перемешивали до прозрачности, а затем к смеси добавляли SM3 (26,75 кг, 1,2 экв.). Раствор катализатора переносили в указанный выше реактор в атмосфере азота. Затем в реактор по каплям добавляли SM1 (25,00 кг, 1,0 экв.). Систему нагревали до 65±5 °С и выдерживали при 65±5 °С в течение по меньшей мере 5 часов. Для контроля за ходом реакции использовали ВЭЖХ до тех пор, пока содержание SM1 не стало более 1,0%. Реакционную смесь охлаждали до 30±5 °С, а затем фильтровали и промывали осадок 1,4-диоксаном (1,0 объем). К фильтрату добавляли H<sub>2</sub>O (4 объема) и концентрировали до 5 объемов. Затем к остатку добавляли H<sub>2</sub>O (2 объема) и концентрировали до 5 объемов. Остаток охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Осадок промывали H<sub>2</sub>O (2 объема). Затем фильтровальный осадок суспендировали в IPA (2 объема) при 25±5 °С в течение 3 часов. Смесь фильтровали и промывали фильтровальный осадок IPA (0,5 объема). Твердое вещество сушили в печи при пониженном давлении.

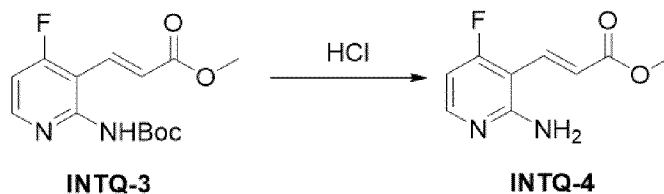
[0181] Стадии 2 и 3: Синтез INTQ-3



[0182] ТГФ (25 объемов) и INTQ-1 (16,00 кг, 1,0 экв.) загружали в реактор. Смесь перемешивали и охлаждали до температуры от -80 до -70 °С. Затем к смеси по каплям добавляли n-BuLi (раствор в н-гексане, 2,5 М, 51,20 кг, 2,5 экв.) при температуре от -80 до -70 °С. За ходом реакции следили с помощью ТСХ после протекания реакции в течение 1-2 часов при температуре от -80 до -70 °С. Затем в реакционную систему по каплям

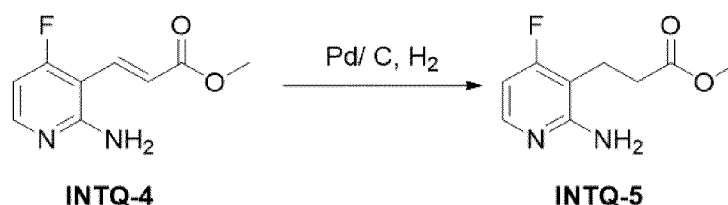
добавляли раствор ДМФА (9,92 кг, 1,8 экв.) в ТГФ (1,4 объема) при температуре от -80 до -70 °С. За ходом реакции следили с помощью ТСХ после протекания реакции в течение 1-2 часов при температуре от -80 до -70 °С. В смесь по каплям добавляли раствор АсОН в ТГФ (1,4 объема), чтобы отрегулировать значение рН до 6-7 при температуре от -80 до -70 °С. Затем в реакционную смесь загружали ТЕА (8,00 кг, 1,05 экв.) при температуре от -80 до -70 °С. В реакционную смесь по каплям добавляли раствор метилтрифенилфосфоранилиденацетата (26,4 кг, 1,05 экв.) в ДХМ (19 объемов). Смесь перемешивали в течение 10 часов при температуре от -80 до -70 °С, затем за ходом реакции следили с помощью ТСХ. В другой реактор загружали H<sub>2</sub>O (10,5 объемов) и лимонную кислоту (32,00 кг, 2,1 экв). Смесь перемешивали до растворения и охлаждали до 0-5 °С. Температуру понижали до -20 °С и переносили раствор в вышеуказанную четырехгорлую колбу с круглым дном на 3 л. Затем смесь перемешивали в течение 1 часа при температуре ниже 20 °С, и было подтверждено, что значение рН находилось между 4 и 7. Органический слой отделяли и промывали 25% NaCl (17 объемов). Затем органическую фазу концентрировали до 5 объемов и в смесь загружали EtOAc (17 объемов) и концентрировали до 5 объемов. В смесь загружали EtOAc (17 объемов) и концентрировали до 5 объемов. Раствор непосредственно использовали на следующей стадии.

[0183] Стадия 4: Синтез INTQ-4



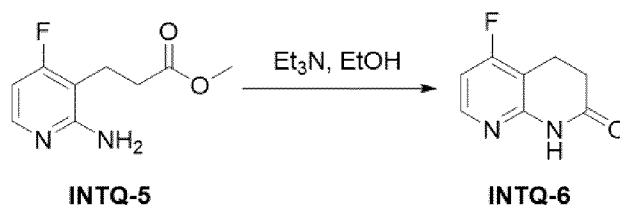
[0184] Раствор INTQ-3 в EtOAc загружали в реактор. Раствор перемешивали и охлаждали до температуры от -5 до 5 °С. В смесь вводили HCl при температуре от -5 до 5 °С в течение 2 часов. Затем смесь нагревали до 20-30 °С. Для контроля за ходом реакции использовали ВЭЖХ каждые 2 часа после протекания реакции в течение 5 часов до тех пор, пока содержание INTQ-3 не стало менее 0,5%. Реакционную смесь концентрировали до 10 объемов и охлаждали до 0-5 °С. Остаток перемешивали в течение 1 часа при 0-5 °С. Смесь фильтровали и загружали фильтровальный осадок в H<sub>2</sub>O (15 объемов). Смесь перемешивали в течение 2 часов при 20-30 °С. Смесь фильтровали и промывали фильтровальный осадок H<sub>2</sub>O (3 объема). Затем фильтрат переносили в другой реактор и загружали в смесь Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, чтобы довести значение рН до 8-9. Затем смесь фильтровали и промывали фильтровальный осадок H<sub>2</sub>O (4 объема). После сушки в вакуумной печи получали 20,73 кг (выход 69,0%, чистота 95,0%) INTQ-4.

[0185] Стадия 5: Синтез INTQ-5



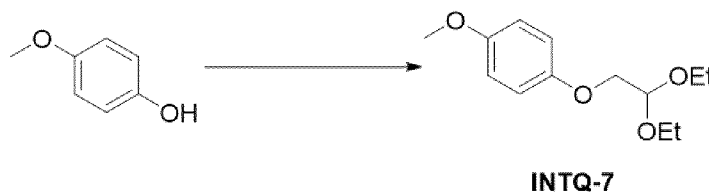
[0186] INTQ-4 (10,40 кг, 1,0 экв.), Pd/C (15 мас.%, 1,25 кг) и ТГФ (11 объемов) загружали в реактор. Смесь перемешивали и нагревали до 30-35 °С. Подавали водород до давления 10 атм. Для контроля за ходом реакции использовали ВЭЖХ каждые 2 часа после протекания реакции в течение 15 часов до тех пор, пока содержание INTQ-4 не стало менее 0,5%. Реакционную смесь охлаждали до 20-30 °С и фильтровали через целит (0,2 мас.). Фильтровальный осадок промывали ТГФ (2 объема). Фильтрат концентрировали до 3 объемов и добавляли в смесь EtOH (6 объемов). Раствор концентрировали до 3 объемов и загружали в смесь EtOH (6 объемов). Смесь концентрировали до 3 объемов и непосредственно использовали на следующей стадии.

[0187] Стадия 6: Синтез BGB-INTQ-6



[0188] Раствор INTQ-5 (с предыдущей стадии) в EtOH (3 объема), EtOH (7 объемов) и Et<sub>3</sub>N (22 мас.%, 2,29 кг) загружали в реактор. Раствор нагревали до 70-80 °С. Для контроля за ходом реакции использовали ВЭЖХ каждые 2 часа после протекания реакции в течение 15 часов до тех пор, пока содержание INTQ-5 не стало менее 1,0%. Реакционную смесь охлаждали до 30-40 °С и концентрировали до 5 объемов. Смесь охлаждали до температуры от -5 до 0 °С и перемешивали в течение 2 часов. Смесь фильтровали и промывали фильтровальный осадок EtOH (1 объем). После сушки в вакуумной печи при 45±5 °С получали 7,58 кг (выход 87,1%, чистота 99,5%) INTQ-6.

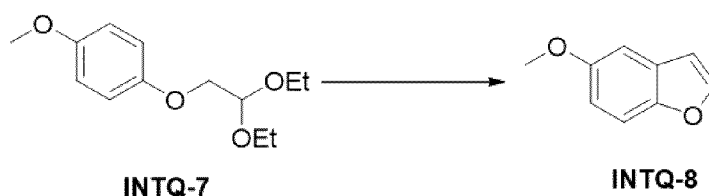
[0189] Стадия 7: Синтез INTQ-7



[0190] Гидроксид калия (49,9 кг, 1,7 экв.) добавляли к раствору 4-метоксифенола (65 кг, 1,0 экв.) в ДМСО (65 л, 1 объем). Систему нагревали до 120 °С. По каплям добавляли диэтилацеталь бромацетальдегида (123,8 кг, 1,2 экв.) при поддержании температуры на

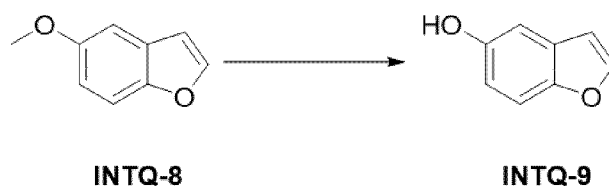
уровне 120-140 °С. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до 20-40 °С при контроле с помощью ВЭЖХ. В реакционную смесь загружали N-гептан (2 объема) и воду (2 объема). Смесь фильтровали через целит (0,2 мас.) и промывали фильтровальный осадок n-гептаном (0,5 объема). Фильтрат выдерживали в течение по меньшей мере 30 минут. Органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали n-гептаном (2 объема). Объединенный органический слой промывали 2 н. водным раствором NaOH (2 объема). Органический слой дважды промывали 15% водным раствором NaCl (2 объема). Органический слой концентрировали до 3 объемов. Добавляли толуол (3 объема) и продолжали концентрировать до 3 объемов. Тoluольный раствор INTQ-7 непосредственно использовали на следующей стадии.

[0191] Стадия 8: Синтез INTQ-8



[0192] К толуолу (760 л, 20 объемов) добавляли Amberlyst-15 (3,8 кг, 0,1 мас.). Систему нагревали до 110 °С под защитой N<sub>2</sub>. По каплям добавляли раствор INTQ-7 (38 кг/порция, 3 порции, 1,0 экв.) в толуоле при поддержании температуры на уровне 105-110 °С. Реакционную систему концентрировали при постоянном давлении при 105-110 °С до 17 объемов после протекания реакции в течение 1 часа. В систему загружали толуол (3 объема). После завершения реакции согласно ВЭЖХ реакционную смесь охлаждали до 20-40 °С. Смесь фильтровали через целит (0,1 мас.) и промывали фильтровальный осадок толуолом (0,5 объема). Фильтрат промывали 2 н. водным раствором NaOH (2 объема). Органический слой дважды промывали 20% водным раствором NaCl (2 объема). Органический слой концентрировали до 2 объемов. Неочищенный продукт перегоняли при температуре ниже 110 °С с получением INTQ-8 в виде грязно-белого твердого вещества (43 кг, выход = 61,2%, чистота ≥98,0%).

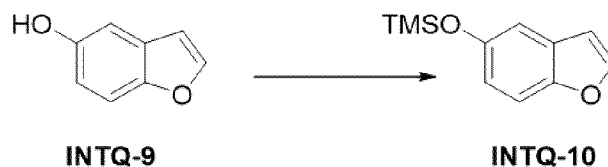
[0193] Стадия 9: Синтез INTQ-9



[0194] 1-додекантиол (147,0 кг, 3,5 экв.) добавляли к раствору INTQ-8 (43 кг, 1,0 экв.) в NMP (260 л, 6 объемов). Систему нагревали до 75±5 °С. По частям добавляли этилат натрия (69,0 кг, 3,5 экв.), поддерживая температуру ниже 120 °С. Реакционную смесь нагревали до

130±5 °С. Раз в час отбирали образцы смеси для ВЭЖХ, пока содержание INTQ-8 не достигло ≤3,0%, после взаимодействия в течение 16 часов при 130±5 °С. Реакционную смесь охлаждали до 60±5 °С, а затем к смеси добавляли 8 объемов воды. Реакционную смесь охлаждали до 25±5 °С, а затем к смеси добавляли 3 объема петролейного эфира. Смесь перемешивали в течение по меньшей мере 30 минут и выдерживали в течение по меньшей мере 30 минут, разделяли. Органическая фаза была временно помещена на хранение. Водную фазу доводили до pH 1-2 с помощью 6 н. HCl. Водную фазу экстрагировали 5 объемами и 3 объемами этилацетата, соответственно. Водный остаток объединяли с временной органической фазой, а затем загружали 4 объема этанола и 4 объема петролейного эфира. Смесь перемешивали в течение по меньшей мере 30 минут и выдерживали в течение по меньшей мере 30 минут, а затем разделяли. Водную фазу доводили до pH 1-2 с помощью 6 н. HCl. Водную фазу экстрагировали 5 объемами этилацетата. Органическую фазу этилацетата объединяли и концентрировали до 3 объемов под давлением при температуре ниже 50 °С. К остатку добавляли 5 объемов н-гептана, и смесь доводили до pH 9-10 с помощью 5% NaOH. Смесь перемешивали в течение по меньшей мере 30 минут и выдерживали в течение по меньшей мере 30 минут, разделяли. Водную фазу доводили до pH 1-2 с помощью 6 н. HCl. Водную фазу экстрагировали 5 объемами и 3 объемами этилацетата, соответственно. Затем органические фазы этилацетата объединяли и промывали 6 объемами 10% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> и конц. HCl (0,15 мас.). Затем органическую фазу промывали 6 объемами 5% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> и конц. HCl (0,15 мас.). Органический слой промывали 4 объемами 5% Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>. Органический слой трижды промывали 3 объемами рассола. Органический слой концентрировали до 3 объемов. Добавляли дихлорметан (5 объемов) и продолжали концентрировать до отсутствия заметной фракции. Неочищенный продукт INTQ-9 непосредственно использовали на следующей стадии.

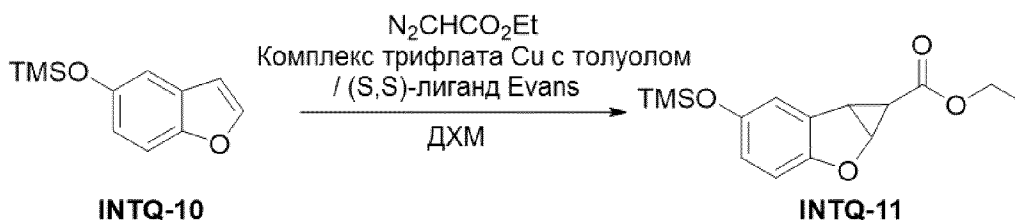
[0195] Стадия 10: Синтез INTQ-10



[0196] Et<sub>3</sub>N (48,2 кг, 2,0 экв.) добавляли к раствору INTQ-9 (32 кг, 1,0 экв.) в дихлорметане (10 объемов) при температуре ниже 40 °С. Смесь охлаждали до -5±5 °С. По каплям добавляли TMSCl (1,3 экв) в дихлорметане (1 объем) при поддержании температуры при -5±5 °С. Раз в час отбирали образцы смеси для газовой хроматографии, пока содержание INTQ-9 не достигло ≤ 2,0%, после взаимодействия в течение 1 часа при -5±5 °С. Смесь концентрировали до 3 объемов под давлением при температуре ниже 40 °С. К

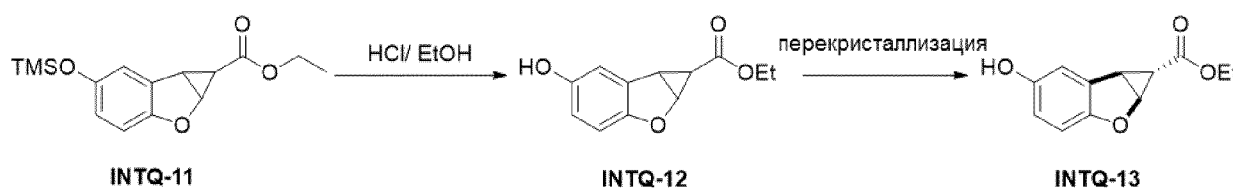
остатку добавляли 15 объемов н-гексана и перемешивали смесь в течение по меньшей мере 30 минут. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали до отсутствия заметной фракции под давлением при температуре ниже 40 °С. Неочищенный продукт перегоняли при температуре ниже 120 °С с получением INTQ-10 в виде светло-желтого масла (40 кг, выход = 81,4%, чистота  $\geq 97,5\%$ ).

[0197] Стадия 11: Синтез INTQ-11



[0198] INTQ-10 (20 кг/порция, 2 порции, 1,0 экв) в дихлорметане (5 объемов) суспендировали с CuI (0,1 мас.) в течение 2-3 часов при 25±5 °С. Трифлат меди (I) (комплекс 2:1 с толуолом, 0,11 мас.%) и (S,S)-2,2-бис(4-фенил-2-оксазолин-2-ил)пропан (0,15 мас.%) перемешивали в дихлорметане (4 объема) при 20-30 °С в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 2-3 часов. Добавляли раствор INTQ-10 в дихлорметане через микропористый фильтр, по каплям медленно добавляли раствор этилдиазоацетата (2,0 экв) в дихлорметане (10 объемов) за 15-25 часов при 20-30 °С. Смесь перемешивали в течение 30-60 минут при 20-30 °С, смесь трижды промывали 4 объемами 0,05 н. водного раствора динатрия эдетата дигидрата при 20-30 °С. Органическую часть дважды промывали 3 объемами 25% водного раствора NaCl. Органическую часть концентрировали в вакууме при температуре ниже 35 °С до тех пор, пока в системе не осталось не более 3 объемов. Неочищенный продукт INTQ-11 непосредственно использовали на следующей стадии.

[0199] Стадии 12 и 13: Синтез INTQ-13



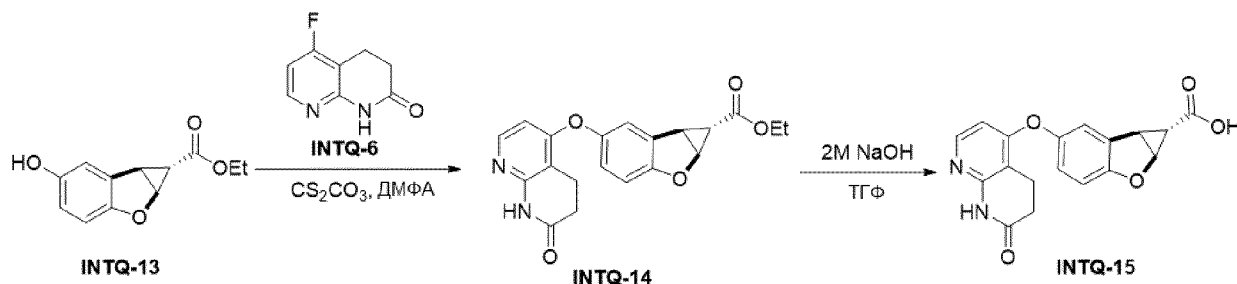
[0200] Стадия 12: Неочищенный продукт INTQ-11 растворяли в метаноле (3 объема), к смеси добавляли 38% HCl в EtOH (0,1 объема) и перемешивали в течение 2-3 часов при 20-30 °С. К смеси по каплям добавляли Et<sub>3</sub>N, чтобы довести pH до 7. Смесь концентрировали под давлением до 2 объемов. Загружали этилацетат (2 объема) и продолжали концентрировать под давлением до 2 объемов. Загружали N-гептан (2 объема) и продолжали концентрировать под давлением до 2 объемов. Загружали дихлорметан (2 объема) для полного растворения вещества. Остаток очищали хроматографией на



силикагеле (с элюированием EtOAc: PE = 1:5, всего приблизительно 100 объемов) с получением INTQ-12 в виде желтого твердого вещества.

[0201] Стадия 13: INTQ-12 загружали в EtOAc (1,5 объема) и н-гептан (20 объемов), смесь нагревали до 75-85 °С до прозрачности. Прозрачный раствор перемешивали в течение 1 часа при 75-85 °С, а затем постепенно охлаждали до 15-20 °С. Смесь фильтровали и промывали н-гептаном (2 объема) с получением продукта. Влажный продукт сушили при 55±5 °С в течение по меньшей мере 16 часов с получением INTQ-13 в виде твердого вещества от светло-желтого до грязно-белого цвета.

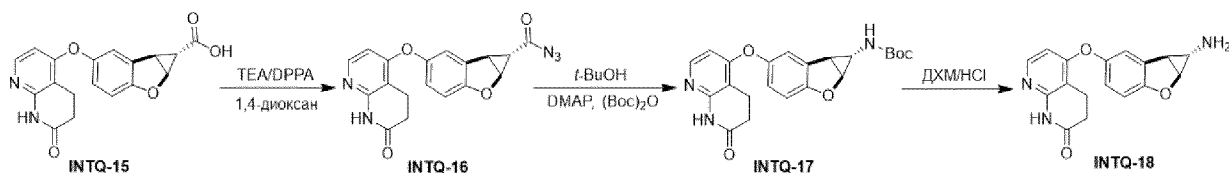
[0202] Стадии 14 и 15: Синтез INTQ-15



[0203] Стадия 14: INTQ-13 (16 кг, 1,0 экв.) и INTQ-6 (12,7 кг, 1,05 экв.) добавляли к ДМФА (5 объемов). Систему нагревали до 55±5 °С. Добавляли карбонат цезия (29,6 кг, 1,25 экв.). Реакционную смесь нагревали до 110±5 °С. Раз в час отбирали образцы смеси для ВЭЖХ, пока содержание INTQ-13 не достигло ≤0,5%, после взаимодействия в течение 2 часов при 110±5 °С. Реакционную смесь охлаждали до 30±5 °С, а затем доводили pH до 6 с помощью уксусной кислоты (5 мас.) при 30±5 °С. К смеси добавляли воду (30 объемов) при 25±5 °С. Смесь перемешивали в течение 1-2 часов и фильтровали с получением влажного продукта. Влажный продукт ресуспендировали в воде (5 объемов). Фильтровальный осадок непосредственно использовали на следующей стадии.

[0204] Стадия 15: Влажный продукт INTQ-14 добавляли к смеси 1 н. NaOH (10 объемов) и ТГФ (20 объемов). Систему перемешивали при 25±5 °С. Раз в час отбирали образцы для ВЭЖХ, пока содержание INTQ-14 не достигло ≤0,5% после взаимодействия в течение 4 часов при 25±5 °С. Систему доводили до pH = 4-5 с помощью 4 н. HCl при 25±5 °С и перемешивали в течение 1 часа. Систему концентрировали до 8 объемов под давлением ниже 50 °С, а затем фильтровали с получением влажного продукта. Влажный продукт ресуспендировали в ТГФ (10 объемов). Смесь перемешивали в течение 1-2 часов и фильтровали с получением влажного продукта. Влажный продукт сушили при 55±5 °С в течение по меньшей мере 30 часов с получением INTQ-15 в виде твердого вещества от светло-коричневого до грязно-белого цвета.

[0205] Стадии 16, 17 и 18: Синтез INTQ-18



[0206] Реактор вакуумировали до  $\leq -0,08$  МПа, а затем загружали инертным азотом до атмосферного давления. В реактор добавляли 1,4-диоксан (10,0 объемов), INTQ-15 (3,6 кг, 1,0 экв.). Смесь концентрировали до 6,0-6,5 объемов при температуре ниже  $50$  °С и отбирали образцы смеси на содержание воды. В реактор загружали Et<sub>3</sub>N (1,1 экв.). Смесь нагревали до  $30 \pm 5$  °С и в реактор по каплям добавляли DPPA (1,1 экв.). Отбирали образцы смеси для ВЭЖХ-анализа после взаимодействия в течение 2 часов при  $30 \pm 5$  °С, пока содержание INTQ-15 не достигло  $\leq 1,0\%$ . Получали раствор INTQ-16.

[0207] Еще один реактор вакуумировали до  $\leq -0,08$  МПа, а затем загружали инертным азотом до атмосферного давления. В реактор загружали t-BuOH (20,0 объемов), (Boc)<sub>2</sub>O (0,5 экв.) и DMAP (0,02 экв.) Смесь нагревали до  $85 \pm 5$  °С, перемешивали в течение 2-3 часов и отбирали образцы смеси на содержание воды. Критерий представлял собой KF  $\leq 0,01\%$ . Раствор INTQ-16 по каплям добавляли в указанный выше реактор системы t-BuOH при  $85 \pm 5$  °С (продолжительность по меньшей мере 3 часа). Отбирали образцы смеси для ВЭЖХ-анализа после взаимодействия в течение 2 часов при  $85 \pm 5$  °С, пока содержание INTQ-16 не достигло  $\leq 1,0\%$ . Затем смесь охлаждали до менее чем  $50$  °С и концентрировали до 3,0-4,0 объемов при температуре ниже  $50$  °С.

[0208] К остатку добавляли ДХМ (10,0 объемов  $\times$  2) и концентрировали смесь до 3,0-4,0 объемов при температуре ниже  $50$  °С. К остатку добавляли ДХМ (10,0 объемов). Затем в реактор загружали водный раствор 1 мас.% NaOH (20,0 объемов) и перемешивали при  $25 \pm 5$  °С в течение по меньшей мере 1 часа. Смесь фильтровали через целит и затем разделяли. Органическую фазу промывали водой (5,0 объемов) и отделяли. Органическую фазу дополнительно промывали 25 мас.% рассолом (5,0 объемов) и разделяли через силикагель для удаления некоторых примесей. Органическую фазу концентрировали до 6,0-7,0 объемов при температуре ниже  $40$  °С. Загружали ДХМ до 7,0 объемов. Затем смесь охлаждали до не более чем  $15$  °С и по каплям добавляли в реактор соляную кислоту (1,2 объема) при температуре не более чем  $15$  °С. Отбирали образцы смеси для ВЭЖХ-анализа после взаимодействия в течение 3 часов при  $15 \pm 5$  °С, пока содержание INTQ-17 не достигло  $\leq 4,0\%$ . Смесь нагревали до  $25 \pm 5$  °С, в реактор добавляли воду (3,0 объема).

[0209] INTQ-16: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  10,48 (s, 1H), 7,95 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,34 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,05 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,00 (dd, J = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 6,25 (d, J = 5,6 Гц,

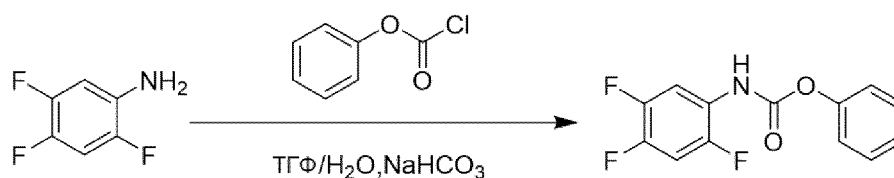
1H), 5,42 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 3,56 (dd, J = 5,2, 2,8 Гц, 1H), 2,92 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 2,54 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 1,51 (d, J = 3,2 Гц, 1H). МС: М/е 364 (M+1)<sup>+</sup>.

[0210] INTQ-17: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,49 (s, 1H), 7,94 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,96 – 6,83 (m, 2H), 6,22 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 4,86 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 2,92 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 2,86 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 2,54 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 2,12 (s, 1H), 1,39 (s, 9H). МС: М/е 410 (M+1)<sup>+</sup>.

[0211] Процесс регулирования рН: водный раствор 4 мас.% NaOH по каплям добавляли в реактор для доведения значения рН до 2,7-3,1. Если рН составлял > 3,1, загружали соляную кислоту (0,2 объема), затем в реактор по каплям добавляли водный раствор 4 мас.% NaOH для доведения значения рН до 2,7-3,1 (прецизионная индикаторная бумага на рН, диапазон 2,7-4,7); смесь разделяли, и эмульсионную фазу собирали как водную фазу. Смесь фильтровали через целит, и полученную водную фазу однократно промывали ДХМ (2,0 объема). В оставшуюся водную фазу в реакторе загружали ДХМ (6,0 объемов) и EtOH (5,0 объемов). В реакционную смесь по каплям добавляли 10,0 мас.% раствор Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> для доведения значения рН до 8-9 при 25±5 °С. Смесь перемешивали в течение 10-15 мин и выдерживали в течение 10-15 мин. Смесь разделяли, и водную фазу 2 раза экстрагировали ДХМ (4,0 объема). Органическую фазу объединяли и промывали водой (2,0 объема), отделяли и однократно промывали органическую фазу 25 мас.% рассолом (5,0 объемов). Органическую фазу концентрировали до 3,0-4,0 объемов при температуре ниже 45 °С, затем к остатку добавляли н-гептан (4,0 объема). Смесь концентрировали до 3,0-4,0 объемов при температуре ниже 45 °С, и затем к остатку добавляли н-гептан (4,0 объема). Смесь концентрировали до 3,0-4,0 объемов при температуре ниже 45 °С. Остаток охлаждали до 25±5 °С, затем центрифугировали и промывали твердое вещество н-гептаном (2,0 объема). Осадок переносили в вакуумную печь и отбирали образцы смеси на предмет потерь при сушке (LOD) до LOD ≤ 1,0% после сушки в течение 4 часов при 45±5 °С (температура камеры). Регистрировали чистоту INTQ-18 (2,25 кг). Продукт был расфасован в двойные полиэтиленовые пакеты из полиэтилена низкой плотности и хранился при 2-30 °С.

[0212] INTQ-18: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,81 (s, 1H), 8,87 (s, 3H), 8,05 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 7,33 (t, J = 1,2 Гц, 1H), 7,07 – 6,95 (m, 2H), 6,34 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 5,24 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 3,32 (dd, J = 6,0, 2,0 Гц, 1H), 2,97 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 2,59 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 2,46 (s, 1H). МС: М/е 310 (M+1)<sup>+</sup>.

[0213] Стадия 19: Синтез INTQ-19

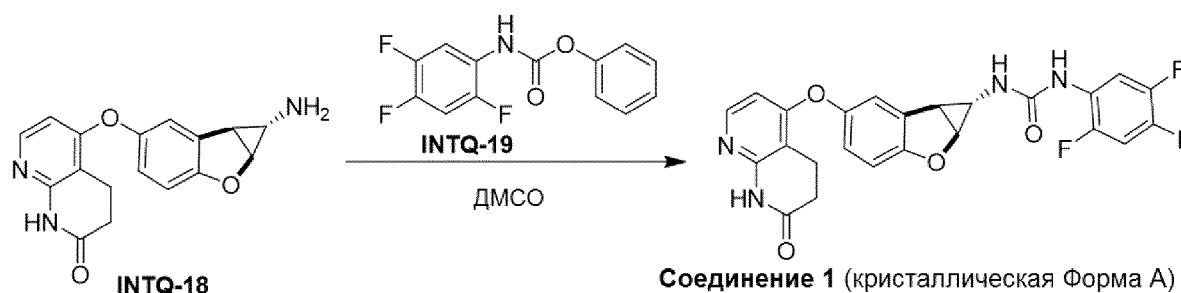


INTQ-19

[0214] Реактор вакуумировали до  $\leq -0,08$  МПа, а затем загружали инертным азотом до атмосферного давления. В реактор загружали ТГФ (6,0 объемов),  $\text{H}_2\text{O}$  (3,0 объема), 2,4,5-трифторанилин (1,0 экв.),  $\text{NaHCO}_3$  (1,2 экв.). Смесь охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ , медленно добавляли фенолхлорформиат при  $0-5^\circ\text{C}$ . Смесь перемешивали в течение по меньшей мере 2 часов. Отбирали образцы смеси для ЖХМС, пока содержание 2,4,5-трифторанилина не достигло  $\leq 0,2\%$ . Затем добавляли ЕА (15,0 объемов). Органическую фазу промывали  $\text{H}_2\text{O}$  (5,0 объемов), а затем промывали водн. раствором 5 мас.%  $\text{HCl}$  (5,0 объемов) 2 раза, промывали насыщ. раствором  $\text{NaCl}$  (5,0 объемов) 2 раза. Органическую фазу концентрировали до 10,0 объемов при температуре ниже  $45^\circ\text{C}$ . К остатку добавляли N-гептан (10,0 объемов). Смесь концентрировали до 10,0 объемов, а затем к остатку добавляли n-гептан (10,0 объемов). Смесь концентрировали до 10,0 объемов и центрифугировали, и твердое вещество промывали n-гептаном (2,0 объема). Отбирали образцы осадка для ЖХМС-анализа с критерием INTQ-19  $> 99\%$ . Затем осадок переносили в вакуумную печь и отбирали пробы на LOD до достижения  $\text{LOD} \leq 2,0\%$  после сушки в течение 10 часов при  $35 \pm 5^\circ\text{C}$  (температура камеры). Регистрировали чистоту INTQ-19. Продукт был расфасован в двойные полиэтиленовые пакеты из полиэтилена низкой плотности и хранился при  $2-30^\circ\text{C}$ .

[0215] INTQ-19:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  10,20 (s, 1H), 7,82 (dt,  $J = 12,0, 8,0$  Гц, 1H), 7,66 (td,  $J = 10,8, 7,6$  Гц, 1H), 7,44 (t,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 7,33 – 7,20 (m, 3H).

[0216] Стадия 20: Синтез кристаллической формы Соединения 1 (Форма А)



[0217] Реактор вакуумировали до  $\leq -0,08$  МПа, а затем загружали инертным азотом до атмосферного давления. В реактор загружали  $\text{DMCO}$  (9,0 объемов), INTQ-18 (1,63 кг, 1,0 экв.) и N-метилморфолин (1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение по меньшей мере 0,5 часов при  $20 \pm 5^\circ\text{C}$ . В реактор загружали INTQ-19 (1,27 кг, 0,9 экв.) при  $20 \pm 5^\circ\text{C}$ . Отбирали образцы смеси для ВЭЖХ-анализа после взаимодействия в течение 3 часов при  $20 \pm 5^\circ\text{C}$ , пока содержание INTQ-19 не достигло  $\leq 0,3\%$ . После завершения реакции смесь Соединения

1 медленно по каплям через микрофильтр добавляли в 0,5% раствор соляной кислоты, который также фильтровали через микронный фильтр (30,0 объемов), при  $20 \pm 5$  °C. Смесь перемешивали в течение по меньшей мере 4 часов и центрифугировали. Фильтровальный осадок промывали очищенной водой (5,0 объемов $\times$ 2).

[0218] Процедура суспендирования: ДМСО (9,0 объемов) и 0,5% соляную кислоту загружали в реактор через микронный фильтр (30,0 объемов), в реактор загружали фильтровальный осадок и перемешивали смесь в течение по меньшей мере 4 часов при  $20 \pm 5$  °C, а затем центрифугировали. Фильтровальный осадок промывали очищенной водой (5,0 объемов $\times$ 2). Отбирали образцы осадка для ВЭЖХ-анализа с критерием Соединение 1  $\geq 98,0\%$ . Если Соединение 1 составляло  $< 98,0\%$ , «Процедуру суспендирования» повторяли. В реактор загружали очищенную воду (40,0 объемов) и фильтровальный осадок и перемешивали смесь в течение по меньшей мере 4 часов при  $20 \pm 5$  °C, а затем центрифугировали. Фильтровальный осадок промывали очищенной водой (5,0 объемов $\times$ 2). Затем осадок сушили под вакуумом при  $45 \pm 5$  °C в течение по меньшей мере 8 часов до  $LOD \leq 3,0\%$ . Если остаточный растворитель не соответствовал критериям, удаляли остаточный растворитель суспендированием: очищенную воду (40,0 объемов) и продукт загружали в реактор и перемешивали смесь в течение по меньшей мере 4 часов при  $20 \pm 5$  °C, а затем центрифугировали. Фильтровальный осадок промывали очищенной водой (5,0 объемов $\times$ 2). Осадок сушили под вакуумом при  $45 \pm 5$  °C в течение по меньшей мере 8 часов до  $LOD \leq 3,0\%$ . Отбирали образцы осадков для анализа на остаточный растворитель. Если остаточный растворитель не соответствовал критериям, процедуру «удаления остаточного растворителя суспендированием» повторяли до тех пор, пока остаточный растворитель не соответствовал критерию. Отбирали образцы вещества для ВЭЖХ-анализа с критерием Соединение 1  $\geq 98,0\%$  чистоты (2,02 кг) и критерием содержания примеси-1 менее 0,5%. С помощью ВЭЖХ-анализа определили, что содержание примеси-1 здесь было менее 0,1%. Продукт был расфасован в двойные пакеты из полиэтилена низкой плотности с влагопоглотителем, которые хранили при комнатной температуре.

[0219] Соединение 1:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,47 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,23 – 8,07 (m, 1H), 7,96 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,65 – 7,51 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,01 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,96 – 6,87 (m, 2H), 6,25 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 4,98 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 2,97 (dd, J = 5,6, 1,6 Гц, 1H), 2,93 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 2,54 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 2,26 (s, 1H).

[0220] Готовый порошок, полученный в примере 1, оценивали на аморфную или кристаллическую природу с помощью метода порошковой рентгеновской дифрактометрии (XRPD). Готовый порошок, полученный в примере 1, был определен как кристаллический (иногда называемый в настоящей заявке «Формой А»), о чем свидетельствуют

кристаллические пики на порошковой рентгеновской дифрактограмме на фиг. 1. Характеристики полученного порошка также определяли с помощью спектров  $^1\text{H}$ -ЯМР и  $^{13}\text{C}$ -ЯМР, как показано на фиг. 16 и фиг. 17, соответственно.

[0221] Порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы Соединения 1 (Форма А) имеет следующие характеристические углы дифракционных пиков (где «расстояние» представлено как «d-значение» на фиг. 1):

Таблица 1: Порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической Формы Соединения 1 (Форма А)

№ пика	Угол дифракции (2-тета)	Расстояние	Относительная интенсивность
1	4,709	18,75067	17,7
2	9,364	9,43727	95,9
3	10,189	8,6743	8,4
4	13,636	6,48883	23,4
5	14,042	6,30209	100
6	14,884	5,94706	44,6
7	15,59	5,67936	26,3
8	17,226	5,14372	11,8
9	17,417	5,08759	12,1
10	18,747	4,72958	21,3
11	19,966	4,44356	20,2
12	20,396	4,35075	22,9
13	21,176	4,1922	67,1
14	22,311	3,98139	27,9
15	24,346	3,65307	59,1
16	24,665	3,60654	51,5
17	25,071	3,54907	43,5
18	25,492	3,49136	32,1
19	26,756	3,32928	17,2
20	27,347	3,25857	19,1
21	27,77	3,20988	18,1
22	28,584	3,12038	18
23	29,081	3,06817	44,4
24	30,199	2,95703	22,2

25	31,826	2,80946	12
26	31,992	2,79533	10,3
27	33,119	2,70273	8,8
28	34,099	2,62723	11,3
29	34,61	2,58964	13,1

[0222] Долгосрочная стабильность Формы А

[0223] Исследования долгосрочной стабильности Формы А показали, что значимого изменения химической чистоты не произошло при хранении в условиях 25 °С/60% ОВ в течение до 24 месяцев (общее количество примесей: T0 = 1,0% и T24 = 1,0%) и 40 °С/75% ОВ в течение до 6 месяцев (общее количество примесей: T0 = 1,0% и T6 = 1,0%). Кроме того, никаких изменений оптической чистоты не наблюдалось при хранении в условиях 25 °С/60% ОВ в течение до 24 месяцев и 40 °С/75% ОВ в течение до 6 месяцев. Данные порошковой рентгеновской дифрактометрии испытуемого образца показали, что Форма А была стабильной через 6 месяцев в условиях 40 °С/75% ОВ, и Форма А также была стабильной через 6 месяцев в условиях 25 °С/60% ОВ, но превратилась в кристаллическую форму (иногда называемую «Формой А\*») через 12 месяцев.

[0224] Порошковая рентгеновская дифрактограмма Формы А\* показана на фиг. 2. Порошковая рентгеновская дифрактограмма Формы А\* имеет следующие характеристические углы дифракционных пиков (где «расстояние» представлено как «d-значение» на фиг. 2):

Таблица 2: Порошковая рентгеновская дифрактограмма еще одной кристаллической формы Соединения 1 (Форма А\*)

№ пика	Угол дифракции (2-тета)	Расстояние	Относительная интенсивность
1	9,21	9,59050	76,3%
2	10,76	8,21514	2,4%
3	12,26	7,21638	1,3%
4	13,95	6,34232	100,0%
5	15,37	5,75948	41,0%
6	16,46	5,38091	3,2%
7	18,14	4,88565	6,1%
8	18,72	4,73555	17,7%
9	19,29	4,59811	8,6%
10	19,79	4,48301	9,9%

11	20,53	4,32170	41,1%
12	21,64	4,10256	5,7%
13	22,31	3,98220	5,8%
14	23,17	3,83593	1,8%
15	23,97	3,70913	30,0%
16	24,93	3,56837	30,0%
17	26,69	3,33777	3,9%
18	27,80	3,20666	2,7%
19	28,72	3,10596	14,7%
20	29,37	3,03820	14,9%
21	30,92	2,88941	2,2%
22	33,23	2,69417	1,9%
23	37,87	2,37384	1,1%
24	38,15	2,35726	1,1%

[0225] Исследования стабильности показали, что Форма А химически стабильна и может храниться более 12 месяцев без явного разложения.

[0226] Гигроскопичность Формы А также оценивали с помощью динамической сорбции паров (DVS), как показано на фиг. 19. На фиг. 19 показано, что Форма А умеренно гигроскопична с увеличением массы на 4,96% при ОВ 80%.

[0227] Как будет обсуждаться в приведенном ниже доклиническом исследовании, пероральная абсорбция Формы А была относительно низкой у крыс с биодоступностью 21%, частично из-за низкой растворимости Формы А (которая, как было обнаружено, составляет менее 0,1 мкг/мл в воде).

[0228] Из-за низкой биодоступности, наблюдаемой в доклинических исследованиях, Форма А имеет ограниченное применения в непосредственном производстве фармацевтических препаратов. Тем не менее, Форма А является хорошим кандидатом для очистки АФИ и используется в качестве исходных веществ для изготовления аморфной твердой дисперсии за счет вышеупомянутой долгосрочной стабильности Формы А (т. е. никаких существенных изменений химической чистоты не произошло при хранении в условиях 25 °С/60% ОВ в течение до 24 месяцев, и никаких изменений оптической чистоты не наблюдалось при хранении в условиях 25 °С/60% ОВ в течение до 24 месяцев и при 40 °С/75% ОВ в течение до 6 месяцев). Хотя изменение кристаллической формы (т. е. от Формы А к Форме А\*) наблюдалось через 12 месяцев при вышеупомянутых условиях, долгосрочное хранение (т. е. 24 месяца) не повлияло на последующее производство



аморфного МВР, потому что Соединение 1 все равно растворяется в DMA до того, как произойдет соосаждение.

[0229] Физико-химические свойства Формы А, полученной в примере 1, обобщены в таблице 3.

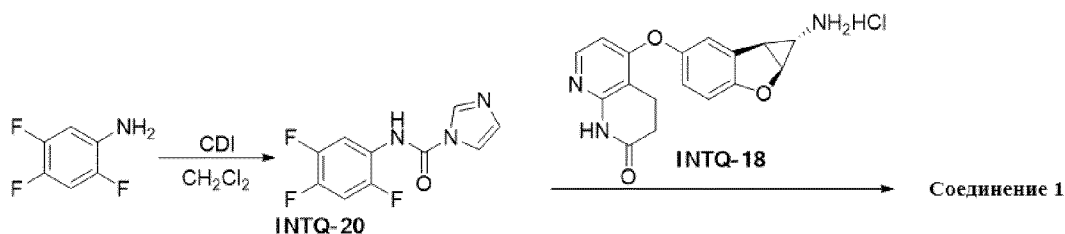
Таблица 3: Основные физико-химические свойства Формы А

Свойства	Твердое вещество от белого до грязно-белого цвета
Растворимость*	Растворимость в 0,1 н. HCl и буферных растворах с pH 1,2 составляет 0,02 мг/мл и 0,015 мг/мл, соответственно, в то время как растворимость в воде, буферном растворе с pH 4,5, буферном растворе с pH 6,8, буферном растворе с pH 7,4, 5% Pluronic F68 и н-гептане составляет менее 0,1 мкг/мл. Было обнаружено, что поверхностно-активные вещества в некоторой степени улучшают растворимость, особенно лаурилсульфат натрия (SLS) и гексадецилтриметиламмоний бромид (НТАВ), 5% SLS и 5% НТАВ повышали растворимость до 1 мг/мл и 0,96 мг/мл. 20% гидроксипропил-β-циклодекстрин (называемый HP-β-CD) может повысить растворимость Формы А до 0,55 мг/мл. Растворимость в 20% сульфобутиловом эфире β-циклодекстрина (сокращенно SBE-β-CD) составляет 0,55 мг/мл. И в ДМСО, и в DMA образец Формы А полностью растворялся в течение 2 часов с концентрациями более 95,42 мг/мл (ДМСО) и 371,83 мг/мл (DMA), соответственно.
Гигроскопичность	Результаты DVS демонстрируют, что Форма А является умеренно гигроскопичной с увеличением массы образца на 4,96% при относительной влажности 80%.
Термогравиметрический анализ (ТГА) и дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК)	Результаты ТГА демонстрируют, что общая потеря массы до разложения образца составляет 2,23% (две потери массы, 1,482% и 0,7509%, соответственно). График ДСК демонстрирует несколько термических событий.
	Порошковая рентгеновская дифрактометрия (XRPD): Кристаллическая Форма А Соединения 1 имеет уникальные дифракционные пики.
Распределение частиц по размерам	D90 = 62,382 мкм

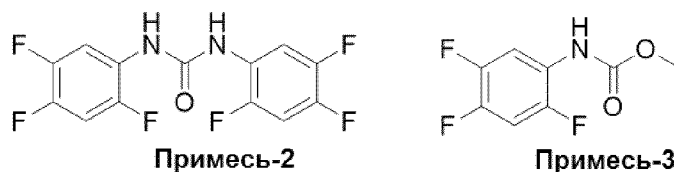
\* Процедура измерения растворимости: приблизительно 5 мг фармацевтического вещества отвешивают во флаконы для образцов на 4 мл, а затем добавляют 1 мл воды, 0,1 н. раствор HCl и буферы (pH 1,2, pH 4,5, pH 6,8 и pH 7,4), соответственно. Образцы помещают в шейкер и продолжают встряхивать со скоростью 200 об/мин при 25 °С. Через 2 и 24 часа образцы фильтруют и разбавляют до соответствующих концентраций. Затем растворимость фармацевтического вещества анализируют с помощью ВЭЖХ.

### Пример 1В

[0230] Промежуточное соединение INTQ-20 синтезировали аналогично примеру 1А, стадия 19, а затем подвергли реакции конденсации с промежуточным соединением INTQ-18 с получением Соединения 1.



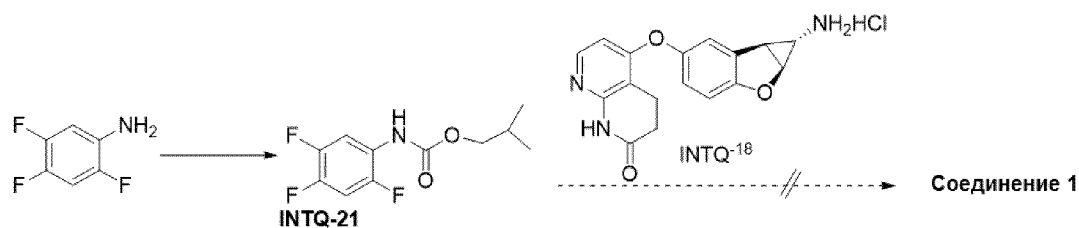
[0231] Однако INTQ-20 нестабильно, и большинство продуктов, содержащих INTQ-20, являются побочными продуктами примесью-2 и примесью-3 (возможно, из-за реакции метанола, используемого в подвижной фазе ЖХМС для отделения промежуточного соединения INTQ-20).



[0232] Хотя путь синтеза был оптимизирован, то есть реакционный раствор промежуточного соединения INTQ-20 и промежуточное соединение INTQ-18 были непосредственно подвергнуты одnoreакторной реакции, продукт все еще содержал большое количество примеси-2.

### Пример 1С

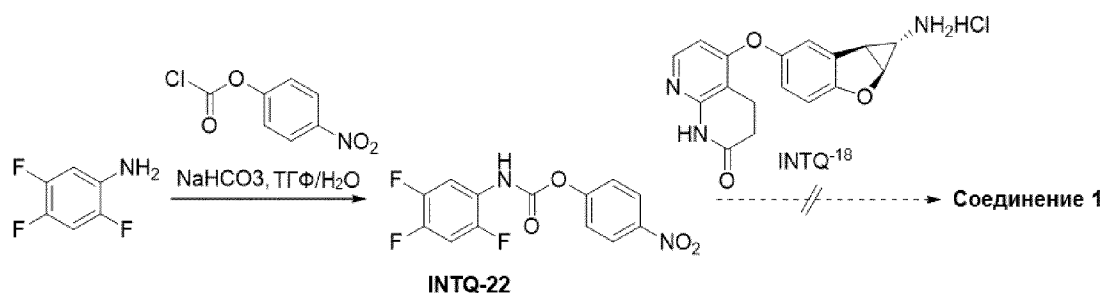
[0233] Промежуточное соединение INTQ-21 синтезировали аналогично примеру 1А, стадия 19, а затем подвергли реакции конденсации с промежуточным соединением INTQ-18 с получением Соединения 1.



[0234] Однако образование Соединения 1 не было обнаружено при комнатной температуре при подвергании промежуточного соединения INTQ-21 реакции конденсации с промежуточным соединением INTQ-18; Соединение 1 не было обнаружено, даже когда реакцию проводили при температуре 100 °С.

#### Пример 1D

[0235] Промежуточное соединение INTQ-22 синтезировали аналогично примеру 1A, стадия 19, а затем подвергли реакции конденсации с промежуточным соединением INTQ-18 с получением Соединения 1.



[0236] Однако INTQ-22 не удалось успешно выделить после синтеза промежуточного соединения INTQ-22. Выделенные продукты в основном представляют собой примесь-2 (возможно, по той причине, что п-нитрофенольную группу можно легко удалить, так что примесь-2 может легко образовываться из активного сложного эфира и другой молекулы трифторанилина) и п-нитрофенол.

#### Пример 2

##### Монокристалл Соединения 1 (Форма А\*\*)

[0237] Пластинчатые монокристаллы EtOAc-сольвата Соединения 1, использованные определения характеристик методом рентгеновской дифрактометрии монокристаллов, были кристаллизованы из растворителя EtOAc при медленном испарении. Детали эксперимента подробно описаны ниже. Сначала 1,8 мг Соединения 1 отвешивали в стеклянный флакон на 3 мл с добавлением 0,5 мл растворителя EtOAc. После смешивания на вортексе и ультразвукового встряхивания, чтобы ускорить растворение, суспензию фильтровали через мембранный фильтр из политетрафторэтилена (PTFE) (0,45 мкм) и переносили фильтрат в чистый флакон со встроенным вкладышем на 4 мл (44,6 мм x 14,65

мм). Затем флакон со встроенным вкладышем закрывали полиэтиленовой пробкой с одним маленьким отверстием в ней и помещали в вытяжной шкаф для медленного испарения при температуре и влажности окружающей среды. Через шесть дней получали образец пластинчатого кристалла (№ СР: 810323-А4)

[0238] Структуру пластинчатого кристалла определяли с использованием набора дифракционных данных, собранных из монокристалла, выращенного медленным охлаждением в EtOAc и названного монокристаллом Соединения 1 или Формой А\*\*. Кристаллические данные и уточнение структуры Формы А\*\* приведены на фиг. 3-6.

Таблица 4: Данные монокристалла и уточнение структуры Формы А\*\*

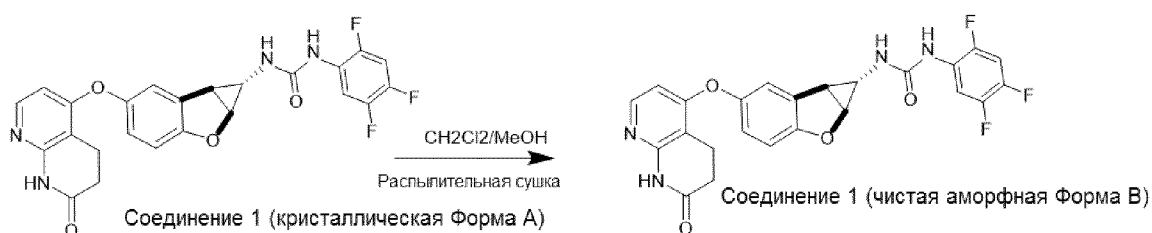
Идентификационный код	810323-А4
Эмпирическая формула	$C_{24}H_{17}F_3N_4O_4 \cdot C_4H_8O_2$
Молекулярная масса по формуле	570,52
Температура	119,97 К
Длина волны	Cu/K $\alpha$ ( $\lambda = 1,54178 \text{ \AA}$ )
Кристаллическая система, пространственная группа	Моноклинная, P2 <sub>1</sub>
Параметры элементарной ячейки	a = 8,7232(5) $\text{\AA}$ b = 12,9311(7) $\text{\AA}$ c = 24,0303(14) $\text{\AA}$ $\alpha = 90^\circ$ $\beta = 99,513(2)^\circ$ $\gamma = 90^\circ$
Объем	2673,4(3) $\text{\AA}^3$
Z, расчетная плотность	4, 1,417 г/см <sup>3</sup>
Коэффициент поглощения	0,979 мм <sup>-1</sup>
F(000)	1184,0
Размеры кристалла	0,35 × 0,25 × 0,03 мм <sup>3</sup>
Область сбора данных по 2-тета	от 7,788° до 133,368°
Интервалы индексов отражений	-9 ≤ h ≤ 10 -14 ≤ k ≤ 15 -26 ≤ l ≤ 28
Измеренных отражений/Независимых отражений	38790/8431 [ $R_{int} = 0,0573$ , $R_{sigma} = 0,0439$ ]
Завершенность	88,85%

Метод уточнения	Полноматричный метод наименьших квадратов по $F^2$
Данные / ограничения / параметры	8431/61/741
Точность подгонки (GOOF) по $F^2$	1,032
Заключительные R-факторы [ $I \geq 2\sigma(I)$ ]	$R_1=0,0883$ , $wR_2=0,2419$
Заключительные R-факторы [по всему массиву]	$R_1=0,1064$ , $wR_2=0,2610$
Самый большой дифракционный пик и дырка	0,89/-0,51 e.Å <sup>3</sup>
Параметр Флэка	-0,03(7)
Байесовская статистика по разностям Бийво <sup>1</sup>	Hoofit $y=-0,01(6)$ , $P2(\text{true})=1,000$ , $P3(\text{true})=1,000$ , $P3(\text{rac-twin})=0,3E-15$ , $P3(\text{false})=0,5E-59$ , $\text{corr. coeff}=0,999$

[0239] Как показано на фиг. 3, асимметричная единица монокристаллической структуры состоит из двух независимых молекул Соединения 1 и двух молекул растворителя EtOAc, что указывает на то, что кристалл является EtOAc-сольватом Соединения 1. Определение структуры монокристалла подтвердило абсолютную конфигурацию Соединения 1 как {C15(S), C16(S), C17(S)}, принимая молекулу Соединения 1 в качестве примера. Элементарная ячейка монокристалла состоит из четырех молекул Соединения 1 и четырех молекул растворителя EtOAc, как показано на фиг. 4. Потенциальные классические водородные связи в монокристаллической структуре показаны на фиг. 5. Теоретическая порошковая рентгеновская дифрактограмма монокристалла Соединения 1 (т. е. Формы A\*\*), рассчитанная с использованием программного обеспечения MERCURY, показана на фиг. 6.

### Пример 3

#### Получение чистой аморфной формы Соединения 1 (Формы В)



[0240] Раствор Формы А Соединения 1 в ДХМ/MeOH (2:1) подвергали распылительной сушке с получением белого порошка. Условия распылительной сушки представляли собой следующие: раствор Формы А (2,0 г) соединения 1 в 100 мл смешанного растворителя

(ДХМ/МеОН = 2:1 по объему) распыляли с помощью распылительной сушилки (ВУСНІ-290 и ВУСНІ-295). Порошок продукта сушили инфракрасной лампой при 50 °С в течение 16 часов. Получали 1,06 г порошка. Рабочие параметры распылительной сушилки (ВУСНІ-290 и ВУСНІ-295) были следующими: температура на входе: 60 °С; температура на выходе: 35 °С, аспиратор: 100%; % насоса: 15%; очиститель форсунок: 2.

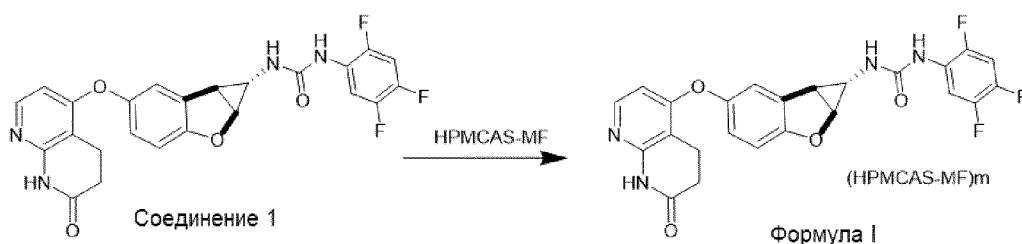
[0241] Для определения характеристик структуры полученного порошка был использован метод порошковой рентгеновской дифрактограммы, и порошок был подтвержден как аморфный, поскольку на фиг. 7 отсутствуют углы дифракционных пиков. Аморфная форма Соединения 1 в тексте настоящей заявки называется Чистой Аморфной Формой Соединения 1 или Формой В. Спектры <sup>1</sup>Н-ЯМР для Формы В показаны на фиг. 21. Было определено, что Форма В имеет температуру стеклования 138,3 °С. Образец представлял собой белый порошок с размером частиц D90 = 69,9 мкм, D50 = 3,5 мкм, D10 = 1,4 мкм. Данные порошковой рентгеновской дифрактометрии испытуемого образца показали, что Форма В была стабильной через 14 дней в условиях 40 °С/75% ОВ, так как данные порошковой рентгеновской дифрактометрии испытуемого образца через 14 дней на фиг. 29 не демонстрировали каких-либо кристаллических пиков.

[0242] Хотя было обнаружено, что чистая аморфная форма Соединения 1 имеет относительно высокую биодоступность по сравнению с кристаллической формой (т. е. Формой А), долгосрочная стабильность формы В точно не определена.

[0243] В описании настоящей заявки НРМСАС-LF, НРМСАС-MF и НРМСАС-HF коммерчески доступны от Shin-Etsu Chemical Co. Ltd, если не указано иное.

#### Пример 4

##### Получение аморфной твердой дисперсии Соединения 1 (Форма С)



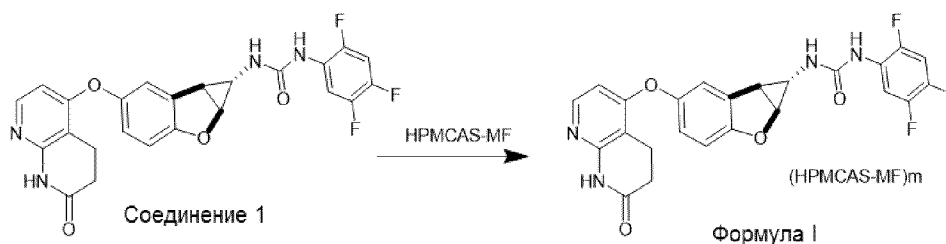
[0244] Аморфную твердую дисперсию Соединения 1 в виде микроосажденного нефасованного порошка готовили следующим образом: Форму А Соединения 1 в качестве плохо растворимого лекарственного средства и ацетат-сукцинат гипромеллозы (НРМСАС-MF) в соотношении 3:7 (мас./мас.) растворяли в DMA или ДМФА. Полученный раствор добавляли в перемешиваемый кислый водный раствор (0,01 н. НСІ), охлажденный до 2-8 °С. Затем лекарственное средство соосаждали с НРМСАС из кислого водного раствора.

После дальнейшего перемешивания и фильтрации полученное твердое вещество несколько раз промывали 0,01 н. раствором HCl и водой, а затем сушили в вакууме при температуре ниже 50 °С с получением микроосажденного нефасованного порошка, подходящего для производства готовой лекарственной формы.

[0245] Полученный порошок оценивали по методике порошковой рентгеновской дифрактометрии, чтобы определить его аморфную природу. Поскольку на фиг. 8 нет каких-либо кристаллических пиков, порошок был определен как аморфный (называется Формой С или аморфной твердой дисперсией Соединения 1 Формы С). Было определено, что Форма С имеет температуру стеклования 112,5 °С. Было определено, что содержание лекарственного средства составляло 29,0%. Размеры частиц составляли  $D_{90} = 173,3$  мкм,  $D_{50} = 60$  мкм,  $D_{10} = 12,3$  мкм. Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР для Формы С показан на фиг. 22. Данные на порошковой рентгеновской дифрактограмме испытуемого образца показали, что Форма С была стабильной через 1 месяц в условиях 40 °С/75% ОВ, так как данные на порошковой рентгеновской дифрактограмме испытуемого образца через 14 дней на фиг. 30 не демонстрировали каких-либо кристаллических пиков.

#### Пример 5

##### Получение аморфной твердой дисперсии Соединения 1 (Форма D)



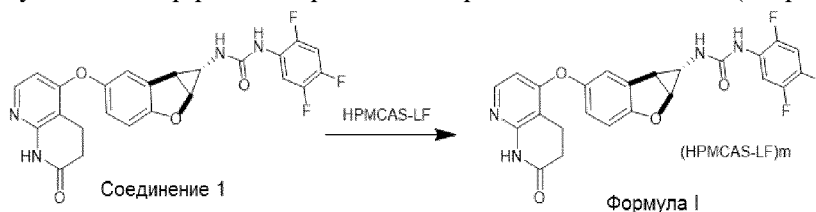
[0246] Аморфную твердую дисперсию Соединения 1 в виде микроосажденного нефасованного порошка готовили следующим образом: Форму А Соединения 1 в качестве плохо растворимого лекарственного средства и ацетат-сукцинат гипромеллозы (HPMCAS-MF) в соотношении 2:3 (мас./мас.) растворяли в DMA или ДМФА. Полученный раствор добавляли в перемешиваемый кислый водный раствор (0,01 н. HCl), охлажденный до 2-8 °С. Затем лекарственное средство соосаждали с HPMCAS из кислого водного раствора. После дальнейшего перемешивания и фильтрации твердое вещество несколько раз промывали 0,01 н. раствором HCl и водой, а затем сушили в вакууме при температуре ниже 50 °С с получением микроосажденного нефасованного порошка, подходящего для производства готовой лекарственной формы.

[0247] Полученный порошок оценивали по методике порошковой рентгеновской дифрактометрии, чтобы определить его аморфную природу. Поскольку на фиг. 9 нет каких-либо кристаллических пиков, порошок был определен как аморфный (называется Формой

D или аморфной твердой дисперсией Соединения 1 Формы D). Было определено, что Форма D имеет температуру стеклования 113,1 °С. Было определено, что содержание лекарственного средства составляло 38,1%. Размеры частиц составляли  $D_{90} = 244,8$  мкм,  $D_{50} = 81,4$  мкм,  $D_{10} = 16,2$  мкм. Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР для Формы D показан на фиг. 23. Данные порошковой рентгеновской дифрактометрии испытуемого образца показали, что Форма D была стабильной через 7 дней в условиях 40 °С/75% ОВ, так как данные на порошковой рентгеновской дифрактограмме испытуемого образца через 7 дней на фиг. 31 не демонстрировали каких-либо кристаллических пиков.

### Пример 6

#### Получение аморфной твердой дисперсии Соединения 1 (Форма E)



[0248] Аморфную твердую дисперсию Соединения 1 в виде микроосажденного нефасованного порошка готовили следующим образом: Форму А Соединения 1 в качестве плохо растворимого лекарственного средства и ацетат-сукцинат гипромеллозы (HPMCAS-LF) в соотношении 1:9 (мас./мас.) растворяли в DMA или ДМФА. Полученный раствор добавляли в перемешиваемый кислый водный раствор (0,01 н. HCl), охлажденный до 2-8 °С. Затем лекарственное средство соосаждали с HPMCAS из кислого водного раствора. После дальнейшего перемешивания и фильтрации твердое вещество несколько раз промывали 0,01 н. раствором HCl и водой, а затем сушили в вакууме при температуре ниже 50 °С с получением микроосажденного нефасованного порошка, подходящего для производства готовой лекарственной формы.

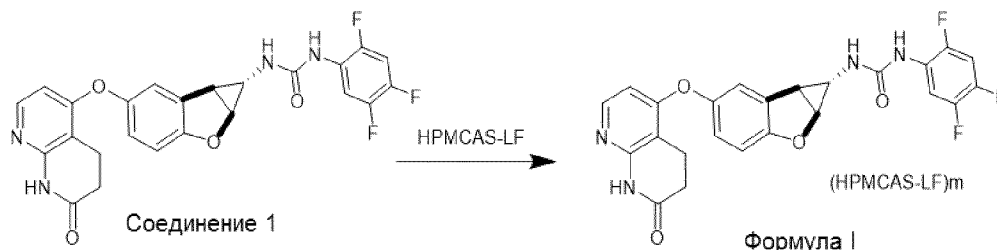
[0249] Полученный порошок оценивали по методике порошковой рентгеновской дифрактометрии, чтобы определить его аморфную природу. Поскольку на фиг. 10 нет каких-либо кристаллических пиков, порошок был определен как аморфный (называется Формой E или аморфной твердой дисперсией Соединения 1 Формы E). Было определено, что Форма E имеет температуру стеклования 113,8 °С. Было определено, что содержание лекарственного средства составляло 9,3%. Размеры частиц составляли  $D_{90} = 575,8$  мкм,  $D_{50} = 265,9$  мкм,  $D_{10} = 101,4$  мкм. Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР для Формы E показан на фиг. 24. Данные порошковой рентгеновской дифрактометрии испытуемого образца показали, что Форма E была стабильной через 4 месяца в условиях 40 °С/75% ОВ, так как данные порошковой



рентгеновской дифрактометрии испытуемого образца через 4 месяца на фиг. 32 не демонстрировали каких-либо кристаллических пиков.

### Пример 7

#### Получение аморфной твердой дисперсии Соединения 1 (Форма F)



[0250] Аморфную твердую дисперсию Соединения 1 в виде микроосажденного нефасованного порошка готовили следующим образом.

[0251] Реактор 1 вакуумировали до  $\leq -0,08$  МПа, а затем загружали инертным азотом до атмосферного давления. В реактор загружали DMAc (32,9 кг, 25,0 объемов) через микронный фильтр на 0,2 мкм и ацетат-сукцинат гипромеллозы (HPMCAS-LF) (5,6 кг, 4,0 мас.). Смесь перемешивали в течение по меньшей мере 2 часов при  $20 \pm 5$  °C, пока смесь не стала прозрачной. Затем в реактор загружали Соединение 1 (1,4 кг, 1,0 мас.), перемешивали смесь в течение по меньшей мере 10 часов при  $20 \pm 5$  °C, пока система не стала прозрачной, помечали как систему А.

[0252] Реактор 2 вакуумировали до  $\leq -0,08$  МПа, а затем загружали инертным азотом до атмосферного давления. В реактор загружали 0,01 моль/л соляной кислоты через микронный фильтр на 0,2 мкм, охлаждали до 0-5 °C, помечали как систему В.

[0253] Отвердевание: Систему А медленно загружали в систему В при 0-5 °C. Смесь перемешивали в течение по меньшей мере 2 часов, затем центрифугировали. Фильтровальный осадок промывали очищенной водой (10,0 объемов).

[0254] Суспендирование с разбавленной соляной кислотой: в реактор загружали 0,01 моль/л соляной кислоты (125,0 объемов) через микронный фильтр на 0,2 мкм. Вышеупомянутый фильтровальный осадок загружали в реактор и перемешивали в течение по меньшей мере 2 часов при  $10 \pm 10$  °C. Смесь центрифугировали и промывали фильтровальный осадок очищенной водой (10,0 объемов). Суспендирование с разбавленной соляной кислотой повторяли еще раз.

[0255] Суспендирование с очищенной водой: в реактор загружали очищенную воду (125,0 объемов). Вышеупомянутый фильтровальный осадок загружали в реактор и перемешивали в течение по меньшей мере 2 часов при  $10 \pm 10$  °C. Смесь центрифугировали и промывали фильтровальный осадок очищенной водой (10,0 объемов).

[0256] Затем осадок сушили потоком  $N_2$  при  $20 \pm 5$  °C в течение по меньшей мере 10 часов и отбирали образцы для титрования по Карлу-Фишеру, пока содержание воды не достигло  $\leq 1,0\%$ , и отбирали образцы для анализа на остаточный растворитель с критерием DMAc  $\leq 1090$  ppm. Если остаточный растворитель не соответствовал критерию, осадок снова сушили в вакууме при  $50 \pm 5$  °C до тех пор, пока остаточный растворитель не соответствовал критерию.

[0257] Вещество, собранное после сушки, отбирали для ВЭЖХ-анализа с критериями, которые представляли собой загрузку лекарственного средства (мас.%) от 19% до 21%. Неочищенный продукт MBP измельчали и фильтровали через сито на 60 меш, затем размалывали на струйной мельнице до  $D_{90} < 200$  мкм. Отбирали образцы вещества для анализа с помощью порошковой рентгеновской дифрактограммы, чтобы определить аморфную природу порошка. Продукт был расфасован в двойные пакеты из полиэтилена низкой плотности, запечатанные кабельными стяжками, помещенные в пакет из алюминиевой фольги со швами по периметру, содержащий влагопоглотитель, и хранился при 2-8 °C.

[0258] Было определено, что содержание лекарственного средства составляло 20,2%. Поскольку на фиг. 11 нет каких-либо кристаллических пиков, порошок был определен как аморфный (называется Формой F или аморфной твердой дисперсией Соединения 1 Формы F). Спектр  $^1H$ -ЯМР для Формы F показан на фиг. 18. Гигроскопичность (т. е. поглощение влаги) Формы F, определенная методом DVS, показана на фиг. 20.

[0259] Исследования долгосрочной стабильности Формы F показали, что значимого изменения химической чистоты не произошло при хранении в условиях 25 °C/60% ОВ в течение до 24 месяцев (общее количество примесей:  $T_0 = 1,0\%$  и  $T_{24} = 0,9\%$ ) и при 40 °C/75% ОВ в течение до 6 месяцев (общее количество примесей:  $T_0 = 1,0\%$  и  $T_6 = 1,1\%$ ). Кроме того, никаких изменений оптической чистоты не наблюдалось при хранении в условиях 25 °C/60% ОВ в течение до 24 месяцев и 40 °C/75% ОВ в течение до 6 месяцев. Результаты по хиральной чистоте и полиморфу не изменились при хранении при 25 °C/60% ОВ в течение до 24 месяцев. Содержание воды в Форме F составило 0,70% (начальное и через 0 месяцев), 0,80% (через 1 месяц), 1,39% (через 3 месяца), 1,86% (через 6 месяцев), 0,62% (через 9 месяцев), 0,89% (через 12 месяцев), 2,35% (через 18 месяцев) и 0,55% (через 24 месяца), и было обнаружено, что изменение содержания воды согласуется с изменением влажности окружающей среды и фактически не претерпело существенных изменений за 24-месячный срок хранения.

[0260] Данные порошковой рентгеновской дифрактометрии показали, что превращения аморфной формы в кристаллическую форму после долгосрочного хранения в условиях 2-8

°C или 25 °C/60% ОВ в течение 24 месяцев и 40 °C/75% ОВ в течение 6 месяцев не происходило.

[0261] Чтобы имитировать среду всасывания в системе желудочно-кишечного тракта во время перорального дозирования, выдержанный образец МВР перемешивали в буфере с pH 6,8 в течение 2 часов, оставшийся осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакууме. Порошковая рентгеновская дифрактометрия выделенного осадка показала отсутствие изменений аморфной формы на фиг. 33. Вместо этого чистый НРМСАС-LF полностью растворялся в том же буфере при тех же условиях. Эта необычайная стабильность аморфной формы плюс благоприятные физико-химические и механистические свойства Формы F обусловили ее очень хорошую пригодность для производства готовой лекарственной формы в качестве материалов для клинических исследований или использования в коммерческих целях.

Таблица 5: Физическая стабильность образца Формы F в буфере с pH 6,8 при 37 °C

Образец	Масса образца	При перемешивании в буфере с pH 6,8 в течение 2 ч при 37 °C	Анализ осадка
НРМСАС-LF	500 мг	Полностью растворялся в 200 мл буфера	
Форма F (хранившаяся при 2-8 °C в течение 15 месяцев; первоначальный анализ с помощью ВЭЖХ: 19,2%)	250 мг	Частично растворялась в 100 мл буфера Осадок отфильтровывали, промывали и сушили в вакууме при 50 °C.	Выделенное твердое вещество анализировали с помощью: 1) Порошковой рентгеновской дифрактометрии: аморфная форма 2) Анализа: возросло с 19,2% до 31,1% по данным ВЭЖХ.

[0262] Был сделан вывод, что аморфная твердая дисперсия Формы F не является простой физической смесью Соединения 1 и НРМСАС и обладает уникальными физико-химическими свойствами, обобщенно представленными в таблице 6.

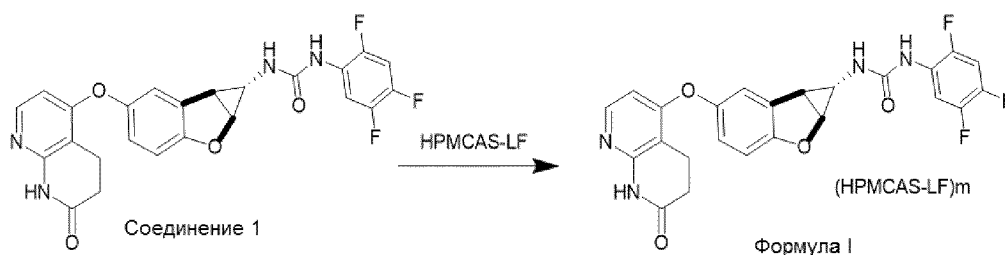
Таблица 6: Основные физико-химические свойства Формы F

Свойства	Твердое вещество от белого до грязно-белого цвета
----------	---

Растворимость	<p>Растворимость образца напрямую связана с pH раствора: растворимость составляет 0,24 мг/мл в 0,1 н. HCl и менее 5 мкг/мл как в буфере с pH 4,5, так и в буфере с pH 6,8.</p> <p>Поверхностно-активные вещества в значительной степени улучшают растворимость, особенно лаурилсульфат натрия (SLS) и гексадецилтриметиламмоний бромид (НТАВ), 1% SLS и 0,5% НТАВ повышали растворимость до 0,45 мг/мл и 0,31 мг/мл. В то же время разные концентрации НТАВ по-разному влияют на растворимость.</p>
Гигроскопичность	При относительной влажности (ОВ) 80% образец имел фактическое содержание влаги 81,5% и влагопоглощение приблизительно 5,425%; образец был умеренно гигроскопичным.
Термогравиметрический анализ (ТГА) и дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК)	На спектрах ТГА и ДСК образец имел потерю массы 1,438% до 100 °С, и температура стеклования составляла 111,07 °С.
Кристаллическая форма	Под микроскопом в поляризованном свете образцы имели неправильную форму. Порошковая рентгеновская дифрактометрия (XRPD): МВР Формы F представляет собой аморфное твердое вещество.
Распределение частиц по размерам	D90 = 118 мкм
Текучесть	Хорошая
Стабильность	Форма F находится в аморфной форме в течение 24 месяцев в условиях долгосрочных испытаний (25 °С/60% ОВ), а также в течение 6 месяцев в условиях ускоренных испытаний (40 °С/75% ОВ)
Объемная плотность	0,25 г/мл
Насыпная плотность	0,42 г/мл

### Пример 8

#### Получение аморфной твердой дисперсии Соединения 1 (Форма G)

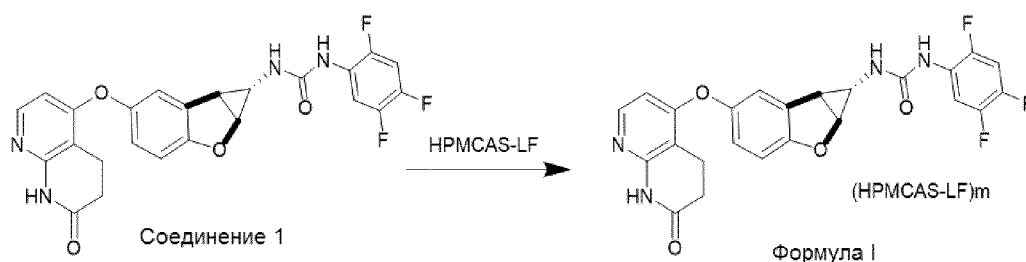


[0263] Аморфную твердую дисперсию Соединения 1 в виде микроосажденного нефасованного порошка готовили следующим образом: Форму А Соединения 1 в качестве плохо растворимого лекарственного средства и ацетат-сукцинат гипромеллозы (HPMCAS-LF) в соотношении 3:7 (мас./мас.) растворяли в DMA или ДМФА. Полученный раствор добавляли в перемешиваемый кислый водный раствор (0,01 н. HCl), охлажденный до 2-8 °С. Затем лекарственное средство соосаждали с HPMCAS из кислого водного раствора. После дальнейшего перемешивания и фильтрации твердое вещество несколько раз промывали 0,01 н. раствором HCl и водой, а затем сушили в вакууме при температуре ниже 50 °С с получением микроосажденного нефасованного порошка, подходящего для производства готовой лекарственной формы.

[0264] Полученный порошок оценивали по методике порошковой рентгеновской дифрактометрии, чтобы определить его аморфную природу. Поскольку на фиг. 12 нет каких-либо кристаллических пиков, порошок был определен как аморфный (называется Формой G или аморфной твердой дисперсией Соединения 1 Формы G). Было определено, что Форма G имеет температуру стеклования 111,5 °С. Было определено, что содержание лекарственного средства составляло 30,3%. Размеры частиц составляли D90 = 181,6 мкм, D50 = 74,1 мкм, D10 = 16,4 мкм. Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР для Формы G показан на фиг. 25.

#### Пример 9

##### Получение аморфной твердой дисперсии Соединения 1 (Форма H)



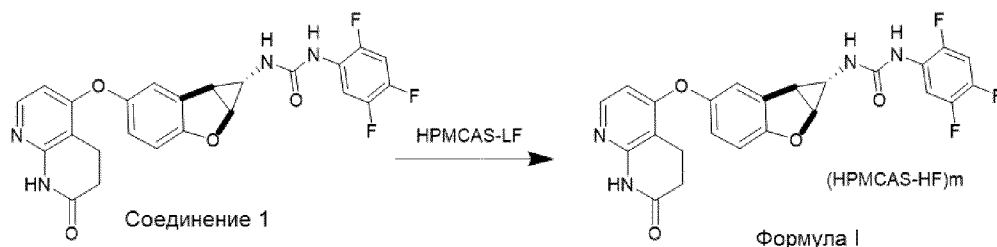
[0265] Аморфную твердую дисперсию Соединения 1 в виде микроосажденного нефасованного порошка готовили следующим образом: Форму А Соединения 1 в качестве плохо растворимого лекарственного средства и ацетат-сукцинат гипромеллозы (HPMCAS-LF) в соотношении 2:3 (мас./мас.) растворяли в DMA или ДМФА. Полученный раствор добавляли в перемешиваемый кислый водный раствор (0,01 н. HCl), охлажденный до 2-8 °С. Затем лекарственное средство соосаждали с HPMCAS из кислого водного раствора.

После дальнейшего перемешивания и фильтрации твердое вещество несколько раз промывали 0,01 н. раствором HCl и водой, а затем сушили в вакууме при температуре ниже 50 °С с получением микроосажденного нефасованного порошка, подходящего для производства готовой лекарственной формы.

[0266] Полученный порошок оценивали по методике порошковой рентгеновской дифрактометрии, чтобы определить его аморфную природу. Поскольку на фиг. 13 нет каких-либо кристаллических пиков, порошок был определен как аморфный (называется Формой G или аморфной твердой дисперсией Соединения 1 Формы G). Было определено, что Форма G имеет температуру стеклования 114,2 °С. Было определено, что содержание лекарственного средства составляло 39,4%. Размеры частиц составляли D90 = 180,4 мкм, D50 = 62,4 мкм, D10 = 13,6 мкм. Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР для Формы G показан на фиг. 26.

#### Пример 10

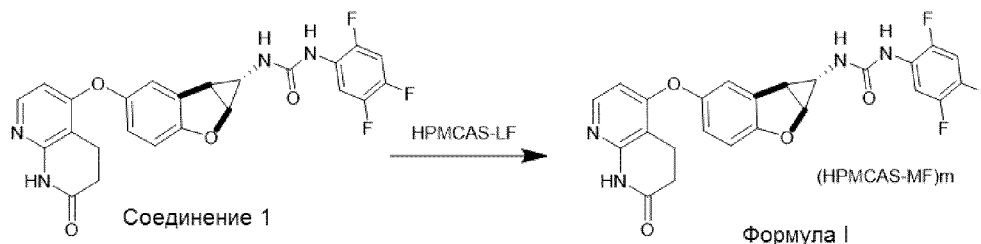
##### Получение аморфной твердой дисперсии Соединения 1 (Форма I)



[0267] Аморфную твердую дисперсию Соединения 1 в виде микроосажденного нефасованного порошка готовили следующим образом: Форму A Соединения 1 в качестве плохо растворимого лекарственного средства и ацетат-сукцинат гипромеллозы (HPMCAS-HF) в соотношении 1:4 (мас./мас.) растворяли в DMA или ДМФА. Полученный раствор добавляли в перемешиваемый кислый водный раствор (0,01 н. HCl), охлажденный до 2-8 °С. Затем лекарственное средство сосаждали с HPMCAS из кислого водного раствора. После дальнейшего перемешивания и фильтрации твердое вещество несколько раз промывали 0,01 н. раствором HCl и водой, а затем сушили в вакууме при температуре ниже 50 °С с получением микроосажденного нефасованного порошка, подходящего для производства готовой лекарственной формы.

[0268] Полученный порошок оценивали по методике порошковой рентгеновской дифрактометрии, чтобы определить его аморфную природу. Поскольку на фиг. 14 нет каких-либо кристаллических пиков, порошок был определен как аморфный (называется Формой I или аморфной твердой дисперсией Соединения 1 Формы I). Было определено, что Форма I имеет температуру стеклования 111,6 °С. Было определено, что содержание лекарственного средства составляло 19,5%. Размеры частиц составляли D90 = 217,4 мкм, D50 = 84,4 мкм, D10 = 21 мкм. Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР для Формы I показан на фиг. 27.

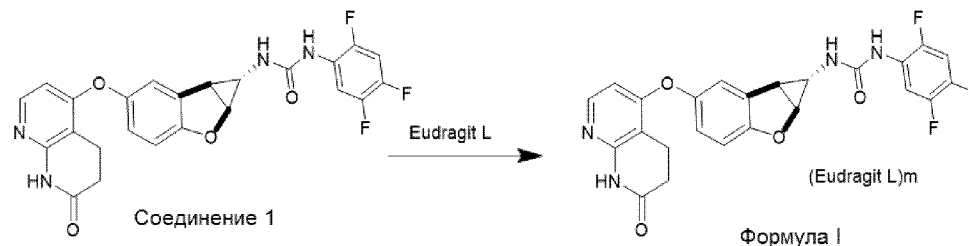
## Пример 11

Получение аморфной твердой дисперсии Соединения 1 (Форма J)

[0269] Аморфную твердую дисперсию Соединения 1 в виде микроосажденного нефасованного порошка готовили следующим образом: Форму А Соединения 1 в качестве плохо растворимого лекарственного средства и ацетат-сукцинат гипромеллозы (HPMCAS-MF) в соотношении 1:4 (мас./мас.) растворяли в DMA или ДМФА. Полученный раствор добавляли в перемешиваемый кислый водный раствор (0,01 н. HCl), охлажденный до 2-8 °С. Затем лекарственное средство соосаждали с HPMCAS из кислого водного раствора. После дальнейшего перемешивания и фильтрации твердое вещество несколько раз промывали 0,01 н. раствором HCl и водой, а затем сушили в вакууме при температуре ниже 50 °С с получением микроосажденного нефасованного порошка, подходящего для производства готовой лекарственной формы.

[0270] Полученный порошок оценивали по методике порошковой рентгеновской дифрактометрии, чтобы определить его аморфную природу. Поскольку на фиг. 15 нет каких-либо кристаллических пиков, порошок был определен как аморфный (называется Формой J или аморфной твердой дисперсией Соединения 1 Формы J). Было определено, что Форма J имеет температуру стеклования 115,3 °С. Было определено, что содержание лекарственного средства составляло 18,2%. Размеры частиц составляли D<sub>90</sub> = 273,1 мкм, D<sub>50</sub> = 116,8 мкм, D<sub>10</sub> = 32,9 мкм. Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР для Формы J показан на фиг. 28.

## Пример 12

Получение аморфной твердой дисперсии Соединения 1 (Форма K)

[0271] Аморфную твердую дисперсию Соединения 1 в виде микроосажденного нефасованного порошка готовили следующим образом: смесь формы А Соединения 1 (2,0

г) в качестве плохо растворимого лекарственного средства и Eudragit® L100-55 (8,0 г) в DMA (80 мл) перемешивали в течение 16 ч с получением прозрачного раствора А (густой раствор). Полученный раствор А добавляли по каплям с помощью капельной воронки в механически перемешиваемый водный раствор HCl (0,01 н., 800 мл) при 5 °С. После завершения добавления все твердые вещества прилипали к мешалке, и их невозможно было диспергировать в растворе. Получить аморфную твердую дисперсию Соединения 1 с использованием Eudragit® L100-55 не удалось.

### Пример 13

#### Фармакокинетика аморфной твердой дисперсии Соединения 1 в виде МВР (форма F)

[0272] Полностью валидированный метод ЖХ-МС/МС был успешно использован для фармакокинетического (ФК) исследования аморфной твердой дисперсии Соединения 1 в виде МВР (Форма F) у крыс Спрег-Дули и собак породы бигль после однократного и многократного дозирования.

[0273] Аморфная твердая дисперсия Соединения 1 в виде МВР (Форма F) имеет высокую биодоступность при пероральном приеме как у крыс (от 18,4% до 74,8%), так и у собак (от 68,6% до 112%). Ее периоды полувыведения составляли от 1,7 до 3,2 часа у крыс и от 12 до 28 часов у собак после перорального введения.

[0274] Кинетика была линейной в диапазоне доз от 0,5 до 5 мг/кг у крыс и от 0,2 до 2 мг/кг у собак. После многократного дозирования у крыс наблюдалось накопление (примерно 1,5-кратное). Это небольшое накопление было статистически значимым у самок крыс, но не у самцов крыс. После многократного дозирования у собак накопления не наблюдалось.

### Пример 14

#### Сравнение фармакокинетики Формы А, В, С, D, E, F, G и H у крыс.

1. Лекарственные средства и реагенты:

[0275] Порошок Формы А с размерами частиц  $D_{90} = 62,4$  мкм после микронизации. Содержание вещества (чистота) составляло не менее 98,0%.

[0276] Порошок Формы В с размерами частиц  $D_{90} = 69,9$  мкм,  $D_{10} = 3,5$  мкм,  $D_{50} = 1,4$  мкм после микронизации. Содержание вещества (чистота) составляло не менее 98,0%.

[0277] Порошки Форм С, D, E, F, G и H с размером частиц  $D_{90} < 600$  мкм после микронизации. Содержание вещества (чистота) составляло не менее 98,0%.

2. Подопытные животные:

[0278] В этом исследовании использовали крыс, самцов и самок.

3. Фармацевтический препарат:



[0279] Соответствующее количество каждого вещества взвешивали и диспергировали в 0,5% натрий-карбоксиметилцеллюлозе. Готовили суспензию с желаемой концентрацией Соединения 1 для каждого вещества. Все дозы и концентрации Соединения 1 в данном исследовании были рассчитаны на свободное основание.

#### 4. Введение и сбор образцов:

[0280] Дозируемые растворы были свежеприготовлены перед введением доз. Соответственно регистрировали фактическую массу тела и фактический объем инъекции. Крыс не кормили в течение ночи и позволяли принимать пищу через четыре часа после введения дозы. Каждую суспензию вводили крысам перорально в дозе от 0,5 до 5 мг/кг. Образцы крови (приблизительно 1,0 мл) собирали перед введением дозы и в разное время, вплоть до 36 часов после введения дозы из сплетения подкожной вены передней лапы. Цельную кровь обрабатывали центрифугированием, образцы плазмы собирали и хранили в морозильной камере перед анализом. Образцы плазмы обрабатывали осаждением белка. Концентрации Соединения 1 в образцах плазм определяли с использованием валидированного метода жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ЖХ-МС/МС). Данные зависимости концентрации в плазме от времени были проанализированы с использованием некомпартментной модели с использованием Pharsight WinNonlin.  $C_{max}$  и площадь под кривой зависимости концентрации от времени для каждого вещества приведены в таблице 7.

Таблица 7: ФК-профили Форм А, В, С, D, E, F, G и H Соединения 1 у крыс

Соед. 1	Форма А	Форма А	Форма В	Форма С (Соед. 1:MF = 3:7)	Форма D (Соед. 1:MF = 4:6)	Форма E (Соед. 1:LF = 1:9)	Форма F (Соед. 1:LF = 1:4)	Форма G (Соед. 1:LF = 3:7)	Форма H (Соед. 1:LF = 2:3)
Дозировка (мг/кг)	1 (в/в)	5 (п/о)	5 (п/о)	5 (п/о)	5 (п/о)	5 (п/о)	5 (п/о)	5 (п/о)	5 (п/о)
T <sub>1/2</sub> (ч)	4,2	2,94	2,47	2,7	2,8				
V <sub>d<sub>ss</sub></sub> (л/кг)	1,15								
CL (мл·кг <sup>-1</sup> ·мин <sup>-1</sup> )	3,15								
C <sub>max</sub> (нг/мл)		832	2324	2971	2728	1895	3057	2095	2201
AUC <sub>0-t</sub> (ч·нг·мл <sup>-1</sup> )	5332	5716	13134	19135	19888	15146	16019	15843	18213

F(%)	100	21	49	72	75	57	60	59	69
------	-----	----	----	----	----	----	----	----	----

[0281] По сравнению с кристаллической формой (Форма А) чистая аморфная форма Соединения 1 (Форма В) также показала более высокие  $C_{max}$  (нг/мл),  $AUC_{0-inf}$  (нг·ч/мл) и F(%). Биодоступность чистой аморфной формы Соединения 1 (Форма В) при пероральном приеме составляла приблизительно 50% от биодоступности при внутривенной инъекции, в то время как биодоступность Формы А при пероральном приеме составляла приблизительно 20% от биодоступности при внутривенной инъекции. Кроме того, вышеуказанный эксперимент показал, что  $C_{max}$  (нг/мл) и  $AUC_{0-inf}$  (нг·ч/мл) Форм С, D, E, F, G и H, т. е. твердое вещество аморфной твердой дисперсии в виде МВР, были примерно в 2-4 раза выше, чем у Формы А (т. е. кристаллической формы). По сравнению с кристаллической формой чистая аморфная форма Соединения 1 (Форма В) также показала более высокие  $C_{max}$  (нг/мл) и  $AUC_{0-inf}$  (нг·ч/мл). Однако значения  $C_{max}$  (нг/мл) и  $AUC_{0-inf}$  (нг·ч/мл) Формы В были ниже, чем любые из значений для твердого вещества аморфной твердой дисперсии. Таким образом, твердое вещество аморфной твердой дисперсии в виде МВР согласно настоящей заявке имеет значительно лучшую относительную биодоступность, чем кристаллическая форма и чистая аморфная форма Соединения 1.

#### Пример 15

##### Сравнение фармакокинетики Формы А и Формы F у собак.

##### 1. Лекарственные средства и реагенты:

[0282] Порошок Формы А с размерами частиц  $D_{90} = 62,4$  мкм после микронизации. Содержание вещества (чистота) составляло не менее 98,0%.

[0283] Порошок Формы В с размерами частиц  $D_{90} = 69,9$  мкм,  $D_{10} = 3,5$  мкм,  $D_{50} = 1,4$  мкм после микронизации. Содержание вещества (чистота) составляло не менее 98,0%.

[0284] Порошок Формы F с размерами частиц  $D_{90} < 200$  мкм после микронизации. Содержание вещества (чистота) составляло не менее 98,0%.

##### 2. Подопытные животные:

[0285] В этом исследовании использовали собак породы бигль, самцов и самок.

##### 3. Фармацевтический препарат:

[0286] Соответствующее количество каждого вещества взвешивали и диспергировали в 0,5% натрий-карбоксиметилцеллюлозе. Готовили суспензию с желаемой концентрацией Соединения 1 для каждого вещества. Все дозы и концентрации Соединения 1 в данном исследовании были рассчитаны на свободное основание.

##### 4. Введение и сбор образцов:

[0287] Дозируемые растворы были свежеприготовлены перед введением доз. Соответственно регистрировали фактическую массу тела и фактический объем инъекции. Собак не кормили в течение ночи и позволяли принимать пищу через четыре часа после введения дозы. Каждую суспензию вводили собакам перорально в дозе от 0,5 до 5 мг/кг. Образцы крови (приблизительно 1,0 мл) собирали перед введением дозы и в разное время, вплоть до 36 часов после введения дозы из сплетения подкожной вены передней лапы. Цельную кровь обрабатывали центрифугированием, образцы плазмы собирали и хранили в морозильной камере перед анализом. Образцы плазмы обрабатывали осаждением белка. Концентрации Соединения 1 в образцах плазмы определяли с использованием валидированного метода жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ЖХ-МС/МС). Данные зависимости концентрация в плазме от времени были проанализированы с использованием некомпартментной модели с использованием Pharsight WinNonlin.  $C_{max}$  и площадь под кривой зависимости концентрации от времени для каждого соединения приведены в таблице 8.

Таблица 8: ФК-профили Формы А и Формы F у собак

Соединение 1	Форма А	Форма А	Форма F (Соед. 1:LF =1:4)
Дозировка (мг/кг)	0,5 (в/в)	5 (п/о)	5 (п/о)
T <sub>1/2</sub> (ч)	11	11	13
V <sub>d<sub>ss</sub></sub> (л/кг)	0,97		
CL (мл·кг <sup>-1</sup> ·мин <sup>-1</sup> )	1,22		
C <sub>max</sub> (нг/мл)		1121	3738
AUC <sub>0-t</sub> (ч·нг·мл <sup>-1</sup> )	6874	23367	63598
F(%)	100	34	92,5

[0288] Приведенный выше эксперимент показал, что  $C_{max}$  (нг/мл) и AUC<sub>0-inf</sub> (нг·ч/мл) Соединения 1 были значительно улучшены в Форме F (т. е. аморфный твердой дисперсии в виде МВР) по сравнению с кристаллической формой Соединения 1 (Форма А). Таким образом, Форма F и соответствующая готовая лекарственная форма имеет значительно лучшую относительную биодоступность, чем кристаллическая форма, что позволяет говорить о возможной роли аморфной твердой дисперсии Соединения 1 в клиническом применении.

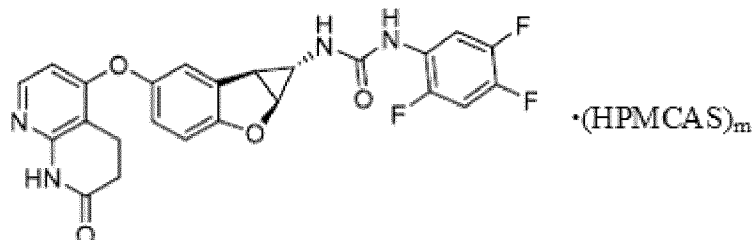
[0289] Вышеупомянутые примеры и описание отдельных вариантов осуществления следует рассматривать как иллюстративные, а не как ограничивающие настоящее изобретение, как оно определено формулой изобретения. Как легко понять, можно использовать многочисленные вариации и комбинации признаков, изложенных выше, без

отклонения от настоящего изобретения, как оно изложено в формуле изобретения. Подразумевается, что все такие вариации включены в объем настоящего изобретения. Все цитируемые ссылки полностью включены в настоящий документ посредством ссылки.

## ИЗМЕНЕННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

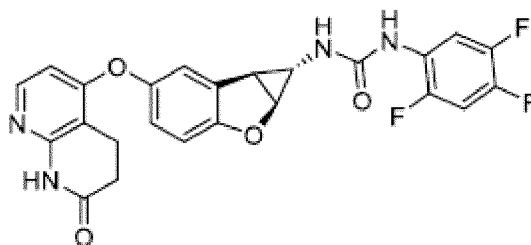
к ответу на уведомление от 29.05.2024

1. Комплекс Формулы (I), содержащий Соединение 1 и НРМСАС



Формула I,

где НРМСАС представляет собой ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы,



Соединение 1 представляет собой ; и  $m$  представляет собой число, при котором массовое соотношение Соединения 1 в форме свободного основания и НРМСАС в составе комплекса составляет от приблизительно 1:9 до приблизительно 9:1.

- Комплекс по п. 1, где НРМСАС имеет высокое отношение сукцинильного замещения к ацетильному замещению (отношение S/A).
- Комплекс по п. 1, где НРМСАС представляет собой НРМСАС-LF, НРМСАС-MF или НРМСАС-HF, или смесь двух или более из указанных выше веществ.
- Комплекс по п. 1, где  $m$  представляет собой число, при котором массовое соотношение Соединения 1 в форме свободного основания и полимера в составе комплекса предпочтительно составляет от приблизительно 1:4 до приблизительно 2:3; предпочтительно приблизительно 3:7 или приблизительно 1:4; более предпочтительно приблизительно 1:4.
- Комплекс по п. 1, содержащий Соединение 1 в форме свободного основания и НРМСАС-MF в массовом соотношении 3:7; или Соединение 1 в форме свободного основания и НРМСАС-MF в массовом соотношении 2:3; Соединение 1 в форме свободного основания и НРМСАС-MF в массовом соотношении 1:4; Соединение 1 в форме свободного основания и НРМСАС-LF в массовом соотношении 1:9; Соединение 1 в форме свободного основания и НРМСАС-LF в массовом соотношении 1:4; Соединение 1 в форме свободного

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на уведомление от 29.05.2024

основания и НРМСАС-LF в массовом соотношении 3:7; Соединение 1 в форме свободного основания и НРМСАС-LF в массовом соотношении 2:3; или Соединение 1 в форме свободного основания и НРМСАС-HF в массовом соотношении 1:4.

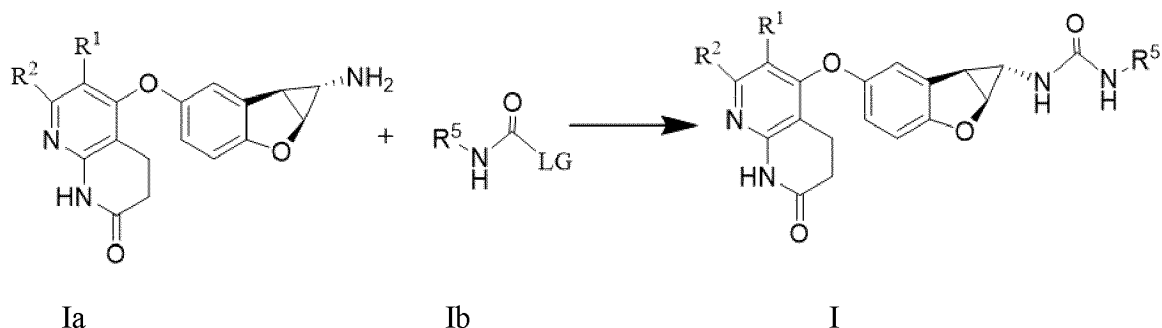
6. Комплекс по п. 1, находящийся в аморфной форме.
7. Комплекс по п. 1, полученный по технологии микроосажденного нефасованного порошка (МВР).
8. Комплекс по п. 1, имеющий температуру стеклования приблизительно 110-115 °С, предпочтительно приблизительно 111 °С.
9. Комплекс по п. 1, входящий в состав препарата для перорального введения, например, таблетки или капсулы.
10. Кристаллическая форма Соединения 1, представляющая собой Форму А, характеризующуюся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей по меньшей мере три, четыре, пять или шесть дифракционных пиков, имеющих значения угла  $2\theta$ , независимо выбранные из группы, состоящей из:  $4,7\pm 0,2$ ,  $9,4\pm 0,2$ ,  $13,6\pm 0,2$ ,  $14,0\pm 0,2$ ,  $14,9\pm 0,2$  и  $15,6\pm 0,2$  градусов.
11. Кристаллическая форма по п. 10, представляющая собой Форму А, характеризующуюся:
  - а) порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей по меньшей мере три, четыре, пять или шесть дифракционных пиков, имеющих значения угла  $2\theta$ , независимо выбранные из группы, состоящей из:  $4,7\pm 0,2$ ,  $9,4\pm 0,2$ ,  $13,6\pm 0,2$ ,  $14,0\pm 0,2$ ,  $14,9\pm 0,2$ ,  $15,6\pm 0,2$ ,  $21,2\pm 0,2$ ,  $24,3\pm 0,2$ ,  $24,7\pm 0,2$ ,  $25,1\pm 0,2$  и  $29,1\pm 0,2$  градусов;
  - б) порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей дифракционные пики, имеющие значения угла  $2\theta$ , независимо выбранные из группы, состоящей из:  $4,7\pm 0,2$ ,  $9,4\pm 0,2$ ,  $10,2\pm 0,2$ ,  $13,6\pm 0,2$ ,  $14,0\pm 0,2$ ,  $14,9\pm 0,2$ ,  $15,6\pm 0,2$ ,  $17,2\pm 0,2$ ,  $17,4\pm 0,2$ ,  $18,7\pm 0,2$ ,  $20,0\pm 0,2$ ,  $20,4\pm 0,2$ ,  $21,2\pm 0,2$ ,  $22,3\pm 0,2$ ,  $24,3\pm 0,2$ ,  $24,7\pm 0,2$ ,  $25,1\pm 0,2$ ,  $25,5\pm 0,2$ ,  $26,8\pm 0,2$ ,  $27,4\pm 0,2$ ,  $27,8\pm 0,2$ ,  $28,6\pm 0,2$ ,  $29,1\pm 0,2$ ,  $30,2\pm 0,2$ ,  $31,8\pm 0,2$ ,  $32,0\pm 0,2$ ,  $33,1\pm 0,2$ ,  $34,1\pm 0,2$  и  $34,6\pm 0,2$  градусов; или
  - в) порошковой рентгеновской дифрактограммой, показанной на фиг. 1.
12. Кристаллическая форма Соединения 1, представляющая собой Форму А\*, характеризующуюся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей по меньшей мере три, четыре, пять или шесть дифракционных пиков, имеющих значения угла  $2\theta$ , независимо выбранные из группы, состоящей из:  $9,2\pm 0,2$ ,  $14,0\pm 0,2$ ,  $15,4\pm 0,2$ ,  $18,7\pm 0,2$ ,  $20,5\pm 0,2$ ,  $24,0\pm 0,2$  и  $24,9\pm 0,2$  градусов.
13. Кристаллическая форма по п. 12, представляющая собой Форму А\*, характеризующуюся:

а) порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей дифракционные пики, имеющие значения угла  $2\theta$ , независимо выбранные из группы, состоящей из:  $9,2\pm 0,2$ ,  $10,8\pm 0,2$ ,  $12,3\pm 0,2$ ,  $14,0\pm 0,2$ ,  $15,4\pm 0,2$ ,  $16,5\pm 0,2$ ,  $18,1\pm 0,2$ ,  $18,7\pm 0,2$ ,  $19,3\pm 0,2$ ,  $19,8\pm 0,2$ ,  $20,5\pm 0,2$ ,  $21,6\pm 0,2$ ,  $22,3\pm 0,2$ ,  $23,2\pm 0,2$ ,  $24,0\pm 0,2$ ,  $24,9\pm 0,2$ ,  $26,7\pm 0,2$ ,  $27,8\pm 0,2$ ,  $28,7\pm 0,2$ ,  $29,4\pm 0,2$ ,  $30,9\pm 0,2$ ,  $33,2\pm 0,2$ ,  $37,9\pm 0,2$  и  $38,2\pm 0,2$  градусов; или

б) порошковой рентгеновской дифрактограммой, показанной на фиг. 2.

14. Кристаллическая форма Соединения 1, представляющая собой монокристалл Соединения 1, по существу проиллюстрированный на фиг. 3-6.

15. Способ получения соединения Формулы I, включающий подвержение амина Формулы Ia и защищенного карбамоильного соединения Формулы Ib реакции конденсации с получением соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли,



где

каждый из  $R^1$  и  $R^2$ , которые могут быть одинаковыми или разными, независимо выбран из водорода, галогена, алкила, алкенила, циклоалкила, арила, гетероцикла, гетероарила, алкинила,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  $-\text{OR}^6$ ,  $-\text{COR}^6$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^6$ ,  $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ ,  $-\text{C}(=\text{NR}^6)\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $-\text{NR}^6\text{COR}^7$ ,  $-\text{NR}^6\text{CONR}^7\text{R}^8$ ,  $-\text{NR}^6\text{CO}_2\text{R}^7$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^6$ ,  $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$  и  $-\text{NR}^6\text{SO}_2$ арила, где каждый из указанного алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероцикла, гетероарила, арила и гетероцикла независимо необязательно замещен одним, или двумя, или тремя заместителями  $R^9$ ;

$R^5$  выбран из алкила, циклоалкила, гетероцикла, арила и гетероарила, каждый из которых независимо необязательно замещен одним, или двумя, или тремя заместителями  $R^9$ ;

LG представляет собой уходящую группу;

каждый из  $R^6$ ,  $R^7$  и  $R^8$ , которые могут быть одинаковыми или разными, независимо выбран из H, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероцикла, арила и гетероарила; или каждый из ( $R^6$  и  $R^7$ ) и/или ( $R^7$  и  $R^8$ ) вместе с атомом (атомами), к которому они присоединены, образуют кольцо, выбранное из гетероциклических и гетероарильных колец, необязательно замещенных одним, или двумя, или тремя заместителями  $R^9$ ;

$R^9$  выбран из галогена, галогеналкила, алкила, алкенила, циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, алкинила, оксо, -алкил- $NR^aR^b$ , -CN, -OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -COR<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, нитро, -NR<sup>a</sup>COR<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>арила, -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup> и -NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>арила, где каждый из указанного циклоалкила, арила, гетероарила или гетероциклила независимо замещен одним, или двумя, или тремя заместителями, выбранными из галогена, алкила и галогеналкила, где каждый из R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> и R<sup>c</sup> независимо выбран из H, галогеналкила, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, или каждый из (R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup>) и/или (R<sup>b</sup> и R<sup>c</sup>) вместе с атомом (атомами), к которому они присоединены, образуют кольцо, выбранное из гетероциклильных и гетероарильных колец, необязательно замещенных галогеном и алкилом.

16. Способ по п. 15, где реакцию конденсации амина Формулы Ia и защищенного карбамоильного соединения Формулы Ib проводят в органическом растворителе.

17. Способ по п. 16, где органический растворитель выбран из группы, состоящей из неполярного растворителя, полярного протонного растворителя и полярного апротонного растворителя, или их смеси.

18. Способ по п. 17, где полярный апротонный растворитель выбран из N-метилпирролидона, N-метилморфолина, метилизобутилкетона, метилэтилкетона, тетрагидрофурана, дихлорметана, этилацетата, ацетона, N,N-диметилформамида, ацетонитрила и диметилсульфоксида; полярный протонный растворитель выбран из метанола, этанола, н-пропанола, изопропанола, н-бутанола, изобутанола, трет-бутанола и уксусной кислоты; неполярный растворитель выбран из диоксана, толуола, гексана, циклогексана и диэтилового эфира.

19. Способ по любому из пп. 15-18, где реакцию конденсации проводят в вакууме.

20. Способ по любому из пп. 15-19, где реакцию конденсации проводят при температуре приблизительно от 10 до 50 °C или при температуре приблизительно от 15 до 25 °C.

21. Способ по любому из пп. 15-20, где реакцию конденсации проводят в течение по меньшей мере приблизительно 0,5 часа, по меньшей мере приблизительно 1 часа, по меньшей мере приблизительно 2 часов, по меньшей мере приблизительно 3 часов, по меньшей мере приблизительно 4 часов.

22. Способ по любому из пп. 15-21, где R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> оба представляют собой водород.

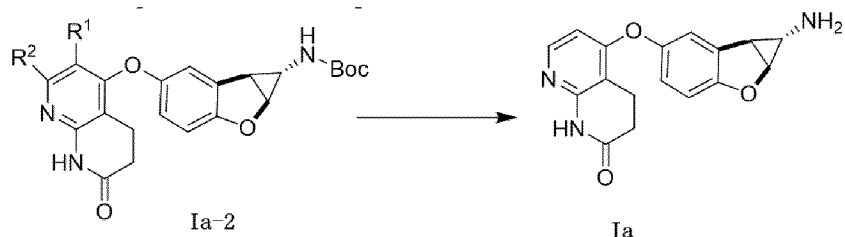
23. Способ по любому из пп. 15-22, где R<sup>5</sup> представляет собой фенил, необязательно замещенный одним, или двумя, или тремя галогенами; предпочтительно R<sup>5</sup> представляет собой 2,4,5-трифторфенил.



24. Способ по любому из пп. 15-23, где LG представляет собой  $-OR^a$ , где  $R^a$  представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогена, нитро,  $-CN$ , гидроксид или алкокси.

25. Способ по п. 24, где LG представляет собой незамещенный феноксид.

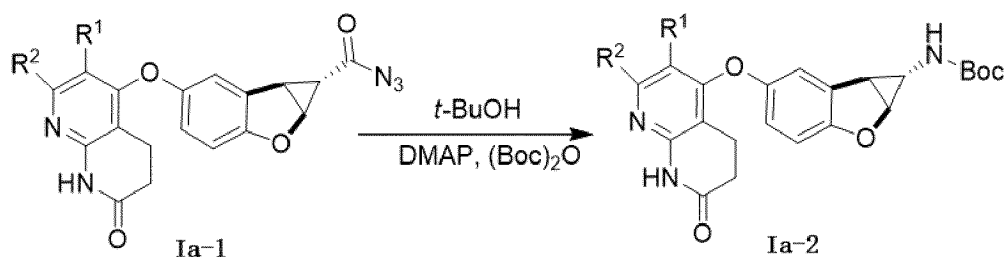
26. Способ по любому из пп. 15-25, где соединение Формулы Ia получают взаимодействием соединения Формулы Ia-2 в органическом растворителе в присутствии кислоты



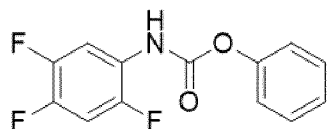
27. Способ по п. 26, где органический растворитель выбран из группы, состоящей из неполярного растворителя, полярного протонного растворителя и полярного апротонного растворителя, или их смеси.

28. Способ по п. 26, где кислота представляет собой минеральную кислоту или органическую кислоту.

29. Способ по любому из пп. 26-28, где соединение Формулы Ia-2 получают взаимодействием соединения Формулы Ia-1 в  $(Boc)_2O/t-BuOH$  в присутствии катализатора



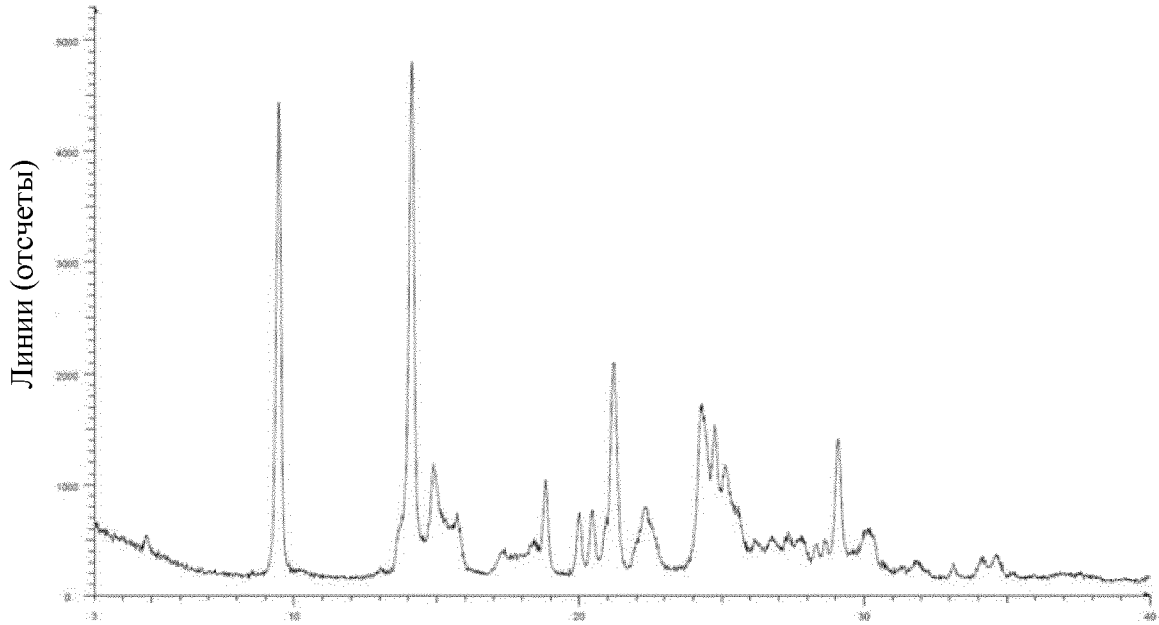
30. Способ по п. 15, где соединение Формулы Ib представляет собой



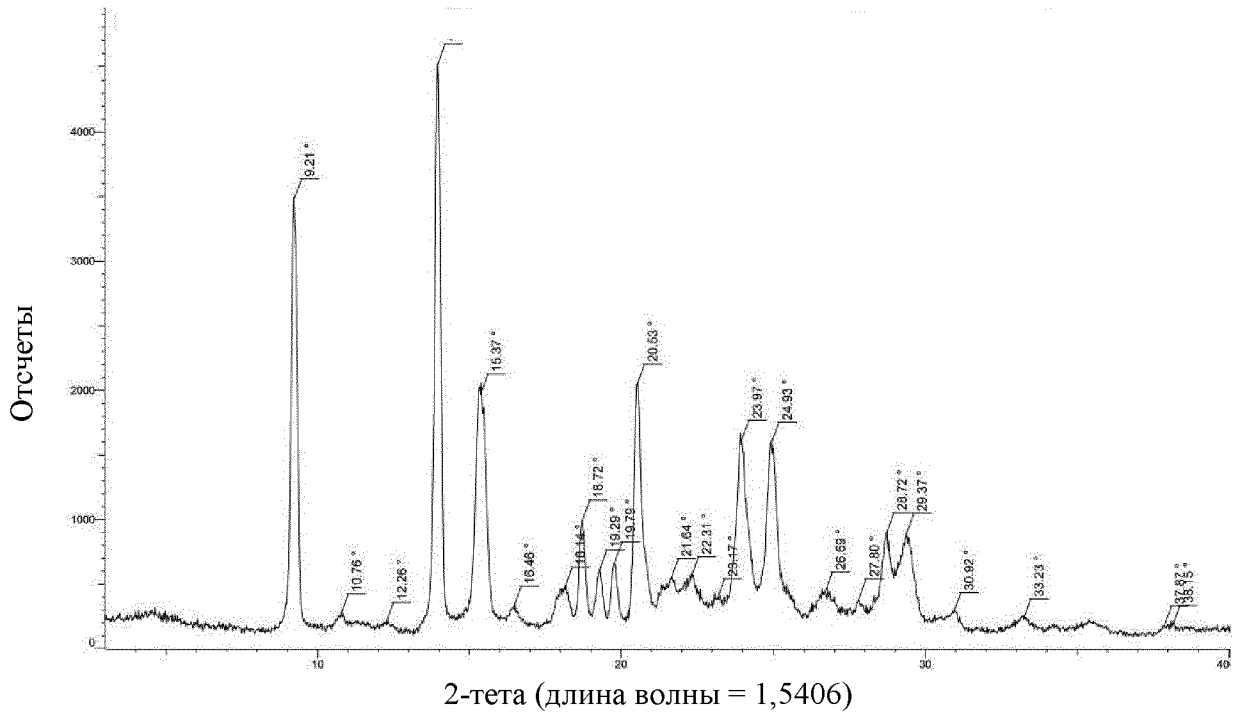
31. Способ по любому из пп. 15-30, где соединение Формулы I представляет собой 1-(((1S,1aS,6bS)-5-((7-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-4-ил)окси)-1a,6b-дигидро-1H-циклопропа[b]бензофуран-1-ил)-3-(2,4,5-трифторфенил)мочевину или ее фармацевтически приемлемую соль.

32. Способ по п. 31, где содержание примеси-1 в продукте реакции конденсации составляет менее приблизительно 0,5% (при определении с помощью ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография)).

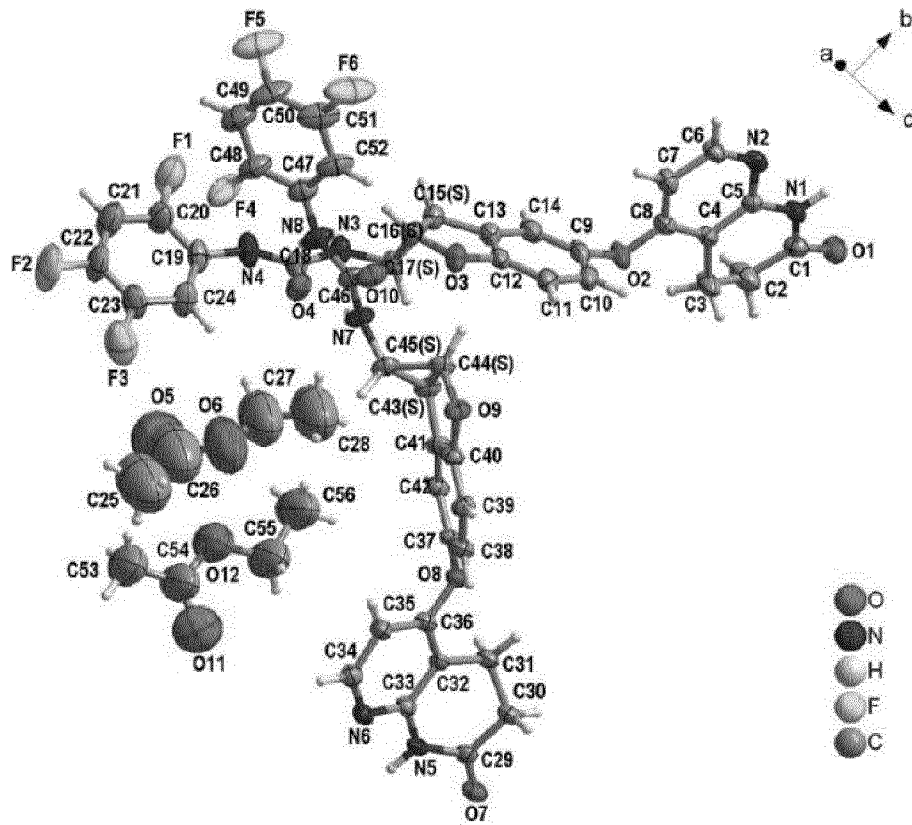
33. Способ по п. 31, где содержание примеси-1 в продукте реакции конденсации составляет менее приблизительно 0,2% (при определении с помощью ВЭЖХ).
34. Способ по п. 31, где содержание примеси-1 в продукте реакции конденсации составляет менее приблизительно 0,05% (при определении с помощью ВЭЖХ).



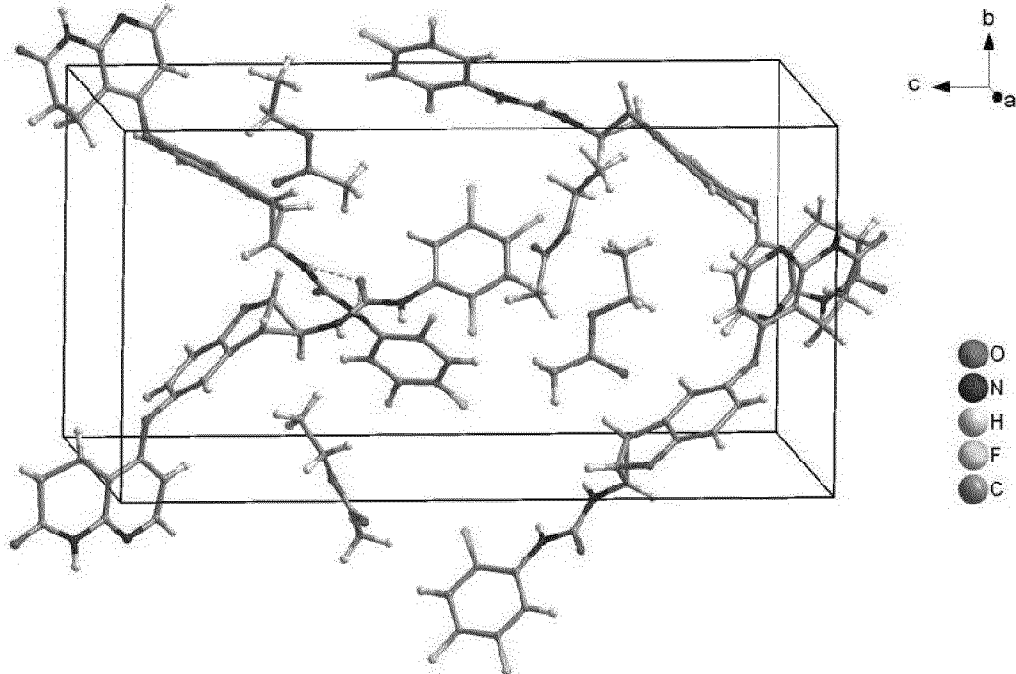
Фиг. 1



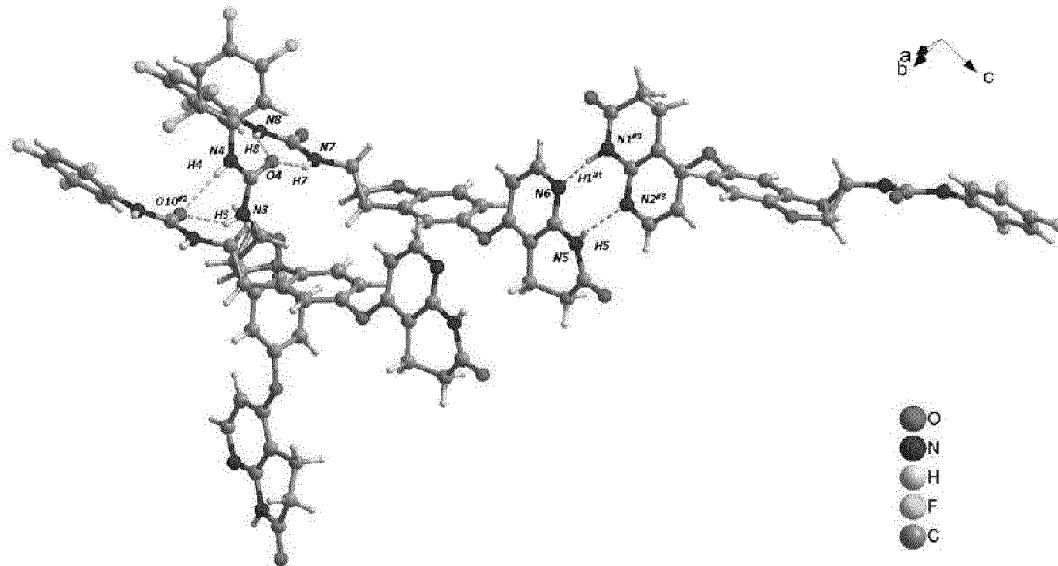
Фиг. 2



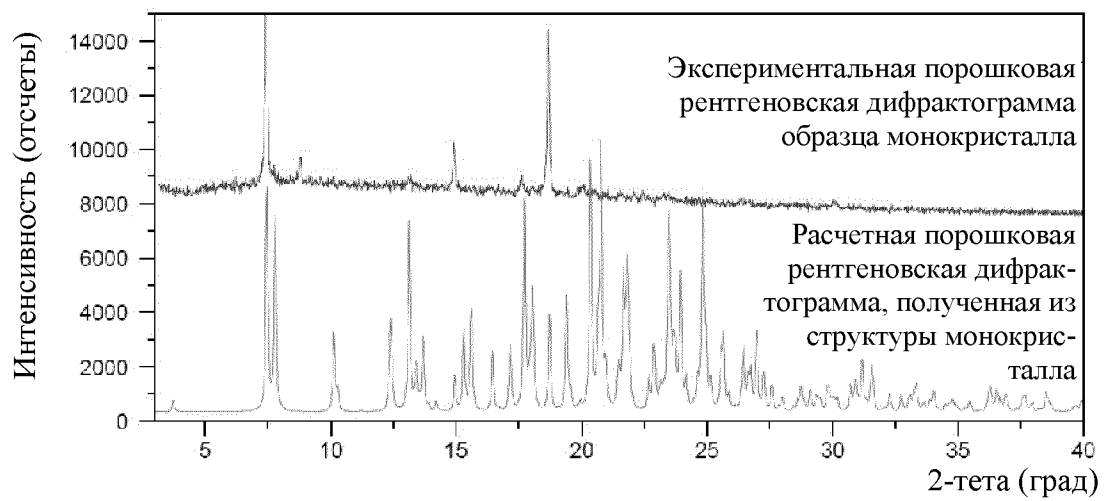
Фиг. 3



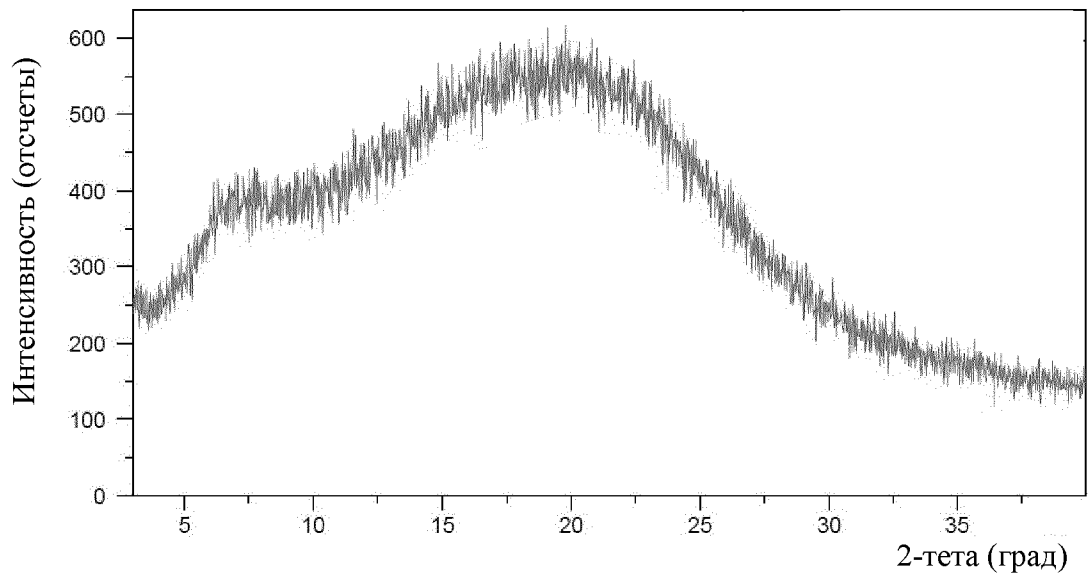
Фиг. 4



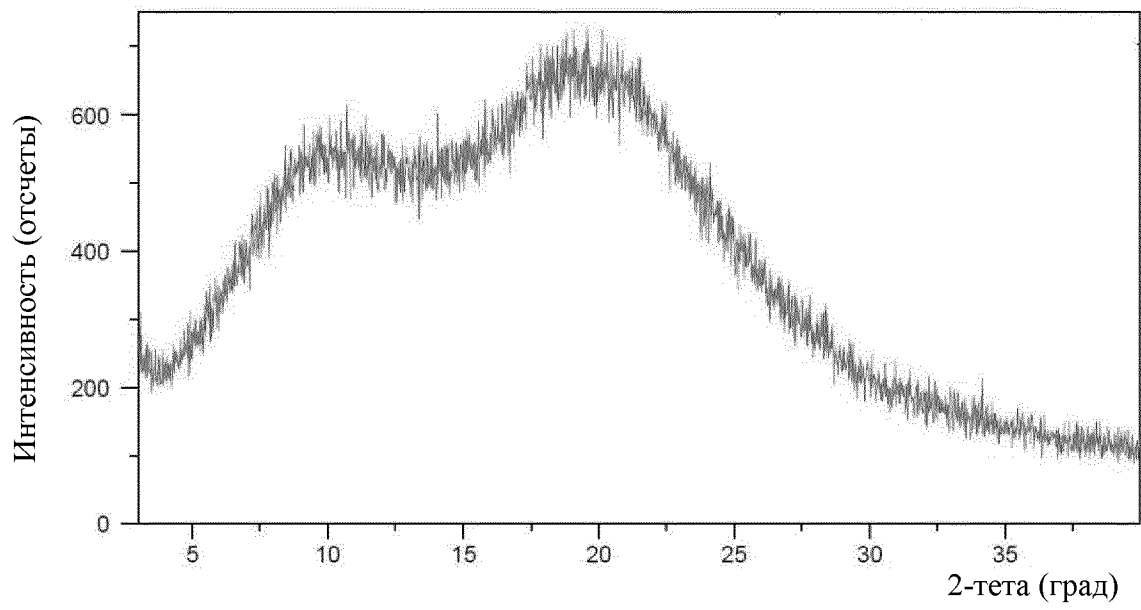
Фиг. 5



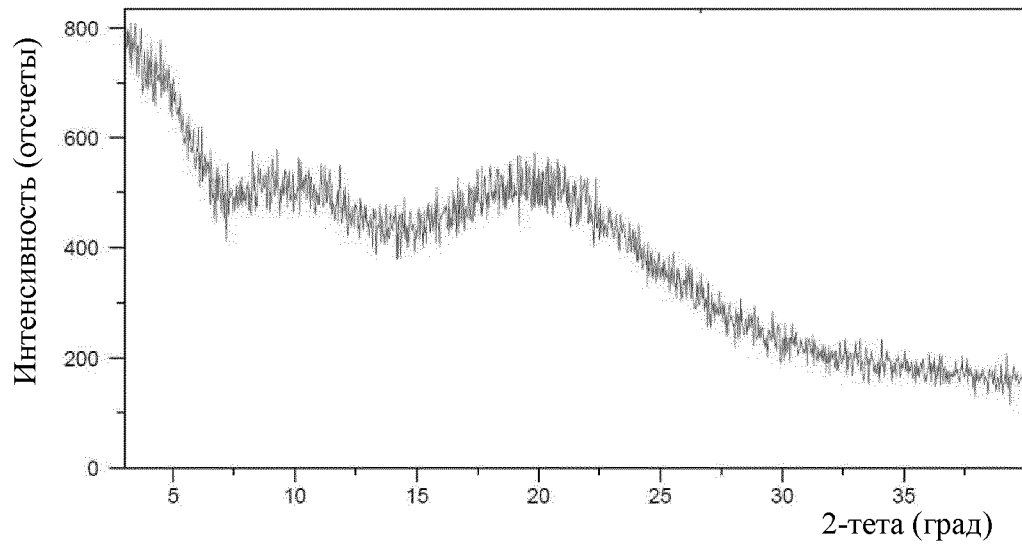
Фиг. 6



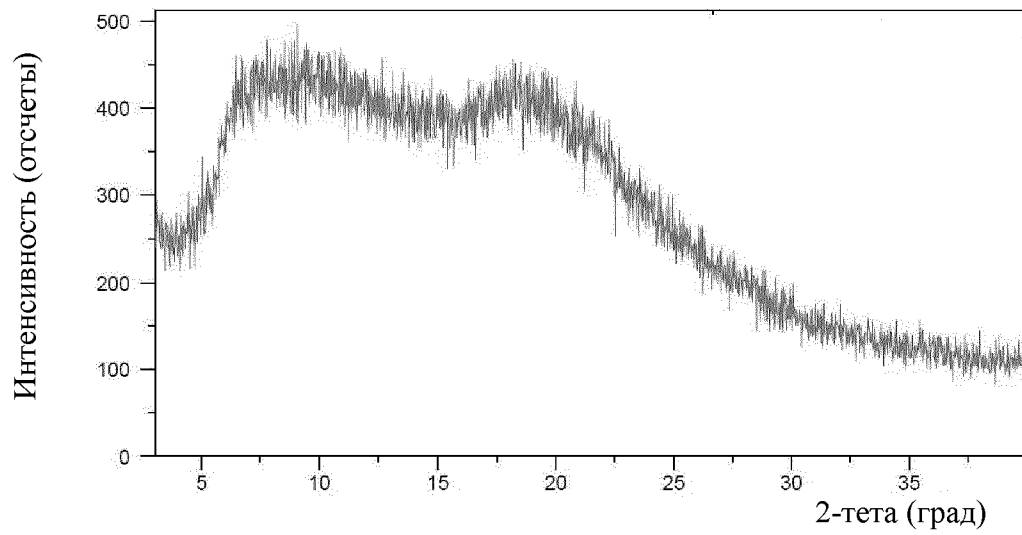
Фиг. 7



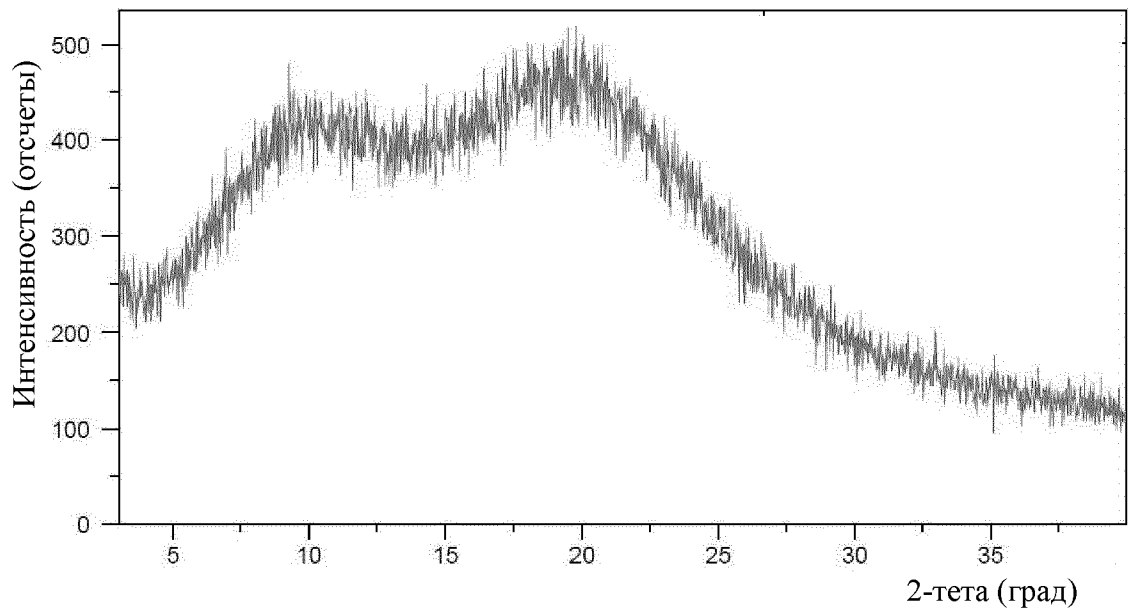
Фиг. 8



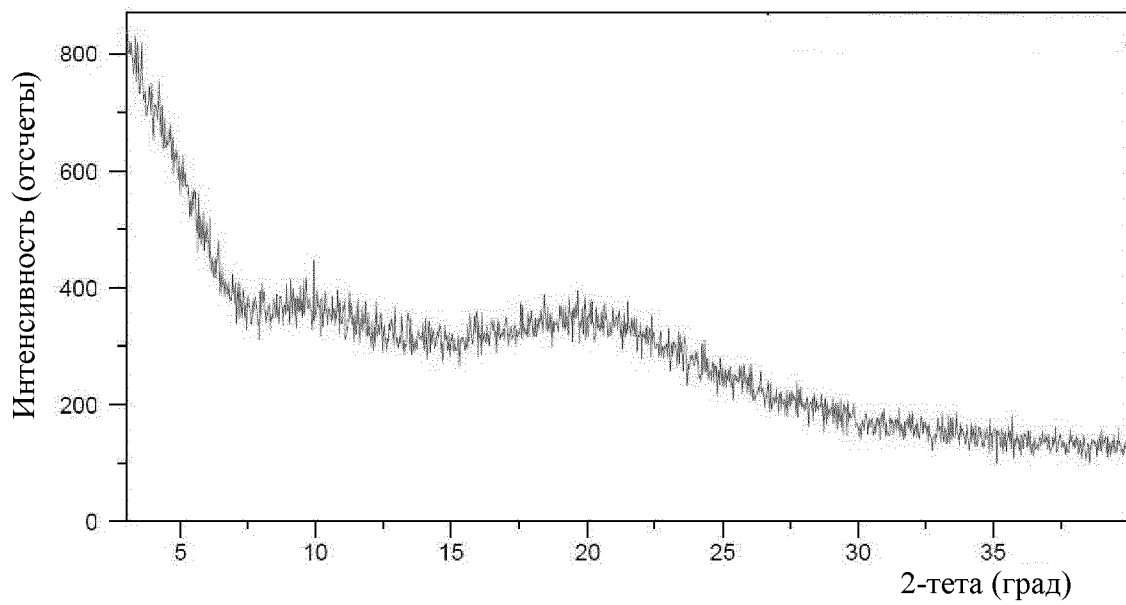
Фиг. 9



Фиг. 10

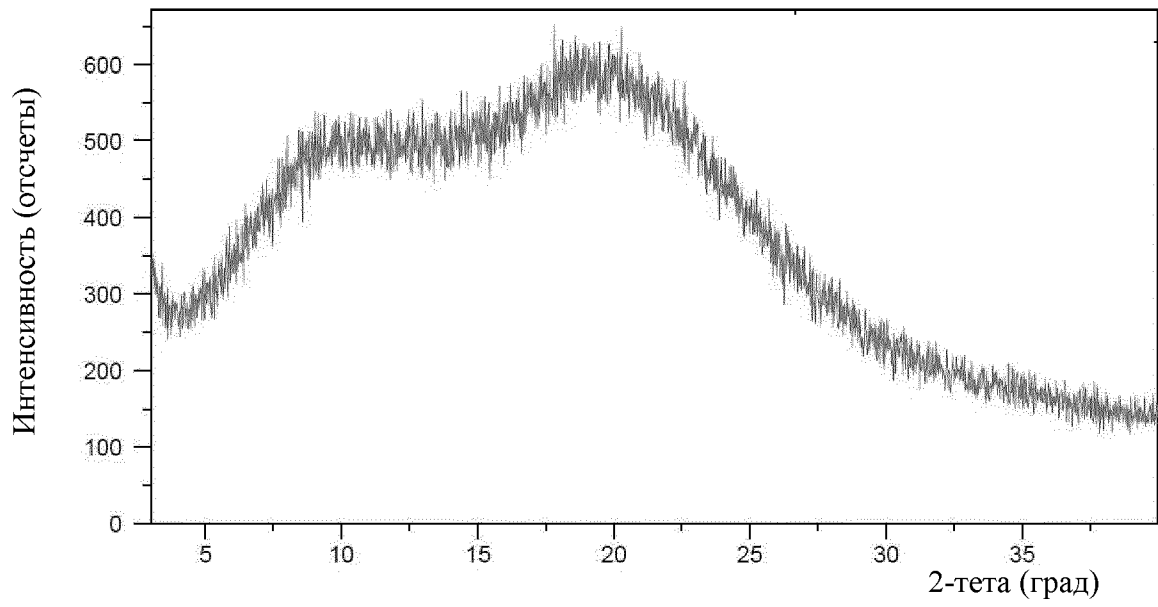


Фиг. 11

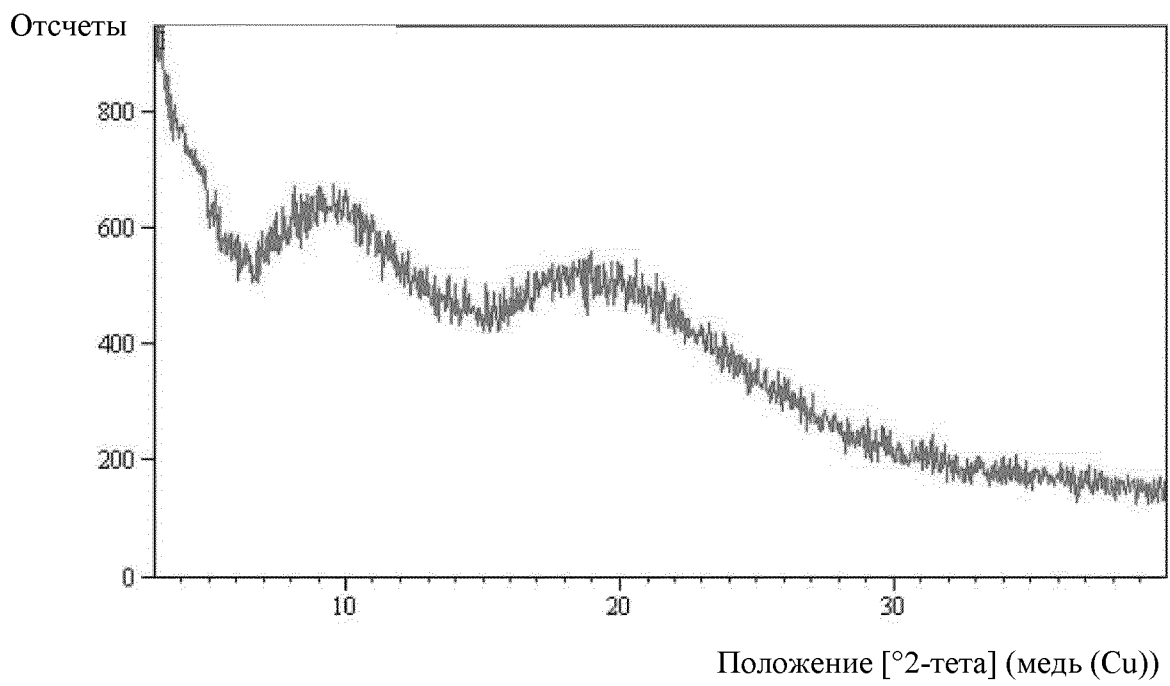


Фиг. 12

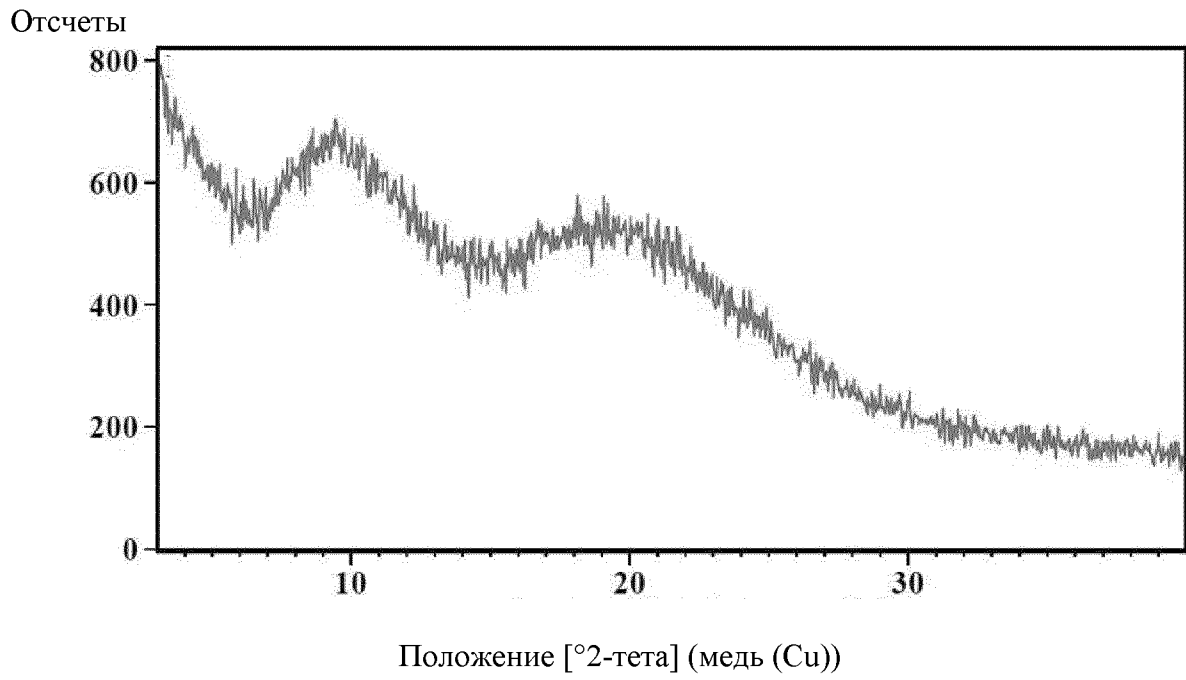




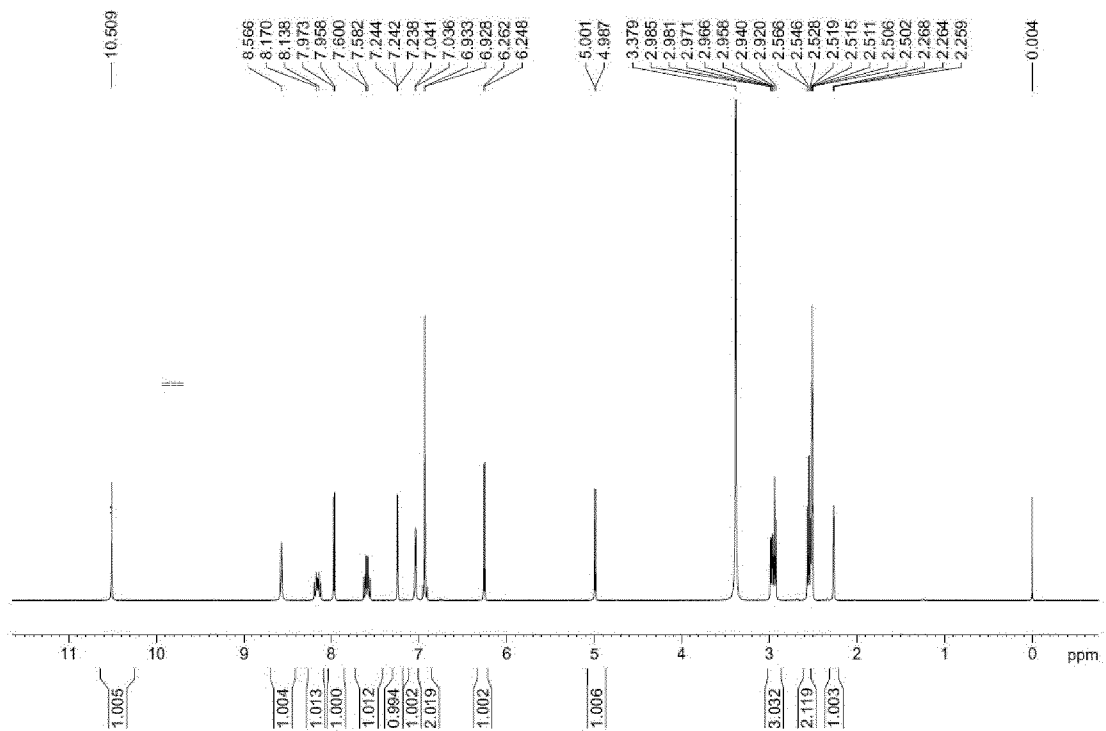
Фиг. 13



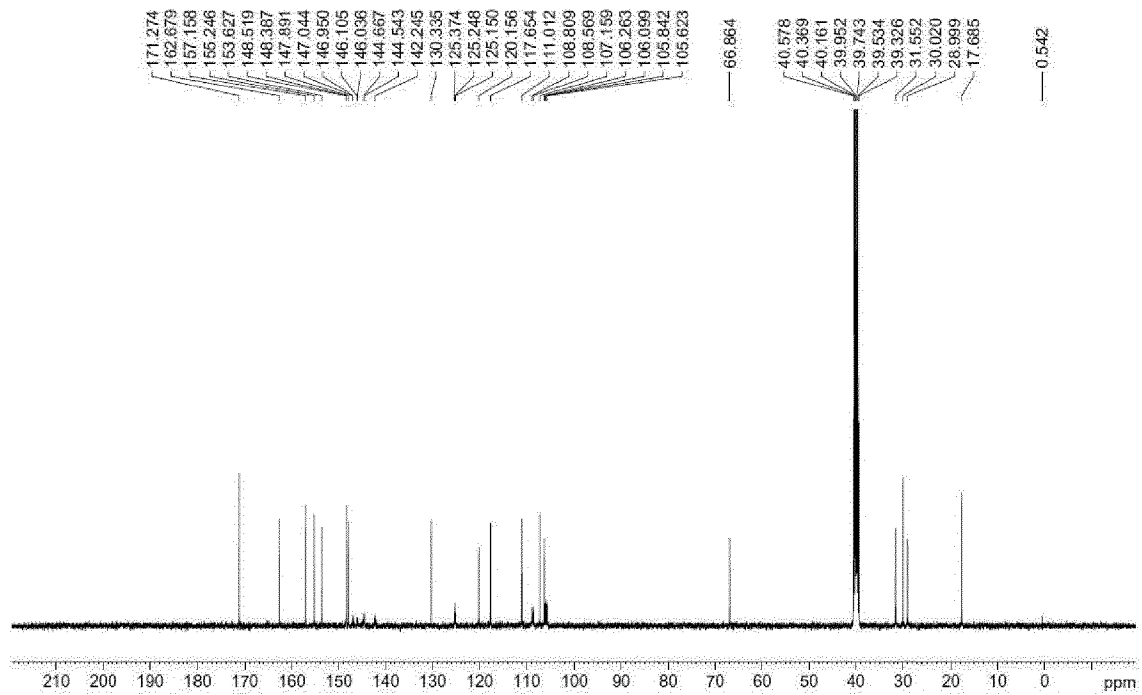
Фиг. 14



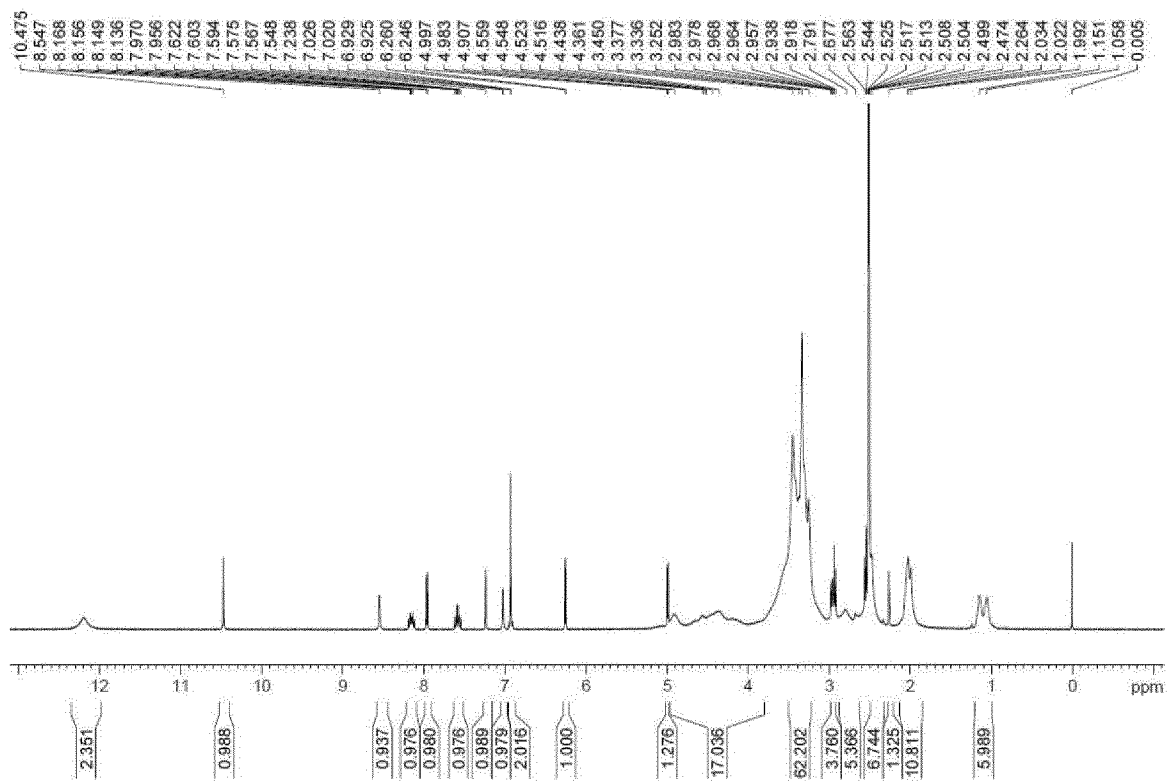
Фиг. 15



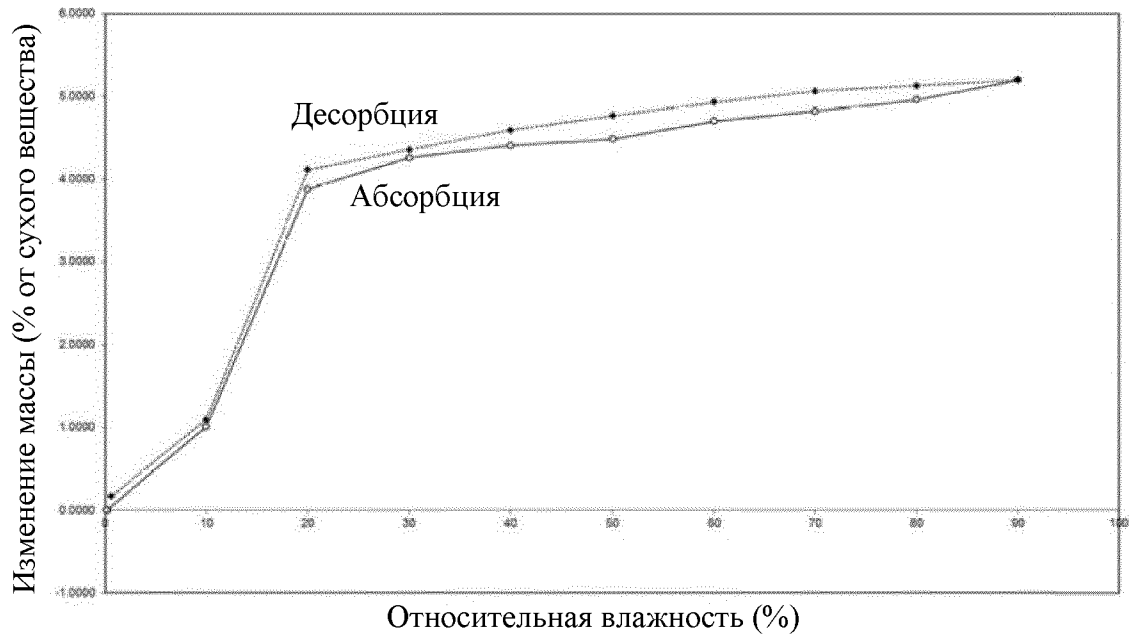
Фиг. 16



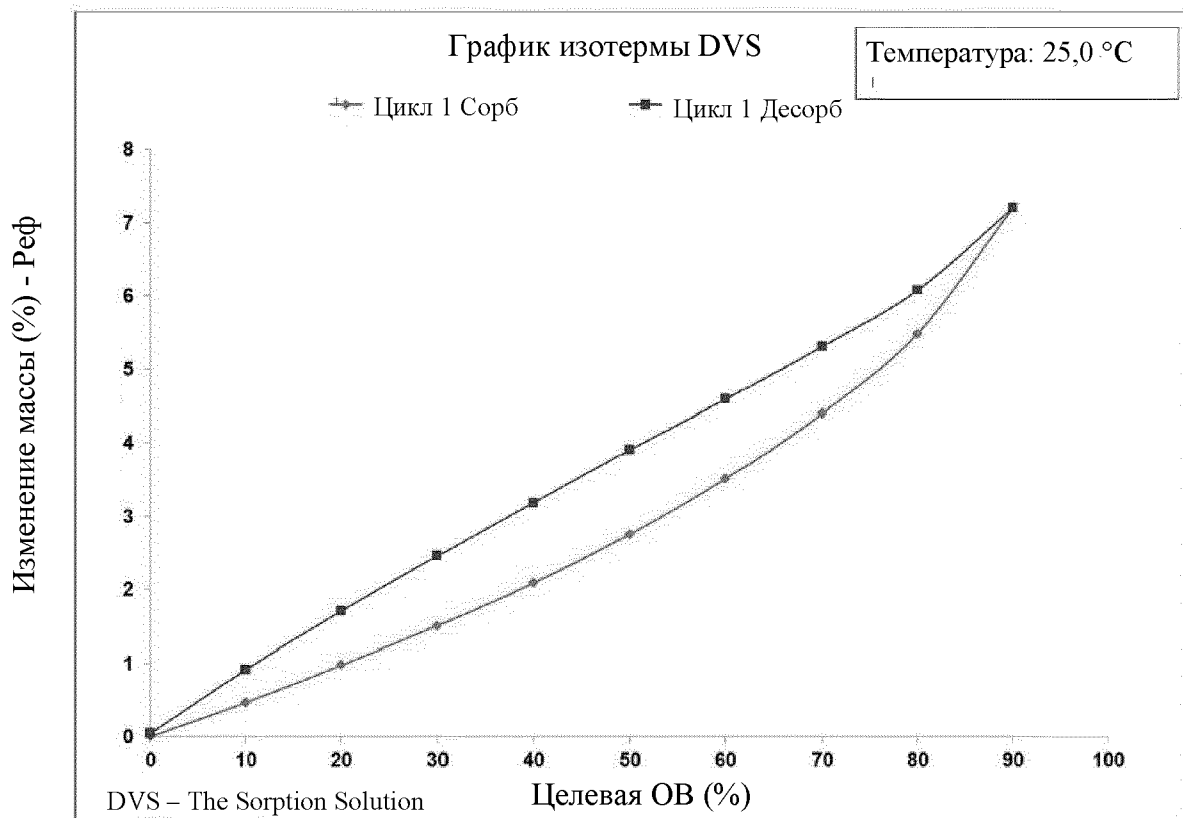
Фиг. 17



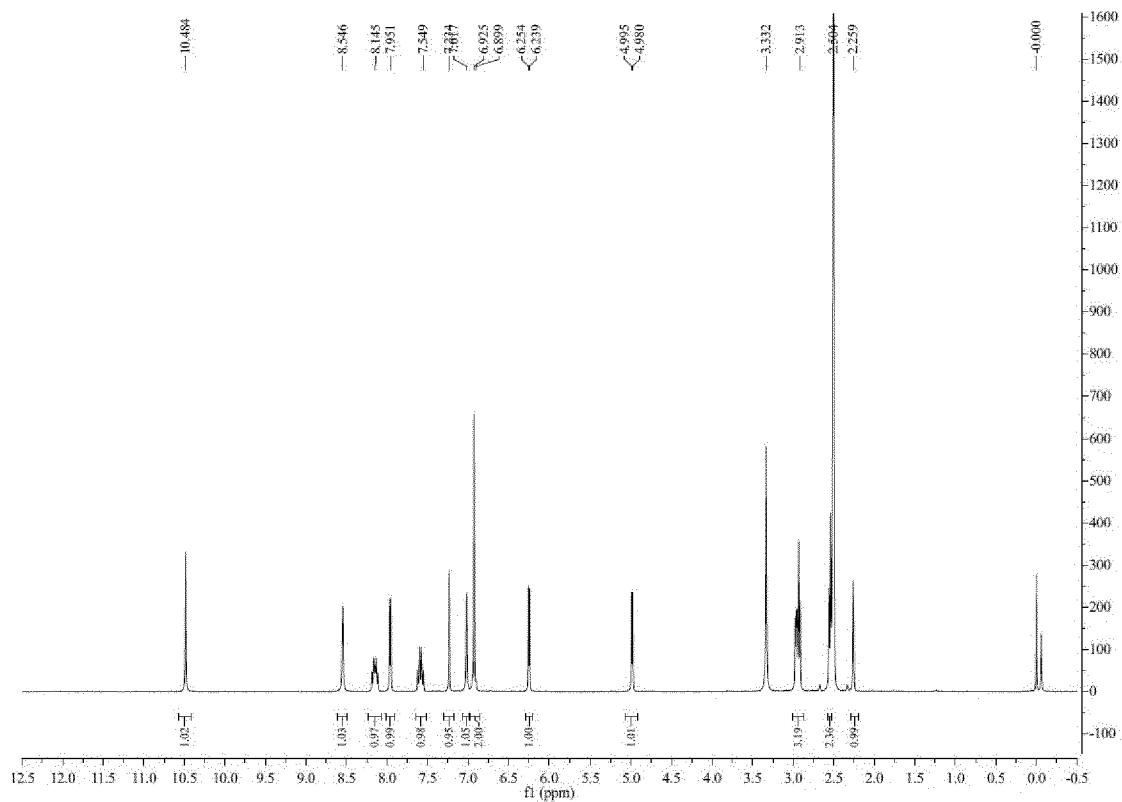
Фиг. 18



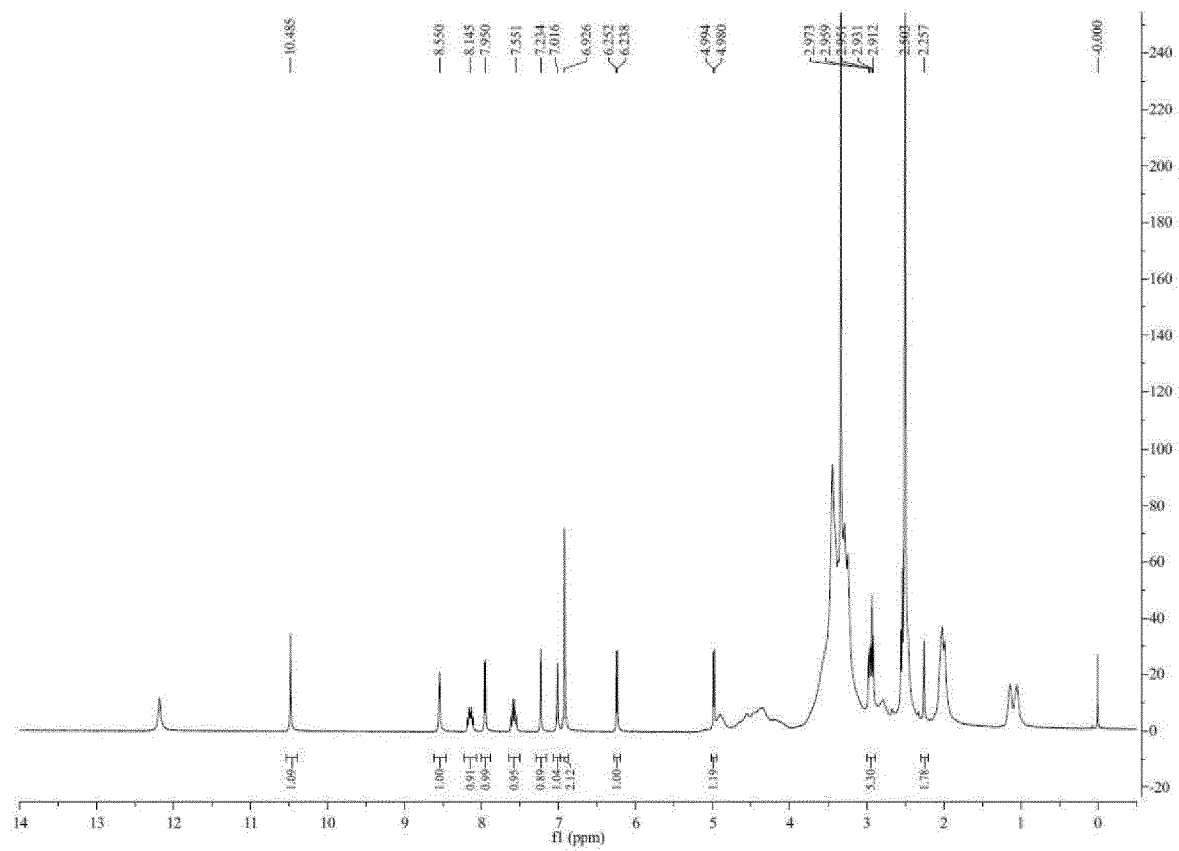
Фиг. 19



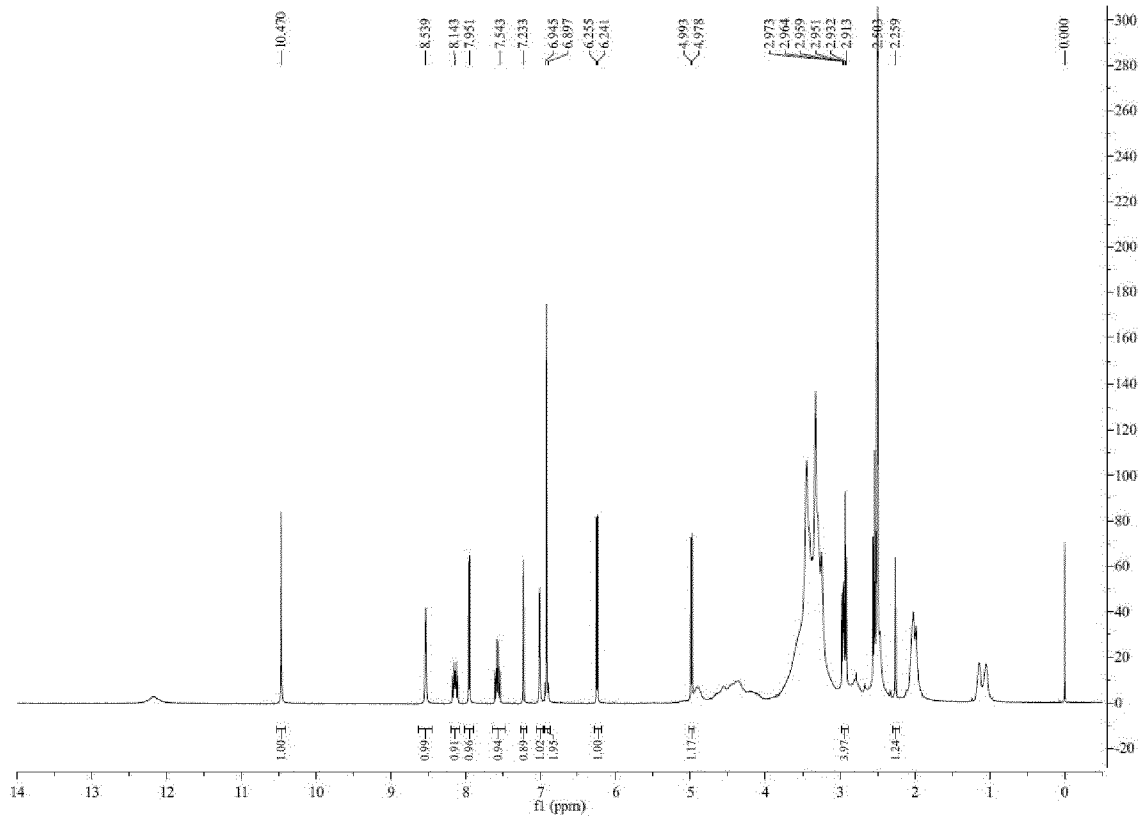
Фиг. 20



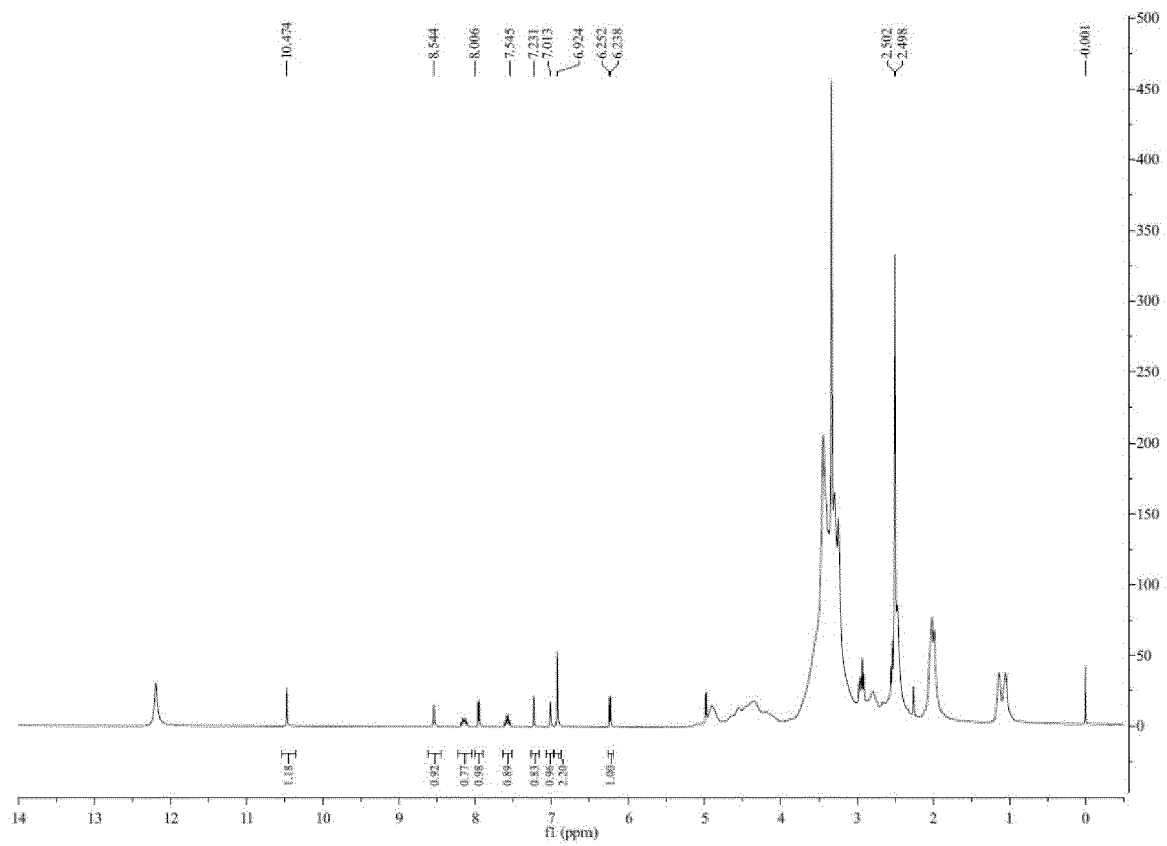
Фиг. 21



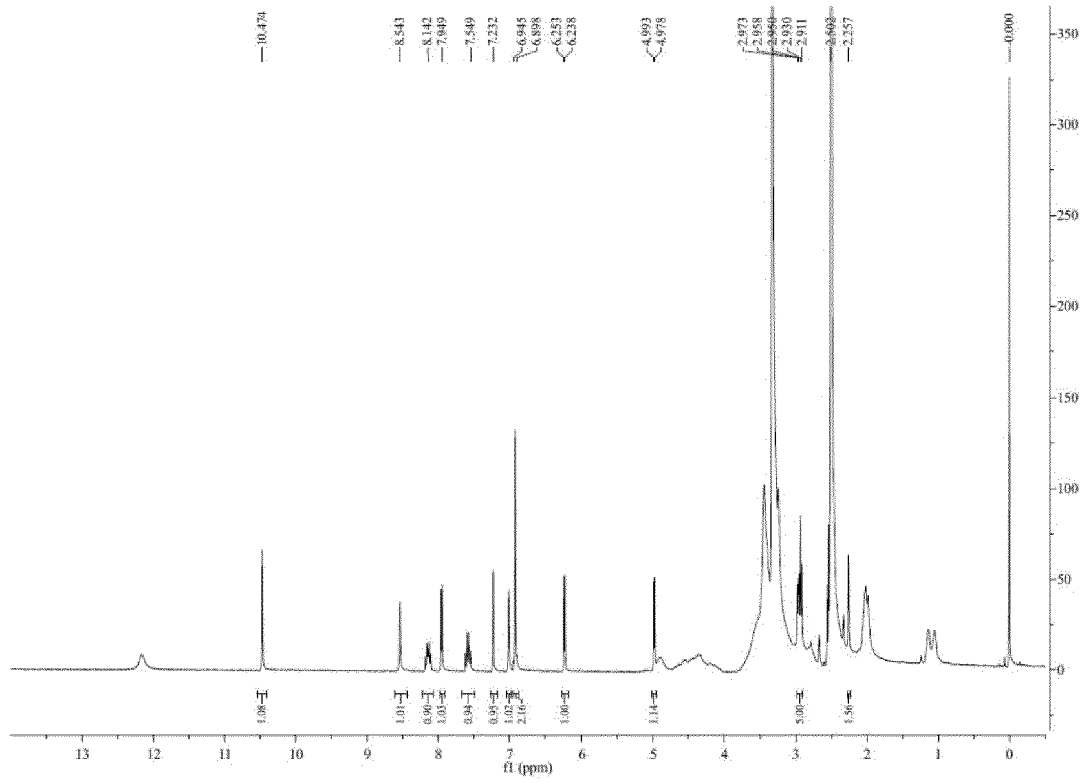
Фиг. 22



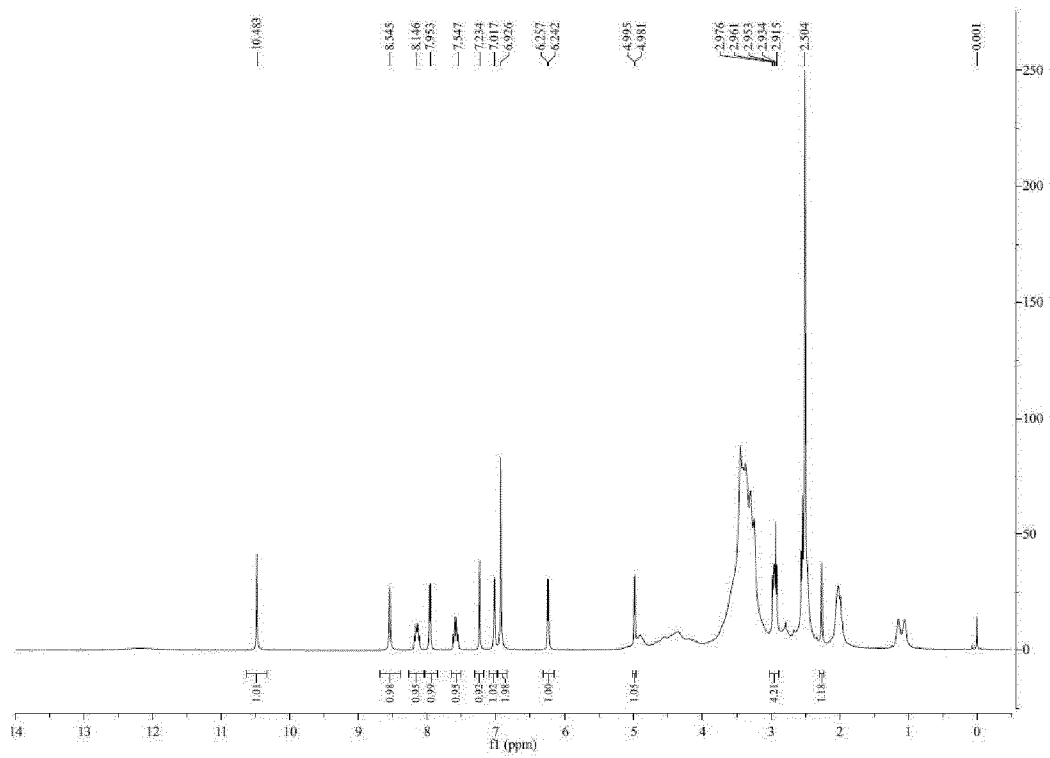
Фиг. 23



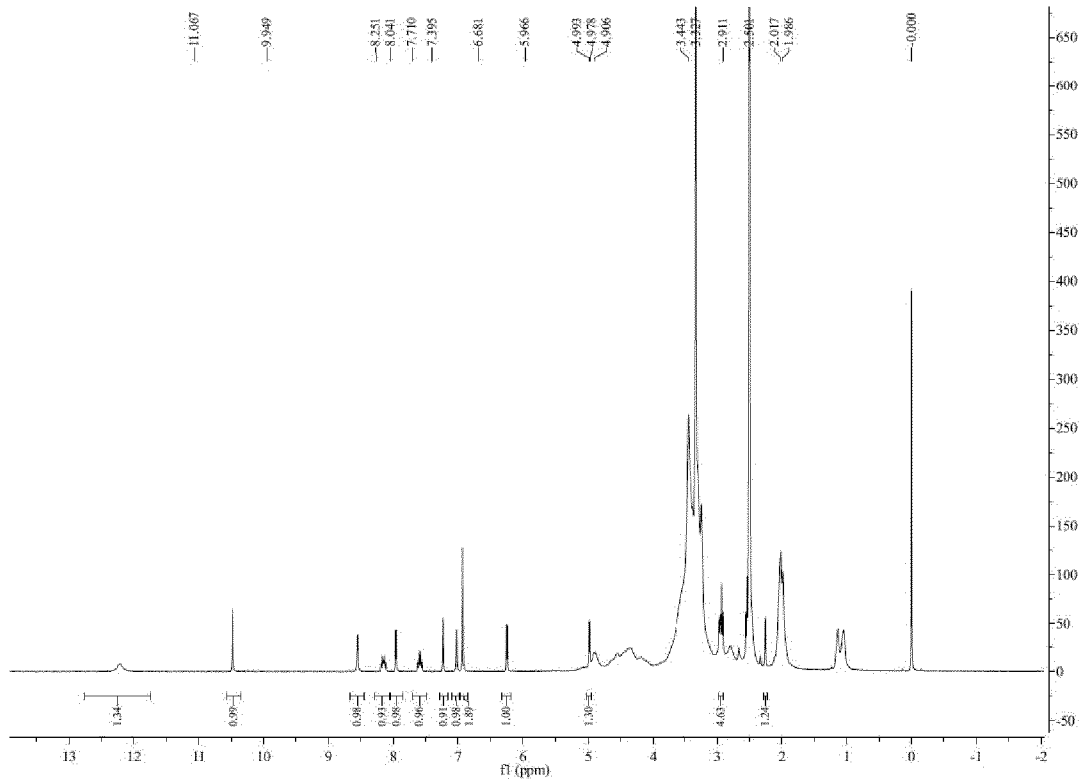
Фиг. 24



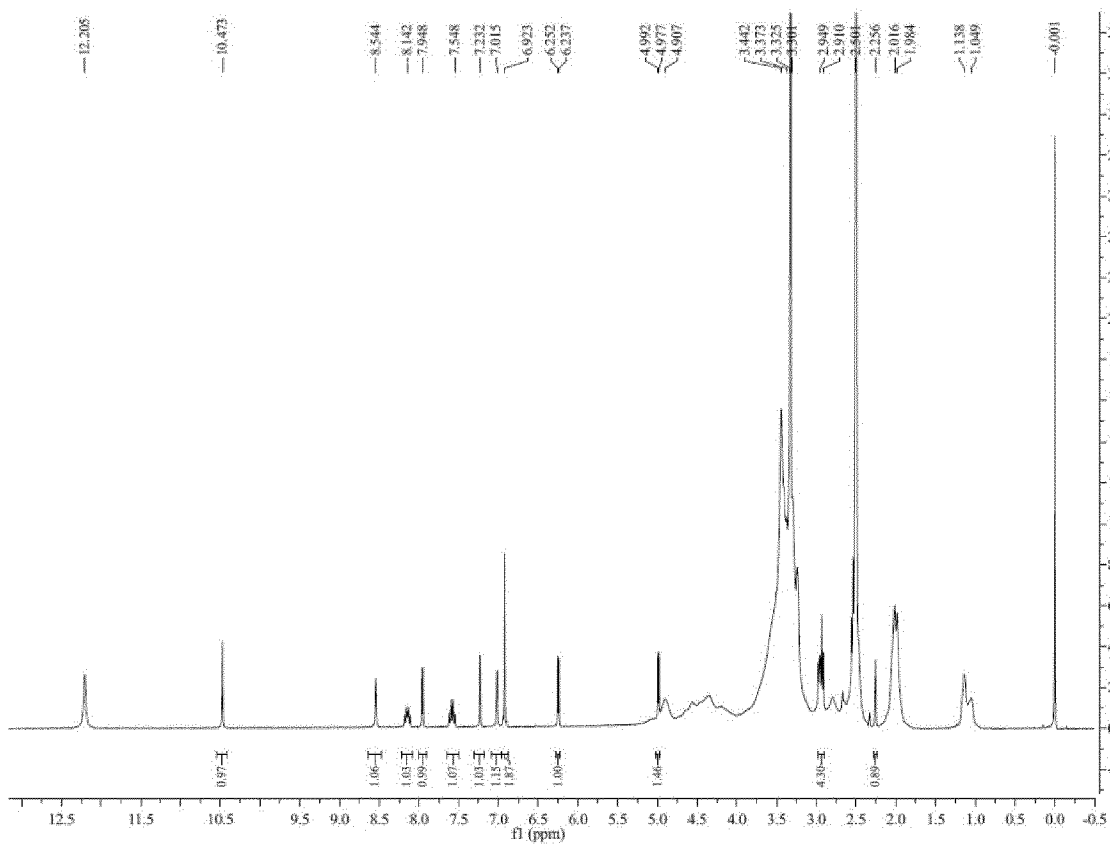
Фиг. 25



Фиг. 26

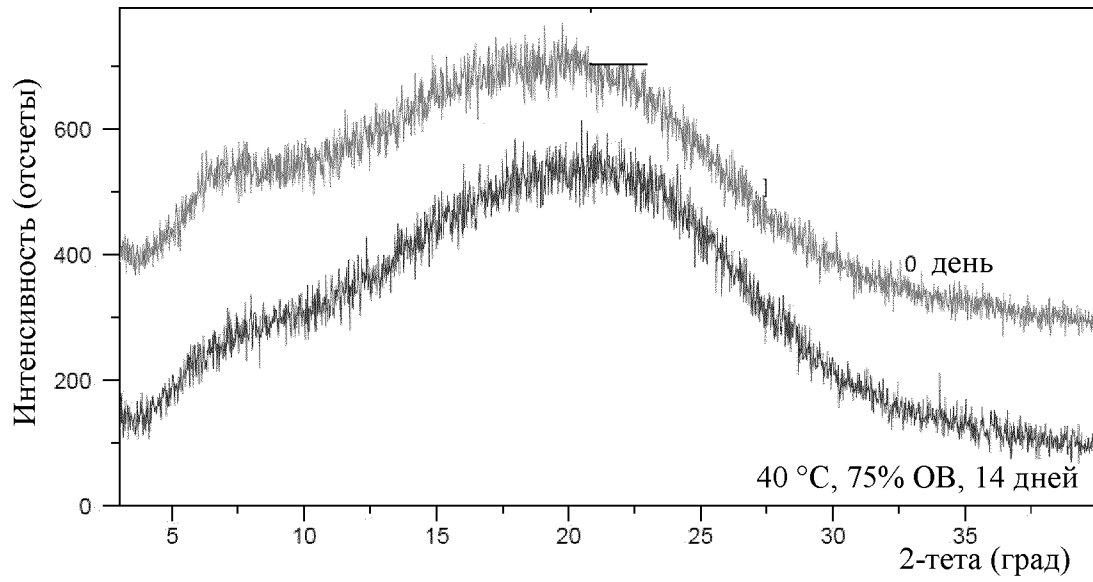


Фиг. 27

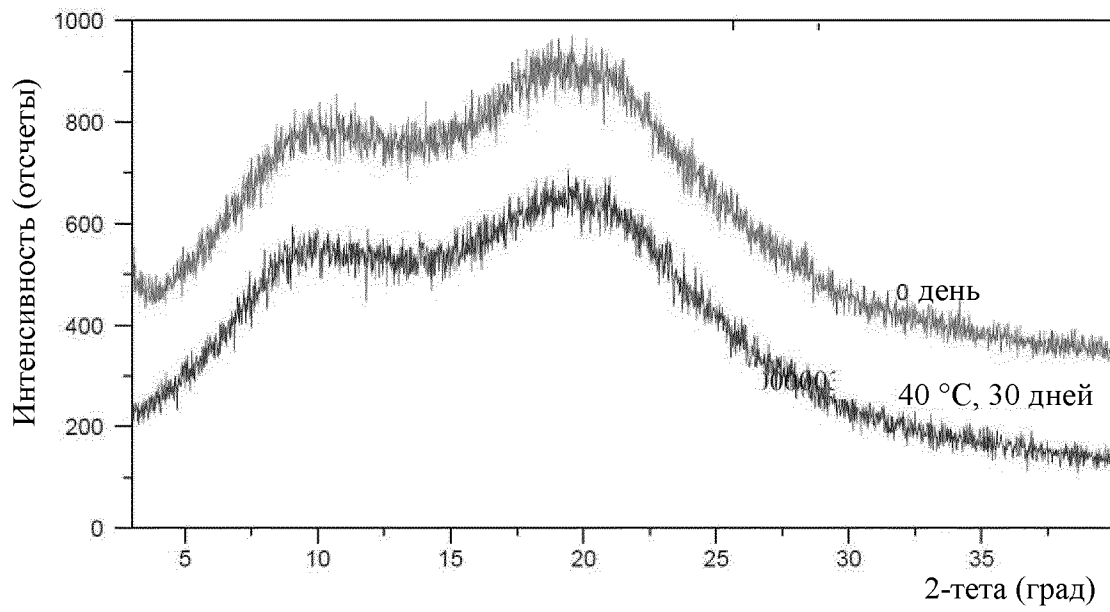


Фиг. 28

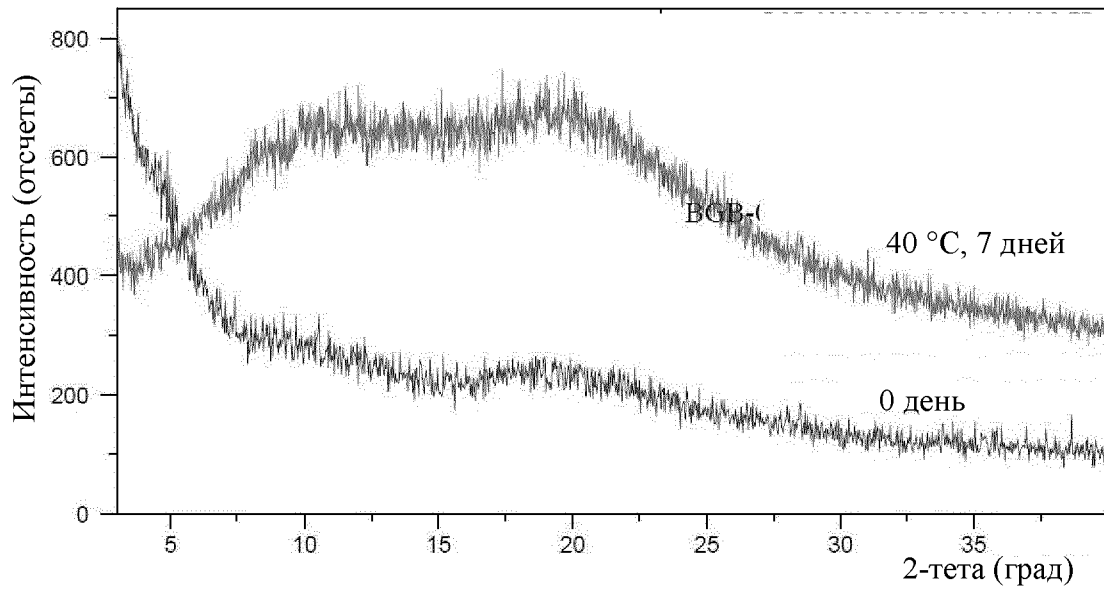




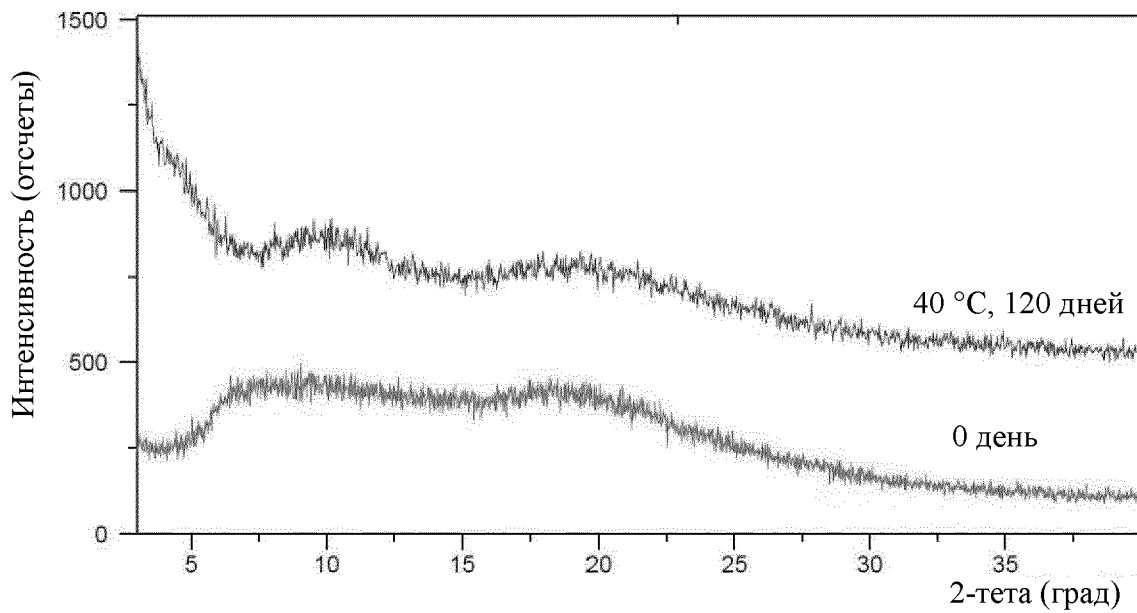
Фиг. 29



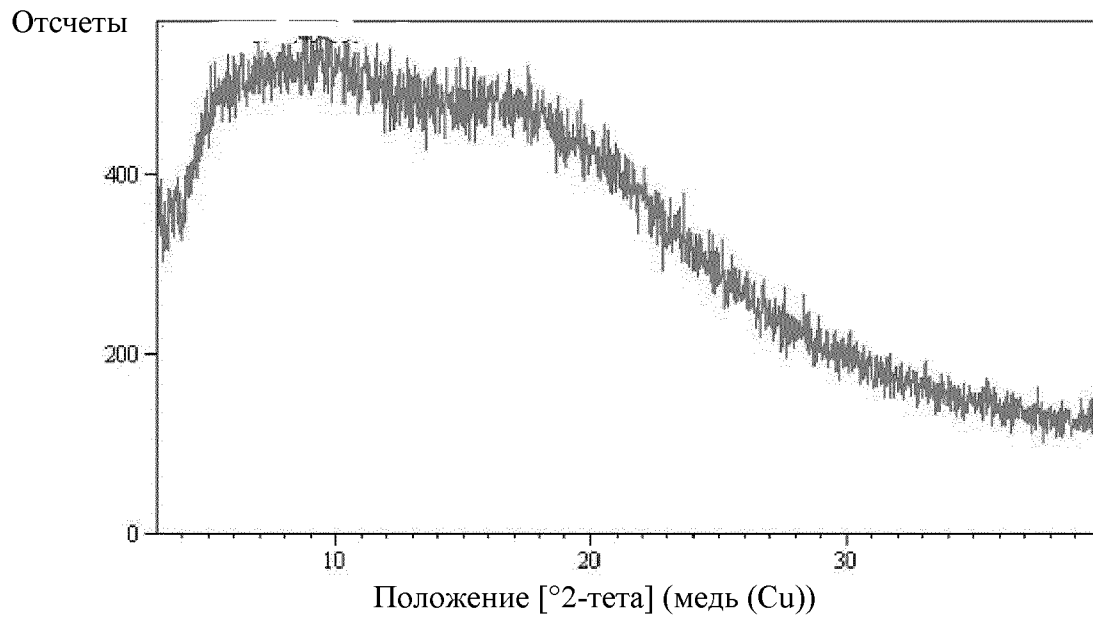
Фиг. 30



Фиг. 31



Фиг. 32



Фиг. 33

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/073944

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
C07D 405/14(2006.01)i; A61K 31/4427(2006.01)i; A61K 47/38(2006.01)i; A61K 9/14(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D405/-; A61K31/-; A61K47/-; A61K9/-; A61P35/-		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) WPI; EPODOC; CNPAT; CNKI; STN(REGISTRY,CAPLUS); HPMCAS, hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate, tetrahydro, naphthyridinyl, cyclopropa[b]benzofuranyl, urea, stabilizing, stability, poorly soluble, bioavailability, polymer, solid dispersion, complex, crystalline, Raf, microprecipitated bulk powder, MBP, structure		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2014206343 A1 (BEIGENE, LTD. et al.) 31 December 2014 (2014-12-31) Pages 1-119	1-18, 27-52
X	WO 2014206343 A1 (BEIGENE, LTD. et al.) 31 December 2014 (2014-12-31) Pages 1-119	19-26, 47-52
A	WO 2014206343 A1 (BEIGENE, LTD. et al.) 31 December 2014 (2014-12-31) Pages 1-119	53-74
Y	WO 2014114575 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG et al.) 31 July 2014 (2014-07-31) Pages 1-26	1-18, 27-52
Y	WO 2010114928 A2 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG et al.) 07 October 2010 (2010-10-07) Pages 1-64	1-18, 27-52
Y	WANG, Ruyi et al. "Application of Hydroxypropyl Methylcellulose Acetate Succinate to Preparation of Solid Dispersions" <i>Chinese Journal of Pharmaceuticals</i> , Vol. 47, No. 1, 31 December 2016 (2016-12-31), Pages 111-116	1-18, 27-52
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search <b>10 April 2020</b>		Date of mailing of the international search report <b>22 April 2020</b>
Name and mailing address of the ISA/CN <b>National Intellectual Property Administration, PRC 6, Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing 100088 China</b> Facsimile No. (86-10)62019451		Authorized officer <b>WU, Yan</b> Telephone No. (86-10)-53962139

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: **47-52**  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  - [1] Claims 47-52 are directed to a treatment method of the human or animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound in the forms defined in claims 1-25.
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

- [1] There are multiple inventions covered by the claims indicated as follows:
- [2] I: Claims 1-9 directed to an amorphous solid dispersion comprising Compound 1 and a stabilizing polymer;
- [3] II: Claims 10-18 directed to a complex comprising Compound 1 and HPMCAS;
- [4] III: Claims 19-22 directed to the crystalline Form A of Compound 1;
- [5] IV: Claims 23-25 directed to the crystalline Form A\* of Compound 1;
- [6] V: Claim 26 directed to a single crystal of Compound 1, i.e. Form A\*\* in the description;
- [7] VI: Claims 27-45 and 44 (the second one) directed to the preparation of the solid dispersion or the complex comprising Compound 1;
- [8] VII: Claims 47-52 directed to a method for treating or preventing a disease or disorder by administering Compound 1 to a subject;
- [9] VIII: Claims 53-74 directed to the preparation of a compound of Formula I and the reactant thereof.
- [10] The same technical feature of Inventions I-II, VI-VII and Inventions III-V, VIII is Compound 1; the same technical feature of Inventions I-II, VI-VII is the combination of Compound 1 and HPMCAS. Since Compound 1 is a known compound and the dispersion or complex comprising Compound 1 and HPMCAS does not involve an inventive step, the abovementioned multiple inventions do not have the same or corresponding special technical feature. Therefore the inventions are not so linked as to form a single general inventive concept, as required by PCT Rule 13.1.

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

- Remark on Protest**
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
  - The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
  - No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2020/073944**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2014206343	A1	31 December 2014	EP	3013798	A1	04 May 2016
				US	9920055	B2	20 March 2018
				MX	2016000143	A	15 June 2016
				HK	1217485	A1	13 January 2017
				AU	2014301816	A1	18 February 2016
				ES	2686821	T3	22 October 2018
				EA	201690098	A1	30 June 2016
				BR	112015032539	A2	25 July 2017
				IL	242973	D0	29 February 2016
				US	2016368914	A1	22 December 2016
				EP	3013798	B1	27 June 2018
				US	2017233391	A1	17 August 2017
				DK	3013798	T3	15 October 2018
				AU	2014301816	B2	01 June 2017
				US	2018282326	A1	04 October 2018
				JP	2016523269	A	08 August 2016
				PT	3013798	T	12 November 2018
				MX	362582	B	24 January 2019
				US	10562899	B2	18 February 2020
				US	10208038	B2	19 February 2019
				JP	6380861	B2	29 August 2018
				EP	3013798	A4	08 February 2017
				US	9670203	B2	06 June 2017
				NZ	716392	A	31 March 2017
				SG	11201600147T	A	26 February 2016
				JP	2018184438	A	22 November 2018
				CA	2916543	A1	31 December 2014
				US	2019144446	A1	16 May 2019
EA	029412	B1	30 March 2018				
WO	2014114575	A1	31 July 2014	EP	2948141	A1	02 December 2015
				AU	2014210103	B2	06 September 2018
				JP	2016505029	A	18 February 2016
				CN	104936589	A	23 September 2015
				PE	13352015	A1	18 September 2015
				CR	20150287	A	01 September 2015
				ZA	201504187	B	28 November 2018
				KR	20150097792	A	26 August 2015
				PH	12015501620	B1	28 September 2015
				US	2014206742	A1	24 July 2014
				KR	101737250	B1	17 May 2017
				UA	116004	C2	25 January 2018
				US	10034854	B2	31 July 2018
				IL	239657	A	30 May 2019
				MA	38289	A1	31 January 2017
				MX	2015008911	A	22 October 2015
				CL	2015001649	A1	23 October 2015
				US	9427427	B2	30 August 2016
				JP	6192244	B2	06 September 2017
				HK	1211217	A1	20 May 2016
				AU	2014210103	A1	11 June 2015

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2020/073944**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
				IL 239657 D0	31 August 2015
				CA 2892025 A1	31 July 2014
				EA 028009 B1	29 September 2017
				PH 12015501620 A1	28 September 2015
				US 2017000764 A1	05 January 2017
				AR 094548 A1	12 August 2015
				SG 11201504499V A	28 August 2015
				EA 201591276 A1	29 January 2016
				PE 20151335 A1	18 September 2015
				BR 112015015758 A2	19 June 2018
WO	2010114928	A2	07 October 2010	CN 102596953 A	18 July 2012
				DO P2011000291 A	15 March 2012
				US 2018111930 A1	26 April 2018
				SV 2011004004 A	04 January 2012
				JP 5511942 B2	04 June 2014
				PE 20120876 A1	05 August 2012
				AU 2010232670 B2	09 July 2015
				HU E027598 T2	28 October 2016
				US 2011112136 A1	12 May 2011
				WO 2011057974 A1	19 May 2011
				PT 2414356 E	23 November 2015
				JP 2012522791 A	27 September 2012
				BR 112012009609 A2	17 May 2016
				IL 219108 D0	28 June 2012
				TW 201040179 A	16 November 2010
				JP 2013510813 A	28 March 2013
				EP 2414356 B1	02 September 2015
				RU 2012123958 A	20 December 2013
				US 9447089 B2	20 September 2016
				AU 2015238857 A1	29 October 2015
				AU 2010318049 A1	19 April 2012
				US 2019241557 A1	08 August 2019
				AR 078033 A1	12 October 2011
				CN 110269838 A	24 September 2019
				KR 20120101439 A	13 September 2012
				EA 031116 B1	30 November 2018
				SM T201500302 B	25 February 2016
				MY 160737 A	15 March 2017
				EP 2955180 A1	16 December 2015
				TW 1404719 B	11 August 2013
				MX 349923 B	21 August 2017
				CA 2738573 A1	07 October 2010
				CR 20170089 A	17 July 2017
				SI EP2414356 T1	29 January 2016
				SI 2414356 T1	29 January 2016
				IL 214328 A	28 September 2017
				CR 20110420 A	04 January 2012
				PL 2414356 T3	29 February 2016
				CO 6410296 A2	30 March 2012
				IL 214328 D0	27 September 2011



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2020/073944**

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		AU 2015238857 B2	23 February 2017
		MA 33028 B1	01 February 2012
		NZ 594398 A	28 March 2014
		EP 2499138 A1	19 September 2012
		US 9663517 B2	30 May 2017
		KR 20170058465 A	26 May 2017
		EA 201591240 A1	31 May 2016
		CA 2778693 A1	19 May 2011
		MX 2012005224 A	13 June 2012
		DK 2414356 T3	14 December 2015

---