

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202491627** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2024.09.19

(51) Int. Cl. *C07D 487/04* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/498 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.12.21

(54) **СОЛИ И ТВЕРДЫЕ ФОРМЫ ИНГИБИТОРА FGFR И СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ**

(31) 63/292,628

(32) 2021.12.22

(33) US

(86) PCT/US2022/053582

(87) WO 2023/122134 2023.06.29

(71) Заявитель:
ИНСАЙТ КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Изобретатель:

Лю Пинли, Цзя Чжунцзян, Лин
Цянь, Су Найцин, Мартин Тимоти,
Ксиа Майкл, Чжоу Цзячэн, Ми Баоюй
(US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к солям и твердым формам ингибитора FGFR (7R,8aS)-2-(5-(5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1H-пирозоло[4,3-b]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)октагидропирроло[1,2-a]пирозин-7-ол, в том числе к способам их получения, при этом соединения, соли и твердые формы применяют для лечения опосредованных FGFR заболеваний, таких как рак.

202491627
A1

202491627

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-581609EA/042

СОЛИ И ТВЕРДЫЕ ФОРМЫ ИНГИБИТОРА FGFR И СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к солям и твердым формам ингибитора FGFR (7*R*,8*aS*)-2-(5-(5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)октагидропирроло[1,2-*a*]пиразин-7-ол, в том числе к способам их получения, при этом соединения, соли и твердые формы применяют для лечения опосредованных FGFR заболеваний, таких как рак.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Рецепторы фактора роста фибробластов (FGFR) представляют собой рецепторные тирозинкиназы, которые связываются с лигандами фактора роста фибробластов (FGF). Существует четыре белка FGFR (FGFR1-4), которые способны связывать лиганды и участвуют в регуляции многих физиологических процессов, включая развитие тканей, ангиогенез, заживление ран и регуляцию метаболизма. При связывании лиганда рецепторы подвергаются димеризации и фосфорилированию, что приводит к стимуляции активности протеинкиназы и привлечению многих внутриклеточных док-белков. Эти взаимодействия облегчают активацию множества внутриклеточных сигнальных путей, включая Ras-МАРК, АКТ-PI3K и фосфолипазу C, которые важны для клеточного роста, пролиферации и выживания (обзор в Eswarakumar et al. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 2005, 16, 139-149). Аберрантная активация данного пути либо вследствие сверхэкспрессии лигандов FGF или FGFR, либо активирующих мутаций в FGFR может привести к развитию, прогрессированию опухоли и устойчивости к традиционным методам лечения рака. При раке человека описаны генетические изменения, включая амплификацию генов, хромосомные транслокации и соматические мутации, которые приводят к активации лиганд-независимого рецептора (Reviewed in Knights and Cook, *Pharmacology & Therapeutics*, 2010, 125, 105-117; Turner and Grose, *Nature Reviews Cancer*, 2010, 10, 116-129). Крупномасштабное секвенирование ДНК тысяч образцов опухолей показало, что гены FGFR изменяются при многих видах рака (Helsten et al. *Clin Cancer Res*. 2016, 22, 259-267). Некоторые из данных активирующих мутаций идентичны мутациям зародышевой линии, которые приводят к синдромам скелетной дисплазии (Gallo et al. *Cytokine & Growth Factor Reviews* 2015, 26, 425-449). Механизмы, которые приводят к аберрантной лиганд-зависимой передаче сигналов при заболевании человека, включают сверхэкспрессию FGF и изменения в сплайсинге FGFR, которые приводят к рецепторам с

более беспорядочными способностями связывания лиганда. Следовательно, разработка ингибиторов, нацеленных на FGFR, может быть полезной при клиническом лечении заболеваний, которые имеют повышенную активность FGF или FGFR.

Типы рака, в которые вовлечены FGF/FGFR, включают без ограничения карциномы (например, мочевого пузыря, молочной железы, колоректальную, эндометрия, желудка, головы и шеи, почки, легкого, яичника, предстательной железы); злокачественные заболевания кроветворной системы (например, множественную миелому, острый миелогенный лейкоз и миелопролиферативные новообразования); и другие новообразования (например, глиобластома и саркомы). В дополнение к роли в онкогенных новообразованиях, активация FGFR также участвует в заболеваниях скелета и хондроцитов, включая без ограничения синдромы ахрондроплазии и краниосиностоза.

Ингибиторы FGFR в настоящее время разрабатываются для лечения рака. Например, о молекуле (7*R*,8*aS*)-2-(5-(5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)октагидропирроло[1,2-*a*]пиразин-7-ола и других низкомолекулярных ингибиторах FGFR сообщается, например, в публикации заявки на патент США № 2021/0106588. Соответственно, существует потребность в новых твердых формах и солях ингибирующих FGFR молекулах для получения фармацевтически применимых составов и дозированных форм с подходящими свойствами, относящимися, например, к облегчению производству безопасных, эффективных и качественных лекарственных препаратов.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение направлено на твердые формы (7*R*,8*aS*)-2-(5-(5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)октагидропирроло[1,2-*a*]пиразин-7-ола (соединения 1) и его солей.

Настоящее изобретение также направлено на соли соединения 1. Настоящее изобретение также направлено на соль фосфорной кислоты соединения 1, соль хлористоводородной кислоты соединения 1, соль *L*-(+)-виннокаменной кислоты соединения 1, соль малоновой кислоты соединения 1, соль метансульфоновой кислоты соединения 1, соль адипиновой кислоты соединения 1, соль фумаровой кислоты соединения 1, соль малеиновой кислоты соединения 1, соль молочной кислоты соединения 1 и соль янтарной кислоты соединения 1.

Настоящее изобретение дополнительно относится к кристаллическим формам солей, описанным в данном документе.

Настоящее изобретение также направлено на способы получения соединения 1 и его солей.

Настоящее изобретение дополнительно относится к фармацевтическим композициям, содержащим соль или кристаллическую форму, описанную в данном документе, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель

Настоящее изобретение дополнительно относится к терапевтическим способам использования солей и твердых форм, описанных в данном документе. Настоящее раскрытие также обеспечивает применение солей и твердых форм, описанных в данном документе, при производстве лекарственного препарата для использования в терапии В настоящем раскрытии также представлены соли и твердые формы, описанные в данном документе, для использования в терапии.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способам получения солей и твердых форм, описанных в данном документе.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На фиг. 1 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма (XRPD) формы I соединения 1.

На фиг. 2 показана термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) формы I соединения 1.

На фиг. 3 показана термограмма термогравиметрического анализа (ТГА) формы I соединения 1.

На фиг. 4 показана рентгеновская порошковая дифрактограмма формы II соединения 1.

На фиг. 5 показана термограмма ДСК формы II соединения 1.

На фиг. 6 показана термограмма ТГА формы II соединения 1.

На фиг. 7 показана эллипсоидная диаграмма атомных смещений формы II соединения 1.

На фиг. 8 показана рассчитанная рентгеновская порошковая дифрактограмма формы II соединения 1.

На фиг. 9 показана рентгеновская порошковая дифрактограмма фосфатной формы I соединения 1.

На фиг. 10 показана термограмма ДСК фосфатной формы I соединения 1.

На фиг. 11 показана термограмма ТГА фосфатной формы I соединения 1.

На фиг. 12 показана рентгеновская порошковая дифрактограмма фосфатной формы II соединения 1.

На фиг. 13 показана термограмма ДСК фосфатной формы II соединения 1.

На фиг. 14 показана термограмма ТГА фосфатной формы II соединения 1.

На фиг. 15 показана рентгеновская порошковая дифрактограмма фосфатной формы

III соединения 1.

На фиг. 16 показана термограмма ДСК фосфатной формы III соединения 1.

На фиг. 17 показана термограмма ТГА фосфатной формы III соединения 1.

На фиг. 18 показана рентгеновская порошковая дифрактограмма гидрохлоридной формы I соединения 1.

На фиг. 19 показана термограмма ДСК гидрохлоридной формы I соединения 1.

На фиг. 20 показана термограмма ТГА гидрохлоридной формы I соединения 1.

На фиг. 21 показана рентгеновская порошковая дифрактограмма гидрохлоридной формы II соединения 1.

На фиг. 22 показана термограмма ДСК гидрохлоридной формы II соединения 1.

На фиг. 23 показана термограмма ТГА гидрохлоридной формы II соединения 1.

На фиг. 24 показана рентгеновская порошковая дифрактограмма *L*-тартрата соединения 1.

На фиг. 25 показана термограмма ДСК *L*-тартрата соединения 1.

На фиг. 26 показана термограмма ТГА *L*-тартрата соединения 1.

На фиг. 27 показана рентгеновская порошковая дифрактограмма малоната соединения 1.

На фиг. 28 показана термограмма ДСК малоната соединения 1.

На фиг. 29 показана термограмма ТГА малоната соединения 1.

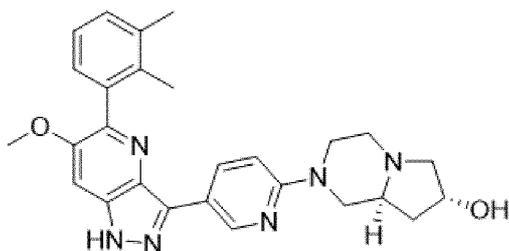
На фиг. 30 показана рентгеновская порошковая дифрактограмма мезилата соединения 1.

На фиг. 31 показана термограмма ДСК мезилата соединения 1.

На фиг. 32 показана термограмма ТГА мезилата соединения 1.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Настоящее изобретение направлено, *помимо прочего*, на соли и твердые формы (7*R*,8*aS*)-2-(5-(5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)октагидропирроло[1,2-*a*]пиразин-7-ола (соединения 1), структура которого показана ниже:



Соединение 1.

Соединение 1 описано в публикации заявки на патент США № 2021/0106588,

полное содержание которой включено в данный документ посредством ссылки.

Соединение 1 и его соли могут быть выделены в виде одной или более твердых форм. Твердые формы (например, кристаллические формы), описанные в данном документе, имеют много преимуществ, например, они обладают желаемыми свойствами, такими как простота обращения, простота обработки, стабильность при хранении и простота очистки. Более того, кристаллические формы могут быть применимы для улучшения рабочих характеристик фармацевтического продукта, таких как профиль растворения, срок годности и биодоступность.

В некоторых вариантах осуществления соль соединения 1 представляет собой кислую соль соединения 1. В некоторых вариантах осуществления кислота выбрана из фосфорной кислоты, хлористоводородной кислоты, *L*-(+)-виннокаменной кислоты, малоновой кислоты, метансульфоновой кислоты, адипиновой кислоты, фумаровой кислоты, малеиновой кислоты, яблочной кислоты и янтарной кислоты.

В некоторых вариантах осуществления соль по настоящему изобретению представляет собой соль фосфорной кислоты соединения 1. Соль фосфорной кислоты соединения 1 в данном документе называется «фосфатная соль соединения 1», «форма соли фосфорной кислоты соединения 1», «фосфорная кислота соединения 1» или «фосфат соединения 1». Альтернативное название для соли - фосфат (7R,8aS)-2-(5-(5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)октагидропирроло[1,2-a]пиразин-7-ола.

В некоторых вариантах осуществления соль по изобретению представляет собой соль хлористоводородной кислоты соединения 1. Форма соли хлористоводородной кислоты соединения 1 упоминается в данном документе как «хлористоводородная соль соединения 1», «форма соли хлористоводородной кислоты соединения 1», «хлористоводородная кислота соединения 1» или «гидрохлорид соединения 1». Альтернативное название для соли - гидрохлорид (7R,8aS)-2-(5-(5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)октагидропирроло[1,2-a]пиразин-7-ола.

В некоторых вариантах осуществления соль по настоящему изобретению представляет собой соль *L*-(+)-виннокаменной кислоты соединения 1. Форма соли *L*-(+)-виннокаменной кислоты соединения 1 упоминается в данном документе как «*L*-тарtratная соль соединения 1», «форма соли *L*-(+)-виннокаменной кислоты соединения 1», «*L*-(+)-виннокаменная кислота соединения 1» или «*L*-тарtrat соединения 1». Альтернативное название для соли - *L*-тарtrat (7R,8aS)-2-(5-(5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)октагидропирроло[1,2-a]пиразин-7-ола.

В некоторых вариантах осуществления соль по настоящему изобретению представляет собой соль малоновой кислоты (например, соль малоновой кислоты) соединения 1. Форма соли малоновой кислоты соединения 1 в данном документе называется «малонатная соль соединения 1», «форма соли малоновой кислоты соединения 1», «малоновая кислота соединения 1» или «малонат соединения 1». Альтернативное название для соли - малонат (7R,8aS)-2-(5-(5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)октагидропирроло[1,2-a]пиразин-7-ола.

В некоторых вариантах осуществления соль по настоящему изобретению представляет собой соль метансульфоновой кислоты соединения 1. Форма соли метансульфоновой кислоты соединения 1 в данном документе называется «мезилатная соль соединения 1», «форма соли метансульфоновой кислоты соединения 1», «метансульфоновая кислота соединения 1» или «мезилат соединения 1». Альтернативное название для соли - мезилат (7R,8aS)-2-(5-(5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)октагидропирроло[1,2-a]пиразин-7-ола.

В некоторых вариантах осуществления соль по настоящему изобретению представляет собой соль адипиновой кислоты соединения 1. Форма соли адипиновой кислоты соединения 1 в данном документе называется «адипатная соль соединения 1», «форма соли адипиновой кислоты соединения 1», «адипиновая кислота соединения 1» или «адипат соединения 1». Альтернативное название для соли - адипат (7R,8aS)-2-(5-(5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)октагидропирроло[1,2-a]пиразин-7-ола.

В некоторых вариантах осуществления соль по настоящему изобретению представляет собой соль фумаровой кислоты соединения 1. Форма соли фумаровой кислоты соединения 1 в данном документе называется «фумаратная соль соединения 1», «форма соли фумаровой кислоты соединения 1», «фумаровая кислота соединения 1» или «фумарат соединения 1». Альтернативное название для соли - фумарат (7R,8aS)-2-(5-(5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)октагидропирроло[1,2-a]пиразин-7-ола.

В некоторых вариантах осуществления соль по настоящему изобретению представляет собой соль малеиновой кислоты соединения 1. Форма соли малеиновой кислоты соединения 1 в данном документе называется «малеатная соль соединения 1», «форма соли малеиновой кислоты соединения 1», «малеиновая кислоты соединения 1» или «малеат соединения 1». Альтернативное название для соли - малеат (7R,8aS)-2-(5-(5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)октагидропирроло[1,2-a]пиразин-7-ола.

В некоторых вариантах осуществления соль по настоящему изобретению представляет собой соль яблочной кислоты (например, соль *L*-(-)-яблочной кислоты) соединения 1. Форма соли яблочной кислоты соединения 1 упоминается в данном документе как «малатная соль соединения 1», «*L*-малатная соль соединения 1», «форма соли яблочной кислоты соединения 1», «яблочная кислота соединения 1», «малат соединения 1» или «*L*-малат соединения 1». Альтернативное название для соли - *L*-малат (7R,8aS)-2-(5-(5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)октагидропирроло[1,2-а]пиразин-7-ола.

В некоторых вариантах осуществления соль по настоящему изобретению представляет собой соль янтарной кислоты соединения 1. Форма соли янтарной кислоты соединения 1 в данном документе называется «сукцинатная соль соединения 1», «форма соли янтарной кислоты соединения 1», «янтарная кислота соединения 1» или «сукцинат соединения 1». Альтернативное название для соли - сукцинат (7R,8aS)-2-(5-(5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)октагидропирроло[1,2-а]пиразин-7-ола.

Соли по изобретению могут быть выделены в виде одной или более твердых форм. В контексте данного документа фраза «твердая форма» относится к соли по изобретению либо в аморфном состоянии, либо в кристаллическом состоянии («кристаллическая форма» или «кристаллическое твердое вещество»), при этом соль по изобретению в кристаллическом состоянии может необязательно включать растворитель или воду в кристаллической решетке, например, для образования сольватированной или гидратированной кристаллической формы. В некоторых вариантах осуществления соль по настоящему изобретению находится в кристаллическом состоянии, как описано в данном документе. Термин «гидратированный» в контексте данного документа относится к кристаллической форме, которая включает одну или более молекул воды в кристаллической решетке. Примеры «гидратированных» кристаллических форм включают полугидраты, моногидраты, дигидраты и т.п. Другие гидратированные формы, такие как канальные гидраты и т.п., также включены в значение данного термина.

В некоторых вариантах осуществления соли по изобретению могут быть получены любым подходящим способом получения кислотно-аддитивных солей. Например, свободное основание соединения (например, соединения 1) можно объединять с необходимой кислотой в растворителе или в расплаве. В качестве альтернативы кислотно-аддитивная соль соединения может быть преобразована в другую кислотно-аддитивную соль посредством анионного обмена. Соли по изобретению, которые получают в системе растворителей, могут быть выделены путем осаждения из растворителя. Осаждение и/или

кристаллизация могут быть вызваны, например, посредством выпаривания, снижения температуры, добавления антирастворителя или их комбинаций.

В некоторых вариантах осуществления соли по изобретению являются кристаллическими, включая кристаллические формы, которые являются безводными, гидратированными, несольватированными или сольватированными. Примеры гидратов включают полугидраты, моногидраты, дигидраты и т.п. В некоторых вариантах осуществления кристаллические соли являются безводными и несольватированными. Под термином «безводный» подразумевается, что кристаллическая соль не содержит связанной воды в структуре кристаллической решетки, т. е. соединение не образует кристаллогидрат.

В некоторых вариантах осуществления соли по изобретению являются по существу выделенными. Под «по существу выделены» подразумевается, что соль по меньшей мере частично или в значительной степени отделена от окружающей среды, в которой она была образована или обнаружена. Частичное разделение может включать, например, композицию, обогащенную солью по настоящему изобретению. Существенное разделение может включать композиции, содержащие по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 97% или по меньшей мере около 99% по массе соли.

Было обнаружено, что солевые формы по настоящему изобретению обладают высокой степенью кристалличности, что является желательным свойством, которое может облегчить, например, очистку лекарственного средства, например, путем кристаллизации и перекристаллизации, по мере необходимости. Кроме того, кристаллическая форма, как правило, более стабильна и ее легче измельчить или микронизировать при составлении лекарственного препарата. Кристаллические соли, как правило, также обладают превосходными свойствами в отношении растворимости и могут быть более подходящими для воспроизводимого производства в четком соотношении кислота/основание, что облегчает получение жидких составов для перорального, а также для внутривенного применения.

Используемый в данном документе термин «кристаллический» или «кристаллическая форма» относится к твердой кристаллической форме химического соединения, включая, но не ограничиваясь этим, однокомпонентную или многокомпонентную кристаллическую форму, например, включая сольваты, гидраты, клатраты и сокристаллы. В контексте настоящего документа термин «кристаллическая форма» предназначен для обозначения определенной конфигурации решетки

кристаллического вещества. Различные кристаллические формы одного и того же вещества обычно имеют разные кристаллические решетки (например, элементарные ячейки), связанные с их разными физическими свойствами, характерными для каждой из кристаллических форм. В некоторых случаях разные конфигурации решетки имеют разное содержание воды или растворителя. Различные кристаллические решетки могут быть идентифицированы методами определения характеристик твердого тела, такими как рентгеновская порошковая дифрактометрия (XRPD). Другие методы описания характеристик, такие как дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК), термогравиметрический анализ (ТГА), динамическая сорбция паров (ДСП), ЯМР твердого тела и т.п., дополнительно помогают идентифицировать кристаллическую форму, а также помогают определить стабильность и содержание растворителя/воды.

Кристаллические формы вещества включают как сольватированные (например, гидратированные), так и несольватированные (например, безводные) формы. Гидратированная форма - это кристаллическая форма, которая содержит в кристаллической решетке воду. Гидратированные формы могут представлять собой стехиометрические гидраты, в которых вода присутствует в решетке в определенном соотношении вода/молекула, например, полугидраты, моногидраты, дигидраты и т. д. Гидратированные формы также могут быть нестехиометрическими, в которых содержание воды варьируется и зависит от внешних условий, таких как влажность.

Характеристики кристаллических форм обычно определяют методом XRPD. Диаграмма XRPD отражений (пиков) обычно считается характерным признаком определенной кристаллической формы. Хорошо известно, что относительные интенсивности пиков XRPD могут широко варьироваться в зависимости от, *среди прочего*, методики подготовки образца, распределения кристаллов по размерам, фильтров, процедуры установки образца и конкретного используемого прибора. В некоторых случаях могут наблюдаться новые пики или существующие пики могут исчезнуть, в зависимости от типа оборудования или настроек (например, от того, используется ли Ni-фильтр или нет). В контексте настоящего документа термин «пик» относится к отражению, имеющему относительную высоту/интенсивность, по меньшей мере составляющую приблизительно 4% от максимальной высоты/интенсивности пика. Кроме того, смена оборудования и другие факторы влияют на значения 2-тета. Таким образом, распределения пиков, такие как указанные в данном документе, могут варьироваться на плюс или минус около $0,2^\circ$ (2-тета), а термин «по существу», применяемый в данном документе в контексте XRPD, предназначен для охвата вышеупомянутых вариантов.

Таким же образом, показания температуры в связи с ДСК, ТГА или другими

тепловыми экспериментами могут варьироваться примерно на ± 3 °С в зависимости от прибора, конкретных настроек, подготовки образца и т. п. Например, благодаря ДСК известно, что наблюдаемые температуры будут зависеть от скорости изменения температуры, а также от метода подготовки образца и конкретного используемого прибора. Таким образом, приведенные в настоящем документе значения, относящиеся к термограммам ДСК, могут изменяться, как указано выше, на ± 3 °С. Соответственно, кристаллическая форма, представленная в данном документе, имеет термограмму ДСК «по существу» такую, как показано на любой из фигур, и ее следует понимать как учитывающую такое изменение.

Соли и соединения, раскрытые в данном документе, могут включать все изотопы атомов, входящих в их состав. Изотопы включают те атомы, которые имеют одно атомное число, но разные массовые числа. Например, изотопы водорода включают тритий и дейтерий. Соли и соединения по настоящему изобретению также могут включать все изотопы атомов, встречающихся в промежуточных или конечных соединениях. Изотопы включают те атомы, которые имеют одно атомное число, но разные массовые числа. Например, изотопы водорода включают тритий и дейтерий. Один или более составляющих атомов соединений по настоящему изобретению могут быть заменены или замещены природными или неприродными изотопами атомов. В некоторых вариантах осуществления соединение включает по меньшей мере один атом дейтерия. Например, один или более атомов водорода в соединении по настоящему изобретению можно заменять или замещать дейтерием. В некоторых вариантах осуществления соединения включает два или более атомов дейтерия. В некоторых вариантах осуществления соединения содержит 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов дейтерия. Методы синтеза для включения изотопов в органические соединения известны в данной области техники.

В контексте данного документа, если не указано иное, термин «около» при использовании вместе с числовым значением или диапазоном значений для описания конкретной твердой формы (например, конкретной температуры или диапазона температур, такого как описывающий плавление, дегидратацию или стеклование; изменение массы, такое как изменение массы в зависимости от температуры или влажности; содержание растворителя или воды, например, по массе или процентному содержанию; или положение пика, такое как при анализе, например, с помощью ^{13}C ЯМР, ДСК, ТГА и XRPD) указывает на то, что значение или диапазон значений могут отклоняться до степени, которая считается разумной для специалиста в данной области техники, при этом все еще описывая конкретную твердую форму. В частности, термин «около» при использовании в данном контексте указывает на то, что числовое значение

или диапазон значений могут варьироваться на 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2% или 0,1% от указанного значения или диапазона значений при описании конкретной твердой формы. Термин «около» при использовании в отношении значения градуса 2-тета относится к +/- 0,2 градуса 2-тета.

Фраза "фармацевтически приемлемый" используется в настоящем документе для обозначения тех соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые в рамках здравого медицинского заключения подходят для использования в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения, соизмеримых с разумным соотношением польза/риск.

В контексте данного документа термин «точка плавления» относится к эндотермическому явлению или эндотермическому явлению, наблюдаемому, например, в эксперименте ДСК. Эндотермическое явление представляет собой процесс или реакцию, в ходе которых образец поглощает энергию из своего окружения в виде, например, тепла, как в эксперименте ДСК. Экзотермическое явление представляет собой процесс или реакцию, в ходе которых образец высвобождает энергию. Процесс поглощения и выделения тепла можно обнаружить с помощью ДСК. В некоторых вариантах осуществления термин «точка плавления» используется для описания основного эндотермического явления, выявленного на конкретной термограмме ДСК.

Термин «комнатная температура», как понятно из уровня техники, в целом относится к температуре, например, температуре реакции, которая представляет собой близкую к температуре комнаты, в которой проводят реакцию, например, температуре от около 20°C до около 30°C.

В контексте данного документа термин «повышенная температура», как понятно из уровня техники, в целом относится к температуре, например температуре реакции, которая выше комнатной температуры, например, выше 30°C.

Твердые формы соединения 1

Форма I соединения 1

В данном документе представлена твердая форма соединения 1, которая является кристаллической, называемая формой I или формой I соединения 1, которая описана ниже в примерах.

Также в данном документе представлены процессы получения формы I, содержащей перекристаллизованное соединение 1 в растворителе для перекристаллизации. В некоторых вариантах осуществления перекристаллизация включает осаждение формы I соединения 1 из смеси соединения 1 и растворителя для

перекристаллизации. В некоторых вариантах осуществления растворитель для перекристаллизации представляет собой полярный растворитель. В некоторых вариантах осуществления растворитель для перекристаллизации представляет собой протонный растворитель. В некоторых вариантах осуществления растворитель для перекристаллизации представляет собой полярный апротонный растворитель. В некоторых вариантах осуществления растворитель для перекристаллизации представляет собой воду. В некоторых вариантах осуществления растворитель для перекристаллизации представляет собой тетрагидрофуран. В некоторых вариантах осуществления растворитель для перекристаллизации представляет собой смесь протонного растворителя и полярного апротонного растворителя. В некоторых вариантах осуществления растворитель для перекристаллизации представляет собой смесь воды и тетрагидрофурана. В некоторых вариантах осуществления осаждение осуществляют при пониженной температуре. В некоторых вариантах осуществления пониженная температура составляет от около 10°C до около 30°C. В некоторых вариантах осуществления пониженная температура представляет собой комнатную температуру.

В некоторых вариантах осуществления форма I имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 4,9, около 9,3, около 12,3, около 14,7 и около 16,3 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма I имеет по меньшей мере два характеристических пика XRPD, выбранных из около 4,9, около 9,3, около 12,3, около 14,7 и около 16,3 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма I имеет по меньшей мере три характеристических пика XRPD, выбранных из около 4,9, около 9,3, около 12,3, около 14,7 и около 16,3 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма I имеет по меньшей мере четыре характеристических пика XRPD, выбранных из около 4,9, около 9,3, около 12,3, около 14,7 и около 16,3 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма I имеет по меньшей мере пять характеристических пиков XRPD, выбранных из около 4,9, около 9,3, около 12,3, около 14,7 и около 16,3 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма I имеет характеристические пики XRPD при около 4,9, около 9,3, около 12,3, около 14,7 и около 16,3 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма I имеет характеристический пик XRPD при около 4,9 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма I имеет характеристический пик XRPD при около 9,3 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма I имеет характеристический пик XRPD при около 12,3 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма I имеет характеристический пик XRPD при около 14,7 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма I имеет характеристический пик XRPD

при около 16,3 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах осуществления форма I имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 4,9, около 9,3, около 12,3, около 14,7, около 16,3, около 17,8, около 19,4, около 20,5, около 21,9, около 24,4 и около 25,1 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма I имеет по меньшей мере два характеристических пика XRPD, выбранных из около 4,9, около 9,3, около 12,3, около 14,7, около 16,3, около 17,8, около 19,4, около 20,5, около 21,9, около 24,4 и около 25,1 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма I имеет по меньшей мере три характеристических пика XRPD, выбранных из около 4,9, около 9,3, около 12,3, около 14,7, около 16,3, около 17,8, около 19,4, около 20,5, около 21,9, около 24,4 и около 25,1 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма I имеет по меньшей мере четыре характеристических пика XRPD, выбранных из около 4,9, около 9,3, около 12,3, около 14,7, около 16,3, около 17,8, около 19,4, около 20,5, около 21,9, около 24,4 и около 25,1 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма I имеет по меньшей мере пять характеристических пиков XRPD, выбранных из около 4,9, около 9,3, около 12,3, около 14,7, около 16,3, около 17,8, около 19,4, около 20,5, около 21,9, около 24,4 и около 25,1 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма I имеет характеристические пики XRPD при около 4,9, около 9,3, около 12,3, около 14,7, около 16,3, около 17,8, около 19,4, около 20,5, около 21,9, около 24,4 и около 25,1 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах осуществления форма I имеет паттерн XRPD с характеристическими пиками, как по существу показано на Фиг. 1.

В некоторых вариантах осуществления форма I демонстрирует термограмму ДСК, имеющую эндотермические пики при температурах от около 70°C до около 190°C. В некоторых вариантах осуществления форма I демонстрирует термограмму ДСК, имеющую эндотермический пик при температуре около 70°C. В некоторых вариантах осуществления форма I демонстрирует термограмму ДСК, имеющую эндотермический пик при температуре около 190°C. В некоторых вариантах осуществления форма I имеет термограмму ДСК, по существу такую, как изображено на фиг. 2. В некоторых вариантах осуществления форма I имеет термограмму ТГА, по существу такую, как изображено на фиг. 3.

В некоторых вариантах осуществления форма I имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 4,9, около 9,3, около 12,3, около 14,7 и около 16,3 градусов 2-тета; и форма I демонстрирует термограмму ДСК, имеющую эндотермические пики при температурах от около 70°C до около 190°C. В некоторых

вариантах осуществления форма I имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 4,9, около 9,3, около 12,3, около 14,7 и около 16,3 градусов 2-тета; и форма I демонстрирует термограмму ДСК, имеющую эндотермический пик при температурах около 70°C. В некоторых вариантах осуществления форма I имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 4,9, около 9,3, около 12,3, около 14,7 и около 16,3 градусов 2-тета; и форма I демонстрирует термограмму ДСК, имеющую эндотермический пик при температурах около 190°C.

В некоторых вариантах осуществления форма I может быть выделена с чистотой по меньшей мере около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98% или около 99%. В некоторых вариантах осуществления форма I может быть выделена с чистотой более около 99%.

Форма II соединения I

В данном документе представлена твердая форма соединения 1, которая является кристаллической, называемая формой II, или формой II соединения 1, которая описана ниже в примерах. Данные, характеризующие форму II, согласуются с сольватом метанола.

Также в данном документе представлены способы получения формы II, содержащей перекристаллизованное соединение 1 в растворителе для перекристаллизации. В некоторых вариантах осуществления перекристаллизация включает осаждение формы II соединения 1 из смеси соединения 1 и растворителя для перекристаллизации. В некоторых вариантах осуществления растворитель для перекристаллизации представляет собой полярный растворитель. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой растворитель C₁₋₆ алкилового спирта. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой метанол. В некоторых вариантах осуществления осаждение осуществляют при повышенной температуре. В некоторых вариантах осуществления повышенная температура составляет от около 30°C до около 50°C. В некоторых вариантах осуществления повышенная температура составляет около 40°C.

В некоторых вариантах осуществления форма II имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 7,4, около 12,7, около 13,6, около 20,8 и около 23,2 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма II имеет по меньшей мере два характеристических пика XRPD, выбранных из около 7,4, около 12,7, около 13,6, около 20,8 и около 23,2 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма II имеет по меньшей мере три характеристических пика XRPD, выбранных из около 7,4, около 12,7, около 13,6, около 20,8 и около 23,2 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма II имеет по меньшей мере четыре

характеристических пика XRPD, выбранных из около 7,4, около 12,7, около 13,6, около 20,8 и около 23,2 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма II имеет по меньшей мере пять характеристических пиков XRPD, выбранных из около 7,4, около 12,7, около 13,6, около 20,8 и около 23,2 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма II имеет характеристические пики XRPD при около 7,4, около 12,7, около 13,6, около 20,8 и около 23,2. В некоторых вариантах осуществления форма II имеет характеристический пик XRPD при около 7,4 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма II имеет характеристический пик XRPD при около 12,7 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма II имеет характеристический пик XRPD при около 13,6 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма II имеет характеристический пик XRPD при около 20,8 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма II имеет характеристический пик XRPD при около 23,2 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах осуществления форма II имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 7,4, около 12,5, около 12,7, около 13,6, около 14,5, около 15,7, около 16,9, около 20,8, около 23,2 и около 25,9 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма II имеет по меньшей мере два характеристических пика XRPD, выбранных из около 7,4, около 12,5, около 12,7, около 13,6, около 14,5, около 15,7, около 16,9, около 20,8, около 23,2 и около 25,9 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма II имеет по меньшей мере три характеристических пика XRPD, выбранных из около 7,4, около 12,5, около 12,7, около 13,6, около 14,5, около 15,7, около 16,9, около 20,8, около 23,2 и около 25,9 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма II имеет по меньшей мере четыре характеристических пика XRPD, выбранных из около 7,4, около 12,5, около 12,7, около 13,6, около 14,5, около 15,7, около 16,9, около 20,8, около 23,2 и около 25,9 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма II имеет по меньшей мере пять характеристических пиков XRPD, выбранных из около 7,4, около 12,5, около 12,7, около 13,6, около 14,5, около 15,7, около 16,9, около 20,8, около 23,2 и около 25,9 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма II имеет по меньшей мере пять характеристических пиков XRPD, выбранных из около 7,4, около 12,5, около 12,7, около 13,6, около 14,5, около 15,7, около 16,9, около 20,8, около 23,2 и около 25,9 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма II имеет по меньшей мере пять характеристических пиков XRPD, выбранных из около 7,4, около 12,5, около 12,7, около 13,6, около 14,5, около 15,7, около 16,9, около 20,8, около 23,2 и около 25,9 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах осуществления форма II имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму с характеристическими пиками, как по существу показано на фиг. 4.

В некоторых вариантах осуществления форма II демонстрирует термограмму ДСК, имеющую эндотермический пик при температуре около 162°C. В некоторых вариантах

осуществления форма II имеет термограмму ДСК, как по существу изображено на фиг. 5. В некоторых вариантах осуществления форма II имеет термограмму ТГА, как по существу изображено на фиг. 6.

В некоторых вариантах осуществления форма II имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 7,4, около 12,7, около 13,6, около 20,8 и около 23,2 градусов 2-тета; и форма II демонстрирует термограмму ДСК, имеющую эндотермический пик при температурах около 162°C.

В некоторых вариантах осуществления форма II может быть выделена с чистотой по меньшей мере около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98% или около 99%. В некоторых вариантах осуществления форма II может быть выделена с чистотой более около 99%.

Соли фосфорной кислоты

Фосфат соединения I может быть получен посредством любого подходящего способа получения соли присоединения фосфорной кислоты. Например, соединение I можно комбинировать с фосфорной кислотой (например, около 1,0 молярного эквивалента или более) в растворителе, и полученную соль можно выделить путем фильтрации соли из раствора. В определенных вариантах осуществления соединение I комбинируют с около 1-2 молярными эквивалентами фосфорной кислоты. В определенных вариантах осуществления соединение I комбинируют с около 1-1,5 молярным эквивалентом фосфорной кислоты. В определенных вариантах осуществления соединение I комбинируют с около 1,05 молярным эквивалентом фосфорной кислоты. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой полярный растворитель. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой протонный растворитель. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой полярный апротонный растворитель. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой C₁₋₆ алкиловый спирт. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой метанол. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой этанол. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой тетрагидрофуран. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой смесь протонного растворителя и полярного апротонного растворителя. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой смесь метанола и тетрагидрофурана.

Форма I фосфата соединения I

В настоящем документе предложена твердая форма фосфата соединения I, которая является кристаллической, называемая формой I фосфата соединения I, которая описана

ниже в примерах.

В настоящем документе также представлены способы получения формы I фосфата соединения 1, включающие перекристаллизацию фосфата соединения 1 в растворителе для перекристаллизации. В некоторых вариантах осуществления перекристаллизация включает осаждение формы фосфата I соединения 1 из смеси фосфата соединения 1 и растворителя для перекристаллизации. В некоторых вариантах осуществления растворитель для перекристаллизации представляет собой полярный растворитель. В некоторых вариантах осуществления растворитель для перекристаллизации представляет собой протонный растворитель. В некоторых вариантах осуществления растворитель для перекристаллизации представляет собой полярный апротонный растворитель. В некоторых вариантах осуществления растворитель для кристаллизации представляет собой C_{1-6} алкиловый спирт. В некоторых вариантах осуществления растворитель для перекристаллизации представляет собой метанол. В некоторых вариантах осуществления растворитель для перекристаллизации представляет собой этанол. В некоторых вариантах осуществления растворитель для перекристаллизации представляет собой тетрагидрофуран. В некоторых вариантах осуществления растворитель для перекристаллизации представляет собой смесь протонного растворителя и полярного апротонного растворителя. В некоторых вариантах осуществления растворитель для перекристаллизации представляет собой смесь метанола и тетрагидрофурана. В некоторых вариантах осуществления осаждение осуществляют при пониженной температуре. В некоторых вариантах осуществления пониженная температура составляет от около 10°C до около 30°C . В некоторых вариантах осуществления пониженная температура составляет около комнатной температуры.

В некоторых вариантах осуществления форма I фосфата соединения 1 имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 8,2, около 9,6, около 13,8, около 15,0 и около 22,6 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма I фосфата соединения 1 имеет по меньшей мере два характеристических пика XRPD, выбранных из около 8,2, около 9,6, около 13,8, около 15,0 и около 22,6 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма I фосфата соединения 1 имеет по меньшей мере три характеристических пика XRPD, выбранных из около 8,2, около 9,6, около 13,8, около 15,0 и около 22,6 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма I фосфата соединения 1 имеет по меньшей мере четыре характеристических пика XRPD, выбранных из около 8,2, около 9,6, около 13,8, около 15,0 и около 22,6 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма I фосфата соединения 1 имеет по меньшей мере пять характеристических пиков XRPD, выбранных

из около 8,2, около 9,6, около 13,8, около 15,0 и около 22,6 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма I фосфата соединения 1 имеет характеристические пики XRPD при около 8,2, около 9,6, около 13,8, около 15,0 и около 22,6 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма I фосфата соединения 1 имеет характеристический пик XRPD при около 8,2 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма I фосфата соединения 1 имеет характеристический пик XRPD при около 9,6 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма I фосфата соединения 1 имеет характеристический пик XRPD при около 13,8 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма I фосфата соединения 1 имеет характеристический пик XRPD при около 15,0 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма I фосфата соединения 1 имеет характеристический пик XRPD при около 22,6 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах осуществления форма I фосфата соединения 1 имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 8,2, около 9,6, около 13,8, около 15,0, около 16,1, около 16,6, около 18,4, около 19,3, около 20,1 и около 22,6 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма I фосфата соединения 1 имеет по меньшей мере два характеристических пика XRPD, выбранных из около 8,2, около 9,6, около 13,8, около 15,0, около 16,1, около 16,6, около 18,4, около 19,3, около 20,1 и около 22,6 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма I фосфата соединения 1 имеет по меньшей мере три характеристических пика XRPD, выбранных из около 8,2, около 9,6, около 13,8, около 15,0, около 16,1, около 16,6, около 18,4, около 19,3, около 20,1 и около 22,6 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма I фосфата соединения 1 имеет по меньшей мере четыре характеристических пика XRPD, выбранных из около 8,2, около 9,6, около 13,8, около 15,0, около 16,1, около 16,6, около 18,4, около 19,3, около 20,1 и около 22,6 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма I фосфата соединения 1 имеет по меньшей мере пять характеристических пиков XRPD, выбранных из около 8,2, около 9,6, около 13,8, около 15,0, около 16,1, около 16,6, около 18,4, около 19,3, около 20,1 и около 22,6 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма I фосфата соединения 1 имеет характеристические пики XRPD при около 8,2, около 9,6, около 13,8, около 15,0, около 16,1, около 16,6, около 18,4, около 19,3, около 20,1 и около 22,6 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах осуществления форма I фосфата соединения 1 имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму с характеристическими пиками, как по существу показано на фиг. 9.

В некоторых вариантах осуществления форма I фосфата соединения 1

демонстрирует термограмму ДСК, имеющую эндотермические пики при температурах от около 63°C до около 246°C. В некоторых вариантах осуществления форма I фосфата соединения 1 демонстрирует термограмму ДСК, имеющую эндотермический пик при температуре около 63°C. В некоторых вариантах осуществления форма I фосфата соединения 1 демонстрирует термограмму ДСК, имеющую эндотермический пик при температуре около 246°C. В некоторых вариантах осуществления форма I фосфата соединения 1 имеет термограмму ДСК, как по существу изображено на фиг. 10. В некоторых вариантах осуществления форма I фосфата соединения 1 имеет термограмму ТГА, как по существу изображено на фиг. 11.

В некоторых вариантах осуществления форма I фосфата соединения 1 имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 8,2, около 9,6, около 13,8, около 15,0 и около 22,6 градусов 2-тета; и форма I фосфата соединения 1 демонстрирует термограмму ДСК, имеющую эндотермические пики при температурах от около 63°C до около 246°C. В некоторых вариантах осуществления форма I фосфата соединения 1 имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 8,2, около 9,6, около 13,8, около 15,0 и около 22,6 градусов 2-тета; и форма I фосфата соединения 1 демонстрирует термограмму ДСК, имеющую эндотермический пик при температурах около 63°C. В некоторых вариантах осуществления форма I фосфата соединения 1 имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 8,2, около 9,6, около 13,8, около 15,0 и около 22,6 градусов 2-тета; и форма I фосфата соединения 1 демонстрирует термограмму ДСК, имеющую эндотермический пик при температурах около 246°C.

В некоторых вариантах осуществления форма I фосфата соединения 1 может быть выделена с чистотой по меньшей мере около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98% или около 99%. В некоторых вариантах осуществления форма I фосфата соединения 1 может быть выделена с чистотой более около 99%.

Форма II фосфата соединения 1

В настоящем документе предложена твердая форма фосфата соединения 1, которая является кристаллической, называемая формой II фосфата соединения 1, которая описана ниже в примерах.

В настоящем документе также представлены способы получения формы II фосфата соединения 1, включающие перекристаллизацию фосфата соединения 1 в растворителе для перекристаллизации. В некоторых вариантах осуществления перекристаллизация включает осаждение форма фосфата II соединения 1 из смеси фосфата соединения 1 и растворителя для перекристаллизации. В некоторых вариантах осуществления

растворитель для перекристаллизации представляет собой полярный растворитель. В некоторых вариантах осуществления растворитель для перекристаллизации представляет собой полярный апротонный растворитель. В некоторых вариантах осуществления растворитель для перекристаллизации представляет собой диметилформамид. В некоторых вариантах осуществления растворитель для перекристаллизации представляет собой тетрагидрофуран. В некоторых вариантах осуществления растворитель для перекристаллизации представляет собой диметилсульфоксид. В некоторых вариантах осуществления осаждение осуществляют при повышенной температуре. В некоторых вариантах осуществления повышенная температура составляет от около 40°C до около 60°C. В некоторых вариантах осуществления повышенная температура составляет около 50°C. В некоторых вариантах осуществления повышенная температура составляет от около 15°C до около 35°C. В некоторых вариантах осуществления повышенная температура составляет около 25°C.

В некоторых вариантах осуществления форма II фосфата соединения 1 имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 3,9, около 6,9, около 12,9, около 18,3 и около 23,5 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма II фосфата соединения 1 имеет по меньшей мере два характеристических пика XRPD, выбранных из около 3,9, около 6,9, около 12,9, около 18,3 и около 23,5 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма II фосфата соединения 1 имеет по меньшей мере три характеристических пика XRPD, выбранных из около 3,9, около 6,9, около 12,9, около 18,3 и около 23,5 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма II фосфата соединения 1 имеет по меньшей мере четыре характеристических пика XRPD, выбранных из около 3,9, около 6,9, около 12,9, около 18,3 и около 23,5 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма II фосфата соединения 1 имеет по меньшей мере пять характеристических пиков XRPD, выбранных из около 3,9, около 6,9, около 12,9, около 18,3 и около 23,5 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма II фосфата соединения 1 имеет характеристические пики XRPD при около 3,9, около 6,9, около 12,9, около 18,3 и около 23,5 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма II фосфата соединения 1 имеет характеристический пик XRPD при около 3,9 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма II фосфата соединения 1 имеет характеристический пик XRPD при около 6,9 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма II фосфата соединения 1 имеет характеристический пик XRPD при около 12,9 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма II фосфата соединения 1 имеет характеристический пик XRPD при около 18,3 градусов 2-тета. В некоторых вариантах

осуществления форма II фосфата соединения 1 имеет характеристический пик XRPD при около 23,5 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах осуществления форма II фосфата соединения 1 имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 3,9, около 6,9, около 11,6, около 12,9, около 15,6, около 16,9, около 18,3, около 23,5 и около 26,8 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма II фосфата соединения 1 имеет по меньшей мере два характеристических пика XRPD, выбранных из около 3,9, около 6,9, около 11,6, около 12,9, около 15,6, около 16,9, около 18,3, около 23,5 и около 26,8 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма II фосфата соединения 1 имеет по меньшей мере три характеристических пика XRPD, выбранных из около 3,9, около 6,9, около 11,6, около 12,9, около 15,6, около 16,9, около 18,3, около 23,5 и около 26,8 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма II фосфата соединения 1 имеет по меньшей мере четыре характеристических пика XRPD, выбранных из около 3,9, около 6,9, около 11,6, около 12,9, около 15,6, около 16,9, около 18,3, около 23,5 и около 26,8 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма II фосфата соединения 1 имеет по меньшей мере пять характеристических пиков XRPD, выбранных из около 3,9, около 6,9, около 11,6, около 12,9, около 15,6, около 16,9, около 18,3, около 23,5 и около 26,8 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма II фосфата соединения 1 имеет характеристические пики XRPD при около 3,9, около 6,9, около 11,6, около 12,9, около 15,6, около 16,9, около 18,3, около 23,5 и около 26,8 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах осуществления форма II фосфата соединения 1 имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму с характеристическими пиками, как по существу показано на фиг. 12.

В некоторых вариантах осуществления форма II фосфата соединения 1 демонстрирует термограмму ДСК, имеющую эндотермические пики при температурах от около 151°C до около 250°C. В некоторых вариантах осуществления форма II фосфата соединения 1 демонстрирует термограмму ДСК, имеющую эндотермический пик при температуре около 151°C. В некоторых вариантах осуществления форма II фосфата соединения 1 демонстрирует термограмму ДСК, имеющую эндотермический пик при температуре около 250°C. В некоторых вариантах осуществления форма II фосфата соединения 1 имеет термограмму ДСК, как по существу изображено на фиг. 13. В некоторых вариантах осуществления форма II фосфата соединения 1 имеет термограмму ТГА, как по существу изображено на фиг. 14.

В некоторых вариантах осуществления форма II фосфата соединения 1 имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 3,9, около 6,9,

около 12,9, около 18,3 и около 23,5 градусов 2-тета; и форма II фосфата соединения 1 демонстрирует термограмму ДСК, имеющую эндотермические пики при температурах от около 151°C до около 250°C. В некоторых вариантах осуществления форма II фосфата соединения 1 имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 3,9, около 6,9, около 12,9, около 18,3 и около 23,5 градусов 2-тета; и форма II фосфата соединения 1 демонстрирует термограмму ДСК, имеющую эндотермический пик при температурах около 151°C. В некоторых вариантах осуществления форма II фосфата соединения 1 имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 3,9, около 6,9, около 12,9, около 18,3 и около 23,5 градусов 2-тета; и форма II фосфата соединения 1 демонстрирует термограмму ДСК, имеющую эндотермический пик при температурах около 250°C.

В некоторых вариантах осуществления форма II фосфата соединения 1 может быть выделена с чистотой по меньшей мере около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98% или около 99%. В некоторых вариантах осуществления форма II фосфата соединения 1 может быть выделена с чистотой более около 99%.

Форма III фосфата соединения 1

В настоящем документе предложена твердая форма фосфата соединения 1, которая является кристаллической, называемая формой III фосфата соединения 1, которая описана ниже в примерах. Данные, характеризующие форму III фосфата соединения 1, соответствуют сольвату ацетонитрила.

В настоящем документе также представлены способы получения формы III фосфата соединения 1, включающие перекристаллизацию фосфата соединения 1 в растворителе для перекристаллизации. В некоторых вариантах осуществления перекристаллизация включает осаждение форма фосфата III соединения 1 из смеси фосфата соединения 1 и растворителя для перекристаллизации. В некоторых вариантах осуществления растворитель для перекристаллизации представляет собой полярный растворитель. В некоторых вариантах осуществления растворитель для перекристаллизации представляет собой полярный апротонный растворитель. В некоторых вариантах осуществления растворитель для перекристаллизации представляет собой ацетонитрил. В некоторых вариантах осуществления осаждение осуществляют при пониженной температуре. В некоторых вариантах осуществления пониженная температура составляет от около 40°C до около 60°C. В некоторых вариантах осуществления пониженная температура составляет около 50°C.

В некоторых вариантах осуществления форма III фосфата соединения 1 имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 3,9, около 5,0,

существу показано на фиг. 15.

В некоторых вариантах осуществления форма III фосфата соединения 1 демонстрирует термограмму ДСК, имеющую эндотермический пик при температуре около 203°C. В некоторых вариантах осуществления форма III фосфата соединения 1 имеет термограмму ДСК, как по существу изображено на фиг. 16. В некоторых вариантах осуществления форма III фосфата соединения 1 имеет термограмму ТГА, как по существу изображено на фиг. 17.

В некоторых вариантах осуществления форма III фосфата соединения 1 имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 3,9, около 5,0, около 16,2 и около 22,5 градусов 2-тета; и форма III фосфата соединения 1 демонстрирует термограмму ДСК, имеющую эндотермический пик при температурах около 203°C.

В некоторых вариантах осуществления форма III фосфата соединения 1 может быть выделена с чистотой по меньшей мере около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98% или около 99%. В некоторых вариантах осуществления форма III фосфата соединения 1 может быть выделена с чистотой более около 99%.

Соли хлористоводородной кислоты

Гидрохлорид соединения 1 может быть получен посредством любого подходящего способа получения соли присоединения хлористоводородной кислоты. Например, соединение 1 можно комбинировать с хлористоводородной кислотой (например, около 1,0 молярных экв. или более) в растворителе и полученную в результате соль можно выделять посредством фильтрования соли из раствора. В определенных вариантах осуществления соединение 1 комбинируют с около 1-около 5 молярными эквивалентами хлористоводородной кислоты. В определенных вариантах осуществления соединение 1 комбинируют с около 1-2 молярными эквивалентами хлористоводородной кислоты. В определенных вариантах осуществления соединение 1 комбинируют с около 1-1,5 молярным эквивалентом хлористоводородной кислоты. В определенных вариантах осуществления соединение 1 комбинируют с около 1,1 молярным эквивалентом хлористоводородной кислоты. В определенных вариантах осуществления соединение 1 комбинируют с около 2,2 молярными эквивалентами хлористоводородной кислоты. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой полярный растворитель. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой полярный апротонный растворитель. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой протонный растворитель. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой галогенированный растворитель. В некоторых вариантах

осуществления растворитель представляет собой хлорированный растворитель. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой дихлорметан. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой C₁₋₆ алкиловый спирт. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой метанол. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой смесь полярного апротонного растворителя и протонного растворителя. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой смесь галогенированного растворителя и C₁₋₆ алкилового спирта. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой смесь дихлорметана и метанола.

Форма I гидрохлорида соединения 1

В настоящем документе предложена твердая форма гидрохлорида соединения 1, которая является кристаллической, называемая формой I гидрохлорида соединения 1, которая описана ниже в примерах.

В данном документе также представлены способы получения формы I гидрохлорида соединения 1, включающие перекристаллизацию гидрохлорида соединения 1 в растворителе для перекристаллизации. В некоторых вариантах осуществления перекристаллизация включает осаждение формы гидрохлорида I соединения 1 из смеси гидрохлорида соединения 1 и растворителя для перекристаллизации. В некоторых вариантах осуществления растворитель для перекристаллизации представляет собой полярный растворитель. В некоторых вариантах осуществления растворитель для перекристаллизации представляет собой полярный апротонный растворитель. В некоторых вариантах осуществления растворитель для перекристаллизации представляет собой ацетон. В некоторых вариантах осуществления осаждение осуществляют при повышенной температуре. В некоторых вариантах осуществления повышенная температура составляет от около 55°C до около 80°C. В некоторых вариантах осуществления пониженная температура составляет от около 65°C до около 70°C.

В некоторых вариантах осуществления форма I гидрохлорида соединения 1 имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 5,0, около 6,4, около 7,8, около 10,1, около 15,1 и около 24,0 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма I гидрохлорида соединения 1 имеет по меньшей мере два характеристических пика XRPD, выбранных из около 5,0, около 6,4, около 7,8, около 10,1, около 15,1 и около 24,0 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма I гидрохлорида соединения 1 имеет по меньшей мере три характеристических пика XRPD, выбранных из около 5,0, около 6,4, около 7,8, около 10,1, около 15,1 и около 24,0 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма I гидрохлорида соединения 1 имеет

форма I гидрохлорида соединения 1 имеет характеристические пики XRPD при около 5,0, около 6,4, около 7,8, около 10,1, около 15,1, около 15,7, около 19,8, около 21,0, около 24,0, около 25,2, около 26,2 и около 26,4 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах осуществления форма I гидрохлорида соединения 1 имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму с характеристическими пиками, как по существу показано на фиг. 18.

В некоторых вариантах осуществления форма I гидрохлорида соединения 1 демонстрирует термограмму ДСК, имеющую эндотермические пики при температурах от около 124°C до около 204°C. В некоторых вариантах осуществления форма I гидрохлорида соединения 1 демонстрирует термограмму ДСК, имеющую эндотермический пик при температуре около 124°C. В некоторых вариантах осуществления форма I гидрохлорида соединения 1 демонстрирует термограмму ДСК, имеющую эндотермический пик при температуре около 204°C. В некоторых вариантах осуществления форма I гидрохлорида соединения 1 имеет термограмму ДСК, как по существу изображено на фиг. 19. В некоторых вариантах осуществления форма I гидрохлорида соединения 1 имеет термограмму ТГА, как по существу изображено на фиг. 20.

В некоторых вариантах осуществления форма I гидрохлорида соединения 1 имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 5,0, около 6,4, около 7,8, около 10,1, около 15,1 и около 24,0 градусов 2-тета; и форма I гидрохлорида соединения 1 демонстрирует термограмму ДСК, имеющую эндотермические пики при температурах от около 124°C до около 204°C. В некоторых вариантах осуществления форма I гидрохлорида соединения 1 имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 5,0, около 6,4, около 7,8, около 10,1, около 15,1 и около 24,0 градусов 2-тета; и форма I гидрохлорида соединения 1 демонстрирует термограмму ДСК, имеющую эндотермический пик при температурах около 124°C. В некоторых вариантах осуществления форма I гидрохлорида соединения 1 имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 5,0, около 6,4, около 7,8, около 10,1, около 15,1 и около 24,0 градусов 2-тета; и форма I гидрохлорида соединения 1 демонстрирует термограмму ДСК, имеющую эндотермический пик при температурах около 204°C.

В некоторых вариантах осуществления форма I гидрохлорида соединения 1 может быть выделена с чистотой по меньшей мере около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98% или около 99%. В некоторых вариантах осуществления форма I гидрохлорида соединения 1 может быть выделена с чистотой более около 99%.

Форма II гидрохлорида соединения 1

В настоящем документе предложена твердая форма гидрохлорида соединения 1, которая является кристаллической, называемая формой II гидрохлорида соединения 1, которая описана ниже в примерах.

В настоящем документе также представлены способы получения формы II гидрохлорида соединения 1, включающие перекристаллизацию гидрохлорида соединения 1 в растворителе для перекристаллизации. В некоторых вариантах осуществления перекристаллизация включает осаждение формы II гидрохлорида соединения 1 из смеси гидрохлорида соединения 1 и растворителя для перекристаллизации. В некоторых вариантах осуществления растворитель для перекристаллизации представляет собой полярный растворитель. В некоторых вариантах осуществления растворитель для перекристаллизации представляет собой полярный апротонный растворитель. В некоторых вариантах осуществления растворитель для перекристаллизации представляет собой ацетон. В некоторых вариантах осуществления осаждение осуществляют при повышенной температуре. В некоторых вариантах осуществления повышенная температура составляет от около 55°C до около 80°C. В некоторых вариантах осуществления повышенная температура составляет от около 65°C до около 70°C.

В некоторых вариантах осуществления форма II гидрохлорида соединения 1 имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 4,4, около 6,6, около 7,0, около 9,0, около 11,1 и около 13,8 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма II гидрохлорида соединения 1 имеет по меньшей мере два характеристических пика XRPD, выбранных из около 4,4, около 6,6, около 7,0, около 9,0, около 11,1 и около 13,8 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма II гидрохлорида соединения 1 имеет по меньшей мере три характеристических пика XRPD, выбранных из около 4,4, около 6,6, около 7,0, около 9,0, около 11,1 и около 13,8 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма II гидрохлорида соединения 1 имеет по меньшей мере четыре характеристических пика XRPD, выбранных из около 4,4, около 6,6, около 7,0, около 9,0, около 11,1 и около 13,8 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма II гидрохлорида соединения 1 имеет по меньшей мере пять характеристических пиков XRPD, выбранных из около 4,4, около 6,6, около 7,0, около 9,0, около 11,1 и около 13,8 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма II гидрохлорида соединения 1 имеет характеристические пики XRPD при около 4,4, около 6,6, около 7,0, около 9,0, около 11,1 и около 13,8 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма II гидрохлорида соединения 1 имеет характеристический пик XRPD при около 4,4 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма II

гидрохлорида соединения 1 имеет характеристический пик XRPD при около 6,6 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма II гидрохлорида соединения 1 имеет характеристический пик XRPD при около 7,0 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма II гидрохлорида соединения 1 имеет характеристический пик XRPD при около 9,0 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма II гидрохлорида соединения 1 имеет характеристический пик XRPD при около 11,1 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма II гидрохлорида соединения 1 имеет характеристический пик XRPD при около 13,8 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах осуществления форма II гидрохлорида соединения 1 имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 4,4, около 6,6, около 7,0, около 9,0, около 11,1, около 13,8, около 14,8, около 15,3, около 18,1, около 23,7, около 24,8 и около 25,7 и около 26,2 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма II гидрохлорида соединения 1 имеет по меньшей мере два характеристических пика XRPD, выбранных из около 4,4, около 6,6, около 7,0, около 9,0, около 11,1, около 13,8, около 14,8, около 15,3, около 18,1, около 23,7, около 24,8 и около 25,7 и около 26,2 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма II гидрохлорида соединения 1 имеет по меньшей мере три характеристических пика XRPD, выбранных из около 4,4, около 6,6, около 7,0, около 9,0, около 11,1, около 13,8, около 14,8, около 15,3, около 18,1, около 23,7, около 24,8 и около 25,7 и около 26,2 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма II гидрохлорида соединения 1 имеет по меньшей мере четыре характеристических пика XRPD, выбранных из около 4,4, около 6,6, около 7,0, около 9,0, около 11,1, около 13,8, около 14,8, около 15,3, около 18,1, около 23,7, около 24,8 и около 25,7 и около 26,2 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма II гидрохлорида соединения 1 имеет по меньшей мере пять характеристических пиков XRPD, выбранных из около 4,4, около 6,6, около 7,0, около 9,0, около 11,1, около 13,8, около 14,8, около 15,3, около 18,1, около 23,7, около 24,8 и около 25,7 и около 26,2 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма II гидрохлорида соединения 1 имеет характеристические пики XRPD при около 4,4, около 6,6, около 7,0, около 9,0, около 11,1, около 13,8, около 14,8, около 15,3, около 18,1, около 23,7, около 24,8, около 25,7 и около 26,2 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах осуществления форма II гидрохлорида соединения 1 имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму с характеристическими пиками, как по существу показано на фиг. 21.

В некоторых вариантах осуществления форма II гидрохлорида соединения 1 демонстрирует термограмму ДСК, имеющую эндотермические пики при температурах от

около 137°C до около 230°C. В некоторых вариантах осуществления форма II гидрохлорида соединения 1 демонстрирует термограмму ДСК, имеющую эндотермический пик при температуре около 137°C. В некоторых вариантах осуществления форма II гидрохлорида соединения 1 демонстрирует термограмму ДСК, имеющую эндотермический пик при температуре около 230°C. В некоторых вариантах осуществления форма II гидрохлорида соединения 1 имеет термограмму ДСК, как по существу изображено на фиг. 22. В некоторых вариантах осуществления форма II гидрохлорида соединения 1 имеет термограмму ТГА, как по существу изображено на фиг. 23.

В некоторых вариантах осуществления форма II гидрохлорида соединения 1 имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 4,4, около 6,6, около 7,0, около 9,0, около 11,1 и около 13,8 градусов 2-тета; и форма II гидрохлорида соединения 1 демонстрирует термограмму ДСК, имеющую эндотермические пики при температурах от около 137°C до около 230°C. В некоторых вариантах осуществления форма II гидрохлорида соединения 1 имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 4,4, около 6,6, около 7,0, около 9,0, около 11,1 и около 13,8 градусов 2-тета; и форма II гидрохлорида соединения 1 демонстрирует термограмму ДСК, имеющую эндотермический пик при температурах около 137°C. В некоторых вариантах осуществления форма II гидрохлорида соединения 1 имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 4,4, около 6,6, около 7,0, около 9,0, около 11,1 и около 13,8 градусов 2-тета; и форма II гидрохлорида соединения 1 демонстрирует термограмму ДСК, имеющую эндотермический пик при температурах около 230°C.

В некоторых вариантах осуществления форма II гидрохлорида соединения 1 может быть выделена с чистотой по меньшей мере около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98% или около 99%. В некоторых вариантах осуществления форма II гидрохлорида соединения 1 может быть выделена с чистотой более около 99%.

Соли L-(+)-виннокаменной кислоты

L-(+)-тарtrat соединения 1 может быть получен посредством любого подходящего способа получения соли присоединения L-(+)-виннокаменной кислоты. Например, соединение 1 можно комбинировать с L-(+)-виннокаменной кислотой (например, около 1,0 молярных экв. или более) в растворителе и полученную в результате соль можно выделять посредством фильтрования соли из раствора. В определенных вариантах осуществления соединение 1 комбинируют с около 1-2 молярными эквивалентами L-(+)-

виннокаменной кислоты. В определенных вариантах осуществления соединение 1 комбинируют с около 1-1,5 молярным эквивалентом *L*-(+)-виннокаменной кислоты. В определенных вариантах осуществления соединение 1 комбинируют с около 1,2 молярным эквивалентом *L*-(+)-виннокаменной кислоты. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой полярный растворитель. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой C₁₋₆ алкиловый спирт. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой метанол. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель представляет собой тетрагидрофуран. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой галогенированный растворитель. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой хлорированный растворитель. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой дихлорметан. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой смесь одного или более из тетрагидрофурана, метанола и дихлорметана.

Кристаллическая форма L-(+)-тартрата соединения 1

Также в данном документе представлены способы получения кристаллической формы *L*-(+)-тартрата соединения 1, включающие перекристаллизацию *L*-(+)-тартрата соединения 1 в растворителе для перекристаллизации. В некоторых вариантах осуществления перекристаллизация включает осаждение *L*-(+)-тартрата соединения 1 из смеси *L*-(+)-тартрата соединения 1 и растворителя для перекристаллизации. В некоторых вариантах осуществления растворитель для перекристаллизации представляет собой полярный растворитель. В некоторых вариантах осуществления растворитель для перекристаллизации представляет собой полярный апротонный растворитель. В некоторых вариантах осуществления растворитель для перекристаллизации представляет собой ацетон. В некоторых вариантах осуществления осаждение осуществляют при пониженной температуре. В некоторых вариантах осуществления пониженная температура составляет от около 10°C до около 30°C. В некоторых вариантах осуществления осаждение осуществляют при комнатной температуре.

В некоторых вариантах осуществления *L*-(+)-тартрат соединения 1 имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 11,7, около 13,9, около 15,2, около 21,8 и около 23,8 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления *L*-(+)-тартрат соединения 1 имеет по меньшей мере два характеристических пика XRPD, выбранных из около 11,7, около 13,9, около 15,2, около 21,8 и около 23,8 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления *L*-(+)-тартрат соединения 1 имеет по меньшей мере три характеристических пика XRPD, выбранных из

В некоторых вариантах осуществления *L*-(+)-тарترات соединения 1 имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму с характеристическими пиками, как по существу показано на фиг. 24.

В некоторых вариантах осуществления *L*-(+)-тарترات соединения 1 демонстрирует термограмму ДСК, имеющую эндотермические пики при температурах от около 70°C до около 129°C. В некоторых вариантах осуществления *L*-(+)-тарترات соединения 1 демонстрирует термограмму ДСК, имеющую эндотермический пик при температуре около 70°C. В некоторых вариантах осуществления *L*-(+)-тарترات соединения 1 демонстрирует термограмму ДСК, имеющую эндотермический пик при температуре около 129°C. В некоторых вариантах осуществления *L*-(+)-тарترات соединения 1 имеет термограмму ДСК, по существу изображенную на фиг. 25. В некоторых вариантах осуществления *L*-(+)-тарترات соединения 1 имеет термограмму ТГА, по существу изображенную на фиг. 26.

В некоторых вариантах осуществления *L*-(+)-тарترات соединения 1 имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 11,7, около 13,9, около 15,2, около 21,8 и около 23,8 градусов 2-тета; и *L*-(+)-тарترات 1 соединения 1 демонстрирует термограмму ДСК, имеющую эндотермические пики при температурах от около 70°C до около 129°C. В некоторых вариантах осуществления *L*-(+)-тарترات соединения 1 имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 11,7, около 13,9, около 15,2, около 21,8 и около 23,8 градусов 2-тета; и *L*-(+)-тарترات соединения 1 демонстрирует термограмму ДСК, имеющую эндотермический пик при температурах около 70°C. В некоторых вариантах осуществления *L*-(+)-тарترات соединения 1 имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 11,7, около 13,9, около 15,2, около 21,8 и около 23,8 градусов 2-тета; и *L*-(+)-тарترات соединения 1 демонстрирует термограмму ДСК, имеющую эндотермический пик при температурах около 129°C.

В некоторых вариантах осуществления *L*-(+)-тарترات соединения 1 может быть выделен с чистотой по меньшей мере около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98% или около 99%. В некоторых вариантах осуществления *L*-(+)-тарترات соединения 1 может быть выделен с чистотой более около 99%.

Соли малоновой кислоты

Малонат соединения 1 может быть получен посредством любого подходящего способа получения соли присоединения малоновой кислоты. Например, соединение 1 можно комбинировать с малоновой кислотой (например, около 1,0 молярных экв. или более) в растворителе и полученную в результате соль можно выделять посредством

фильтрования соли из раствора. В определенных вариантах осуществления соединение 1 комбинируют с около 1-2 молярными эквивалентами малоновой кислоты. В определенных вариантах осуществления соединение 1 комбинируют с около 1-1,5 молярным эквивалентом малоновой кислоты. В определенных вариантах осуществления соединение 1 комбинируют с около 1,2 молярным эквивалентом малоновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой полярный растворитель. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой C_{1-6} алкиловый спирт. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой метанол. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель представляет собой тетрагидрофуран. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой смесь тетрагидрофурана и метанола.

Малонат соединения 1 может быть кристаллизован с получением кристаллической твердой формы. В данном документе также представлены способы получения малоната соединения 1, включающие перекристаллизацию малоната соединения 1 в растворителе для перекристаллизации. В некоторых вариантах осуществления перекристаллизация включает осаждение малоната соединения 1 из смеси малоната соединения 1 и растворителя для перекристаллизации. В некоторых вариантах осуществления растворитель для перекристаллизации представляет собой полярный растворитель. В некоторых вариантах осуществления растворитель для перекристаллизации представляет собой полярный апротонный растворитель. В некоторых вариантах осуществления растворитель для перекристаллизации представляет собой ацетон. В некоторых вариантах осуществления осаждение осуществляют при пониженной температуре. В некоторых вариантах осуществления пониженная температура составляет от около $10^{\circ}C$ до около $30^{\circ}C$. В некоторых вариантах осуществления осаждение осуществляют при комнатной температуре.

В некоторых вариантах осуществления малонат соединения 1 имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 4,0, около 9,0, около 13,9, около 17,1, около 17,9, около 18,8 и около 22,7 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления малонат соединения 1 имеет по меньшей мере два характеристических пика XRPD, выбранных из около 4,0, около 9,0, около 13,9, около 17,1, около 17,9, около 18,8 и около 22,7 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления малонат соединения 1 имеет по меньшей мере три характеристических пика XRPD, выбранных из около 4,0, около 9,0, около 13,9, около 17,1, около 17,9, около 18,8 и около 22,7 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления малонат соединения 1 имеет по меньшей мере четыре характеристических пика XRPD, выбранных из около 4,0, около 9,0, около

В некоторых вариантах осуществления малонат соединения 1 имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму с характеристическими пиками, как по существу показано на фиг. 27.

В некоторых вариантах осуществления малонат соединения 1 демонстрирует термограмму ДСК, имеющую эндотермические пики при температурах от около 57°C до около 173°C. В некоторых вариантах осуществления малонат соединения 1 демонстрирует термограмму ДСК, имеющую эндотермический пик при температуре около 57°C. В некоторых вариантах осуществления малонат соединения 1 демонстрирует термограмму ДСК, имеющую эндотермический пик при температуре около 173°C. В некоторых вариантах осуществления малонат соединения 1 имеет термограмму ДСК, по существу изображенную на фиг. 28. В некоторых вариантах осуществления малонат соединения 1 имеет термограмму ТГА, по существу изображенную на фиг. 29.

В некоторых вариантах осуществления малонат соединения 1 имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 4,0, около 9,0, около 13,9, около 17,1, около 17,9, около 18,8 и около 22,7 градусов 2-тета; и малонат соединения 1 демонстрирует термограмму ДСК, имеющую эндотермические пики при температурах от около 57°C до около 173°C. В некоторых вариантах осуществления малонат соединения 1 имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 4,0, около 9,0, около 13,9, около 17,1, около 17,9, около 18,8 и около 22,7 градусов 2-тета; и малонат соединения 1 демонстрирует термограмму ДСК, имеющую эндотермический пик при температурах около 57°C. В некоторых вариантах осуществления малонат соединения 1 имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 4,0, около 9,0, около 13,9, около 17,1, около 17,9, около 18,8 и около 22,7 градусов 2-тета; и малонат соединения 1 демонстрирует термограмму ДСК, имеющую эндотермический пик при температурах около 173°C.

В некоторых вариантах осуществления малонат соединения 1 может быть выделен с чистотой по меньшей мере около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98% или около 99%. В некоторых вариантах осуществления малонат соединения 1 может быть выделен с чистотой более около 99%.

Соли метансульфоновой кислоты

Мезилат соединения 1 может быть получен посредством любого подходящего способа получения соли присоединения метансульфоновой кислоты. Например, соединение 1 можно соединять с метансульфоновой кислотой (например, около 1,0 молярных экв. или более) в растворителе и полученную в результате соль можно выделять посредством фильтрования соли из раствора. В определенных вариантах осуществления

соединение 1 комбинируют с около 1-2 молярными эквивалентами метансульфоновой кислоты. В определенных вариантах осуществления соединение 1 комбинируют с около 1-1,5 молярными эквивалентами метансульфоновой кислоты. В определенных вариантах осуществления соединение 1 комбинируют с около 1,2 молярным эквивалентом метансульфоновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой полярный растворитель. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой C₁₋₆ алкиловый спирт. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой метанол. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель представляет собой тетрагидрофуран. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой смесь тетрагидрофурана и метанола.

Мезилат соединения 1 может быть кристаллизован с получением кристаллической твердой формы. В данном документе также представлены способы получения мезилата соединения 1, включающие перекристаллизацию мезилата соединения 1 в растворителе для перекристаллизации. В некоторых вариантах осуществления перекристаллизация включает осаждение мезилата соединения 1 из смеси мезилата соединения 1 и растворителя для перекристаллизации. В некоторых вариантах осуществления растворитель для перекристаллизации представляет собой полярный растворитель. В некоторых вариантах осуществления растворитель для перекристаллизации представляет собой полярный апротонный растворитель. В некоторых вариантах осуществления растворитель для перекристаллизации представляет собой ацетон. В некоторых вариантах осуществления осаждение осуществляют при пониженной температуре. В некоторых вариантах осуществления пониженная температура составляет от около 10°C до около 30°C. В некоторых вариантах осуществления пониженная температура составляет около комнатной температуры.

В некоторых вариантах осуществления мезилат соединения 1 имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 4,9, около 5,7, около 8,0, около 9,9 и около 22,2 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления мезилат соединения 1 имеет по меньшей мере два характеристических пика XRPD, выбранных из около 4,9, около 5,7, около 8,0, около 9,9 и около 22,2 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления мезилат соединения 1 имеет по меньшей мере три характеристических пика XRPD, выбранных из около 4,9, около 5,7, около 8,0, около 9,9 и около 22,2 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления мезилат соединения 1 имеет по меньшей мере четыре характеристических пика XRPD, выбранных из около 4,9, около 5,7, около 8,0, около 9,9 и около 22,2 градусов 2-тета. В некоторых вариантах

осуществления мезилат соединения 1 имеет по меньшей мере пять характеристических пиков XRPD, выбранных из около 4,9, около 5,7, около 8,0, около 9,9 и около 22,2 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления мезилат соединения 1 имеет характеристические пики XRPD при около 4,9, около 5,7, около 8,0, около 9,9 и около 22,2 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления малонат соединения 1 имеет характеристический пик XRPD при около 4,9 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления малонат соединения 1 имеет характеристический пик XRPD при около 5,7 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления малонат соединения 1 имеет характеристический пик XRPD при около 8,0 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления малонат соединения 1 имеет характеристический пик XRPD при около 9,9 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления малонат соединения 1 имеет характеристический пик XRPD при около 22,2 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах осуществления мезилат соединения 1 имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 4,9, около 5,7, около 8,0, около 9,9, около 11,8, около 19,6, около 20,0, около 20,6 и около 22,2 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления мезилат соединения 1 имеет по меньшей мере два характеристических пика XRPD, выбранных из около 4,9, около 5,7, около 8,0, около 9,9, около 11,8, около 19,6, около 20,0, около 20,6 и около 22,2 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления мезилат соединения 1 имеет по меньшей мере три характеристических пика XRPD, выбранных из около 4,9, около 5,7, около 8,0, около 9,9, около 11,8, около 19,6, около 20,0, около 20,6 и около 22,2 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления мезилат соединения 1 имеет по меньшей мере четыре характеристических пика XRPD, выбранных из около 4,9, около 5,7, около 8,0, около 9,9, около 11,8, около 19,6, около 20,0, около 20,6 и около 22,2 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления мезилат соединения 1 имеет по меньшей мере пять характеристических пиков XRPD, выбранных из около 4,9, около 5,7, около 8,0, около 9,9, около 11,8, около 19,6, около 20,0, около 20,6 и около 22,2 градусов 2-тета. В некоторых вариантах осуществления мезилат соединения 1 имеет характеристические пики XRPD при около 4,9, около 5,7, около 8,0, около 9,9, около 11,8, около 19,6, около 20,0, около 20,6 и около 22,2 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах осуществления мезилат соединения 1 имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму с характеристическими пиками, как по существу показано на фиг. 30.

В некоторых вариантах осуществления мезилат соединения 1 демонстрирует термограмму ДСК, имеющую эндотермические пики при температурах от около 93°C до

около 178°C. В некоторых вариантах осуществления мезилат соединения 1 демонстрирует термограмму ДСК, имеющую эндотермический пик при температуре около 93°C. В некоторых вариантах осуществления мезилат соединения 1 демонстрирует термограмму ДСК, имеющую эндотермический пик при температуре около 178°C. В некоторых вариантах осуществления мезилат соединения 1 имеет термограмму ДСК, по существу изображенную на фиг. 31. В некоторых вариантах осуществления мезилат соединения 1 имеет термограмму ТГА, по существу изображенную на фиг. 32.

В некоторых вариантах осуществления мезилат соединения 1 имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 4,9, около 5,7, около 8,0, около 9,9, и около 22,2 градусов 2-тета; и мезилат соединения 1 демонстрирует термограмму ДСК, имеющую эндотермические пики при температурах от около 93°C до около 178°C. В некоторых вариантах осуществления мезилат соединения 1 имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 4,9, около 5,7, около 8,0, около 9,9 и около 22,2 градусов 2-тета; и мезилат соединения 1 демонстрирует термограмму ДСК, имеющую эндотермический пик при температурах около 93°C. В некоторых вариантах осуществления мезилат соединения 1 имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 4,9, около 5,7, около 8,0, около 9,9 и около 22,2 градусов 2-тета; и мезилат соединения 1 демонстрирует термограмму ДСК, имеющую эндотермический пик при температурах около 178°C.

В некоторых вариантах осуществления мезилат соединения 1 может быть выделен с чистотой по меньшей мере около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98% или около 99%. В некоторых вариантах осуществления мезилат соединения 1 может быть выделен с чистотой более около 99%.

Соли адипиновой кислоты

Адипат соединения 1 может быть получен посредством любого подходящего способа получения соли присоединения адипиновой кислоты. Например, соединение 1 можно соединять с адипиновой кислотой (например, около 1,0 молярных экв. или более) в растворителе и полученную в результате соль можно выделять посредством фильтрования соли из раствора. В определенных вариантах осуществления соединение 1 комбинируют с около 1-2 молярными эквивалентами адипиновой кислоты. В определенных вариантах осуществления соединение 1 комбинируют с около 1-1,5 молярными эквивалентами адипиновой кислоты. В определенных вариантах осуществления соединение 1 комбинируют с около 1,2 молярным эквивалентом адипиновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой полярный растворитель. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой C₁₋₆ алкиловый

спирт. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой метанол.

Соли фумаровой кислоты

Фумарат соединения 1 может быть получен посредством любого подходящего способа получения соли присоединения фумаровой кислоты. Например, соединение 1 можно соединять с фумаровой кислотой (например, около 1,0 молярных экв. или более) в растворителе и полученную в результате соль можно выделять посредством фильтрования соли из раствора. В определенных вариантах осуществления соединение 1 комбинируют с около 1-2 молярными эквивалентами фумаровой кислоты. В определенных вариантах осуществления соединение 1 комбинируют с около 1-1,5 молярными эквивалентами фумаровой кислоты. В определенных вариантах осуществления соединение 1 комбинируют с около 1,2 молярным эквивалентом фумаровой кислоты. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой полярный растворитель. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой C₁₋₆ алкиловый спирт. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой метанол.

Соли малеиновой кислоты

Малеат соединения 1 может быть получен посредством любого подходящего способа получения соли присоединения малеиновой кислоты. Например, соединение 1 можно соединять с малеиновой кислотой (например, около 1,0 молярных экв. или более) в растворителе и полученную в результате соль можно выделять посредством фильтрования соли из раствора. В определенных вариантах осуществления соединение 1 комбинируют с около 1-2 молярными эквивалентами малеиновой кислоты. В определенных вариантах осуществления соединение 1 комбинируют с около 1-1,5 молярными эквивалентами малеиновой кислоты. В определенных вариантах осуществления соединение 1 комбинируют с около 1,2 молярным эквивалентом малеиновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой полярный растворитель. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой C₁₋₆ алкиловый спирт. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой метанол.

Соли яблочной кислоты

Малат соединения 1 может быть получен посредством любого подходящего способа получения соли присоединения яблочной кислоты. Например, соединение 1 можно комбинировать с L-(-)-яблочной кислотой (например, около 1,0 молярного эквивалента или более) в растворителе, и полученную соль можно выделить посредством фильтрации соли из раствора. В определенных вариантах осуществления соединение 1 комбинируют с около 1-2 молярными эквивалентами L-(-)-яблочной кислоты. В определенных вариантах осуществления соединение 1 комбинируют с около 1-1,5

молярным эквивалентом *L*-(-)-яблочной кислоты. В определенных вариантах осуществления соединение 1 комбинируют с около 1,2 молярным эквивалентом *L*-(-)-яблочной кислоты. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой полярный растворитель. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой C_{1-6} алкиловый спирт. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой метанол.

Соли янтарной кислоты

Сукцинат соединения 1 может быть получен посредством любого подходящего способа получения соли присоединения янтарной кислоты. Например, соединение 1 можно соединять с янтарной кислотой (например, около 1,0 молярных экв. или более) в растворителе и полученную в результате соль можно выделять посредством фильтрации соли из раствора. В определенных вариантах осуществления соединение 1 комбинируют с около 1-2 молярными эквивалентами янтарной кислоты. В определенных вариантах осуществления соединение 1 комбинируют с около 1-1,5 молярными эквивалентами янтарной кислоты. В определенных вариантах осуществления соединение 1 комбинируют с около 1,2 молярным эквивалентом янтарной кислоты. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой полярный растворитель. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой C_{1-6} алкиловый спирт. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой метанол.

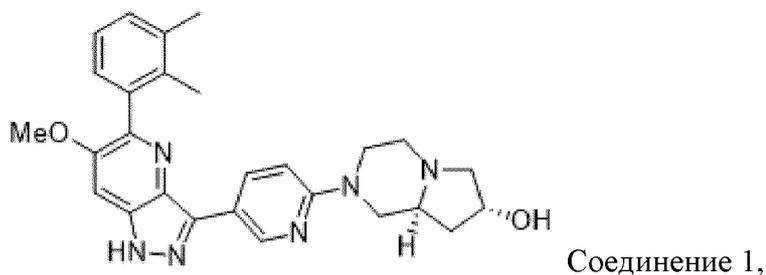
Способы получения соединения 1 или его соли

В данном документе также представлены способы получения соединения 1 или его соли. Способы получения соединения 1 или его соли, представленные в данном документе, имеют определенные преимущества по сравнению со способами, в настоящее время раскрытыми в данной области. Например, способы, описанные в данном документе, демонстрируют хорошую масштабируемость и выход.

Настоящая заявка дополнительно предоставляет способ получения соединения 1, в котором процесс может быть подходящим для масштабирования. Способ получения соединения 1 описан в US 2021/0106588, полное содержание которого включено в данный документ посредством ссылки. По сравнению со способом, описанным в патенте США 2021/0106588, способ, представленный в данном документе, имеет определенные преимущества, делающие его пригодным для масштабирования. Например, способ, предложенный в данном документе, обеспечивает высокие выходы, продукты хорошего качества и не требует очистки посредством колоночной хроматографии. Кроме того, аминокрашительные группы (например, Вос-защитная группа), использованные в синтезе соединения 1, раскрытого в 2021/0106588, были лабильны к описанным условиям

реакции, поскольку можно было наблюдать и выделять снятые защитные аминосоединения. Напротив, трет-бутильная защитная группа настоящего синтеза была стабильной в различных условиях реакции.

В данном документе представлен способ получения соединения 1:



или его соли, включающий:

галогенирование соединения 7, имеющего формулу:

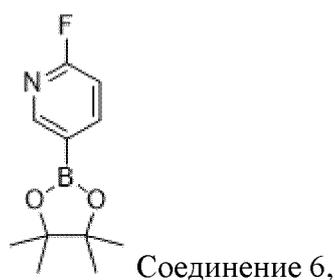


или его соли с использованием Н1, где Н1 представляет собой средство галогенирования, с получением соединения 5:

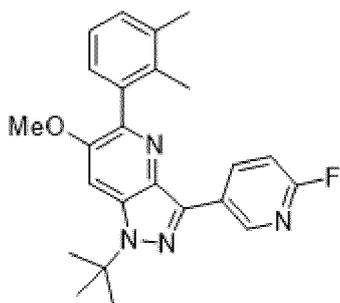


или его соли, где X представляет собой галоген;

сочетание соединения 5 или его соли с соединением 6, имеющим формулу:



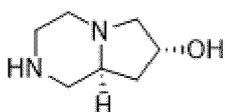
или его солью в присутствии CA1 и B2, где CA1 представляет собой катализатор и B2 представляет собой основание, с получением соединения 3:



Соединение 3,

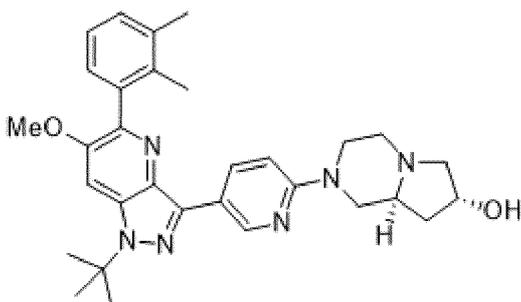
или его соли;

приведение в контакт соединения 3 или его соли с соединением 4, имеющим формулу:



Соединение 4,

или его солью в присутствии В1, где В1 представляет собой основание, с получением соединения 2:



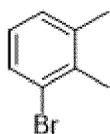
Соединение 2,

или его соли; и

снятие защиты с соединения 2 или его соли, с использованием А1, где А1 представляет собой кислоту, с получением соединения 1 или его соли.

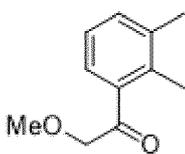
Соединение 7 или его соль могут быть получены посредством способа, включающего:

обработку соединения 10, имеющего формулу:



Соединение 10,

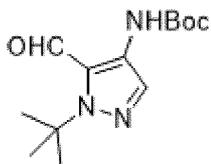
или его соли магнием в присутствии 2-метоксиацетонитрила с получением соединения 8, имеющего формулу:



Соединение 8,

или его соли;

приведение в контакт соединения 8 или его соли с соединением 9, имеющим формулу:

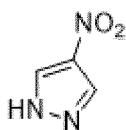


Соединение 9,

или его солью в присутствии А2, где А2 представляет собой кислоту, с получением соединения 7 или его соли.

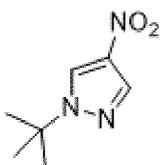
Соединение 9 или его соль могут быть получены посредством способа, включающего:

обработку соединения 13, имеющего формулу:



Соединение 13,

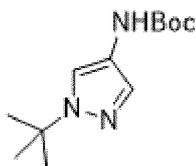
или его соли трет-бутилацетатом в присутствии А3, где А3 представляет собой кислоту, с получением соединения 12, имеющего формулу:



Соединение 12,

или его соли;

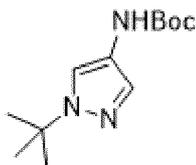
восстановление соединения 12 или его соли в присутствии ди-трет-бутилбикарбоната и СА2, где СА2 представляет собой катализатор, с получением соединения 11, имеющего формулу:



Соединение 11,

или его соли;

реагирование соединения 11, имеющего формулу:



Соединение 11,

или его соли с В3, а затем с N, N-диметилформамидом, где В3 представляет собой основание, с получением соединения 9 или его соли.

В данном документе представлен способ получения соединения 1 или его соли,

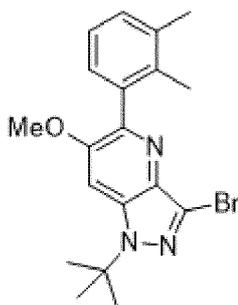
включающий снятие защиты с соединения 2 или его соли с использованием A1, где A1 представляет собой кислоту. В некоторых вариантах осуществления A1 представляет собой неорганическую кислоту. В некоторых вариантах осуществления A1 представляет собой серную кислоту. В некоторых вариантах осуществления снятия защиты осуществляют в присутствии S1, где S1 представляет собой протонный растворитель. В некоторых вариантах осуществления S1 представляет собой воду. В некоторых вариантах осуществления снятия защиты включает применение от около 1 до около 20 молярных эквивалентов A1 относительно соединения 2. В некоторых вариантах осуществления снятия защиты включает применение от около 10 до около 15 молярных эквивалентов A1 относительно соединения 2. В некоторых вариантах осуществления снятия защиты включает применение около 12 молярных эквивалентов A1 относительно соединения 2. В некоторых вариантах осуществления снятия защиты осуществляют при температуре от около 90°C до около 120°C.

Соединение 2 или его соль могут быть получены посредством способа, включающего приведение в контакт соединения 3 или его соли с соединением 4 или его солью в присутствии B1, где B1 представляет собой основание. В некоторых вариантах осуществления присутствует от около 1 до около 5 молярных эквивалентов соединения 4 относительно соединения 3. В некоторых вариантах осуществления присутствует от около 1 до около 2 молярных эквивалентов соединения 4 относительно соединения 3. В некоторых вариантах осуществления присутствует около 1,1 молярных эквивалентов соединения 4 относительно соединения 3. В некоторых вариантах осуществления B1 представляет собой литийорганическое основание. В некоторых вариантах осуществления B1 представляет собой n-бутиллитий. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает обработку соединения 4 с использованием B1 перед приведением в контакт соединения 3 с соединением 4. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт осуществляют в присутствии S2, где S2 представляет собой полярный апротонный растворитель. В некоторых вариантах осуществления S2 представляет собой тетрагидрофуран. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт включает применение от около 1 до около 10 молярных эквивалентов B1 относительно соединения 3. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт включает применение от около 1 до около 5 молярных эквивалентов B1 относительно соединения 3. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт включает применение около 4,0 молярных эквивалентов B1 относительно соединения 3. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт осуществляют при температуре от около 10°C до около 40°C. В

некоторых вариантах осуществления приведение в контакт проводят при комнатной температуре.

Соединение 3 или его соль могут быть получены посредством способа, включающего сочетание соединения 5 или его соли с соединением 6 или его солью в присутствии CA1 и B2, где CA1 представляет собой катализатор и B2 представляет собой основание. В некоторых вариантах осуществления сочетание соединений 5 и 6 включает от около 1 до около 5 молярных эквивалентов соединения 6 относительно соединения 5. В некоторых вариантах осуществления сочетание соединений 5 и 6 включает применение от около 1 до около 2 молярных эквивалентов соединения 6 относительно соединения 5. В некоторых вариантах осуществления сочетание соединений 5 и 6 включает применение около 1,1 молярных эквивалентов соединения 6 относительно соединения 5. В некоторых вариантах осуществления CA1 представляет собой палладиевый катализатор. В некоторых вариантах осуществления CA1 представляет собой бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладий (II) (Pd-132). В некоторых вариантах осуществления присутствует от около 0,0001 до около 0,01 молярных эквивалентов CA1 относительно соединения 5. В некоторых вариантах осуществления присутствует от около 0,001 молярных эквивалентов CA1 относительно соединения 5. В некоторых вариантах осуществления B2 представляет собой неорганическое основание. В некоторых вариантах осуществления B2 представляет собой фосфатное основание. В некоторых вариантах осуществления B2 представляет собой трехосновный моногидрат фосфата калия. В некоторых вариантах осуществления сочетание осуществляют в присутствии S3, где S3 представляет собой смесь полярного апротонного растворителя и протонного растворителя. В некоторых вариантах осуществления S3 представляет собой смесь тетрагидрофурана и воды. В некоторых вариантах осуществления сочетание соединений 5 и 6 включает применение от около 1 до около 10 молярных эквивалентов B2 относительно соединения 5. В некоторых вариантах осуществления сочетание соединений 5 и 6 включает применение от около 1 до около 5 молярных эквивалентов B2 относительно соединения 5. В некоторых вариантах осуществления сочетание соединений 5 и 6 включает применение около 2,5 молярных эквивалентов B2 относительно соединения 5. В некоторых вариантах осуществления сочетание соединений 5 и 6 осуществляют при температуре от около 20°C до около 100°C. В некоторых вариантах осуществления сочетание соединений 5 и 6 осуществляют при температуре от около 56°C до около 76°C.

В некоторых вариантах осуществления X представляет собой Br. В некоторых вариантах осуществления соединение 5 имеет структуру соединения 5a:



Соединение 5 или его соль могут быть получены посредством способа, включающего галогенирование соединения 7 или его соли с помощью Н1, где Н1 представляет собой средство галогенирования. В некоторых вариантах осуществления Н1 представляет собой бромлирующий реагент. В некоторых вариантах осуществления Н1 представляет собой N-бромсукцинимид. В некоторых вариантах осуществления галогенирование осуществляют в присутствии S4, где S4 представляет собой полярный апротонный растворитель. В некоторых вариантах осуществления S4 представляет собой ацетонитрил. В некоторых вариантах осуществления галогенирование включает применение от около 1 до около 10 молярных эквивалентов Н1 относительно соединения 7. В некоторых вариантах осуществления галогенирование включает применение от около 1 до около 2 молярных эквивалентов Н1 относительно соединения 7. В некоторых вариантах осуществления галогенирование включает применение около 1 молярного эквивалента Н1 относительно соединения 7. В некоторых вариантах осуществления галогенирование осуществляют при температуре от около 40°C до около 70°C. В некоторых вариантах осуществления галогенирование осуществляют при температуре около 55°C.

Соединение 7 или его соль могут быть получены посредством способа, включающего приведение в контакт соединения 8 или его соли с соединением 9 или его солью в присутствии А2, где А2 представляет собой кислоту. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт соединения 8 и соединения 9 включает от около 0,1 до около 10 молярных эквивалентов соединения 9 относительно соединения 8. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт соединения 8 и соединения 9 включает применение от около 0,2 до около 5 молярных эквивалентов соединения 9 относительно соединения 8. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт соединения 8 и соединения 9 включает применение около 1 молярного эквивалента соединения 9 относительно соединения 8. В некоторых вариантах осуществления А2 представляет собой сульфоновую кислоту. В некоторых вариантах осуществления А2 представляет собой метансульфоновую кислоту. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт соединения 8 и соединения 9 осуществляют в присутствии S5, где

S5 представляет собой протонный растворитель. В некоторых вариантах осуществления S5 представляет собой этанол. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт соединения 8 и соединения 9 включает применение от около 1 до около 10 молярных эквивалентов A2 относительно соединения 8. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт соединения 8 и соединения 9 включает применение от около 1 до около 2 молярных эквивалентов A2 относительно соединения 8. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт соединения 8 и соединения 9 включает применение около 1,2 молярных эквивалентов A2 относительно соединения 8. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт соединения 8 и соединения 9 осуществляют при температуре от около 55°C до около 75°C. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт соединения 8 и соединения 9 осуществляют при температуре около 65°C.

Соединение 8 или его соль могут быть получены посредством способа, включающего обработку соединения 10 или его соли магнием в присутствии 2-метоксиацетонитрила. В некоторых вариантах осуществления обработку соединения 10 магнием осуществляют в присутствии йода. В некоторых вариантах осуществления обработку соединения 10 магнием осуществляют в присутствии S6, где S6 представляет собой полярный апротонный растворитель. В некоторых вариантах осуществления S6 представляет собой тетрагидрофуран. В некоторых вариантах осуществления обработка соединения 10 магнием включает применение от около 1 до около 10 молярных эквивалентов магния относительно соединения 10. В некоторых вариантах осуществления обработка соединения 10 магнием включает применение от около 1 до около 5 молярных эквивалентов магния относительно соединения 10. В некоторых вариантах осуществления обработка соединения 10 магнием включает применение около 1,1 молярных эквивалентов магния относительно соединения 10. В некоторых вариантах осуществления обработка соединения 10 магнием включает применение от около 0,0001 до около 0,01 молярных эквивалентов йода относительно соединения 10. В некоторых вариантах осуществления обработка соединения 10 магнием включает применение около 0,0012 молярных эквивалентов йода относительно соединения 10. В некоторых вариантах осуществления обработка соединения 10 и 2-метоксиацетонитрила дополнительно осуществляют в присутствии S7, где S7 представляет собой полярный апротонный растворитель. В некоторых вариантах осуществления S7 представляет собой тетрагидрофуран. В некоторых вариантах осуществления обработку соединения 10 магнием осуществляют при температуре от около 55°C до около 75°C. В некоторых вариантах осуществления обработку соединения 10 магнием осуществляют при

температуре около 65°C. В некоторых вариантах осуществления обработка соединения 10 и 2-метоксиацетонитрила включает применение от около 1 до около 10 молярных эквивалентов 2-метоксиацетонитрила относительно соединения 10. В некоторых вариантах осуществления обработка соединения 10 и 2-метоксиацетонитрила включает применение от около 1 до около 5 молярных эквивалентов 2-метоксиацетонитрила относительно соединения 10. В некоторых вариантах осуществления обработка соединения 10 и 2-метоксиацетонитрила включает применение около 1 молярного эквивалента 2-метоксиацетонитрила относительно соединения 10. В некоторых вариантах осуществления обработку соединения 10 и 2-метоксиацетонитрила осуществляют при температуре от около 20°C до около 30°C.

Соединение 9 или его соль могут быть получены посредством способа, включающего реагирование соединения 11 или его соли с использованием В3, а затем N,N-диметилформамида, где В3 представляет собой основание. В некоторых вариантах осуществления В3 представляет собой литийорганическое основание. В некоторых вариантах осуществления В3 представляет собой n-бутиллитий. В некоторых вариантах осуществления реагирование соединения 11 с В3 и N,N-диметилформамидом осуществляют в присутствии S8, где S8 представляет собой полярный апротонный растворитель. В некоторых вариантах осуществления S8 представляет собой тетрагидрофуран. В некоторых вариантах осуществления реагирование соединения 11 с В3 включает применение от около 1 до около 10 молярных эквивалентов В3 относительно соединения 11. В некоторых вариантах осуществления реагирование соединения 11 с В3 включает применение от около 1 до около 5 молярных эквивалентов В3 относительно соединения 11. В некоторых вариантах осуществления реагирование соединения 11 с В3 включает применение около 2,2 молярных эквивалентов В3 относительно соединения 11. В некоторых вариантах осуществления реагирование соединения 11 с N,N-диметилформамидом включает применение от около 1 до около 10 молярных эквивалентов N,N-диметилформамида относительно соединения 11. В некоторых вариантах осуществления реагирование соединения 11 с N,N-диметилформамидом включает применение от около 1 до около 5 молярных эквивалентов N,N-диметилформамида относительно соединения 11. В некоторых вариантах осуществления реагирование соединения 11 с N,N-диметилформамидом включает применение около 1,3 молярных эквивалентов N,N-диметилформамида относительно соединения 11. В некоторых вариантах осуществления обработку соединения 11 с использованием В3 осуществляют при температуре от около 65°C до около 85°C. В некоторых вариантах осуществления обработку соединения 11 с использованием В3 осуществляют при

температуре около 76°C. В некоторых вариантах осуществления реагирование соединения 11 с N,N-диметилформамидом осуществляют при температуре от около 65°C до около 85°C. В некоторых вариантах осуществления реагирование соединения 11 с N,N-диметилформамидом осуществляют при температуре около 76°C.

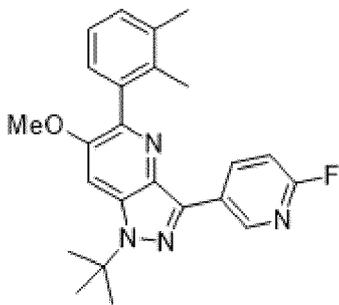
Соединение 11 или его соль могут быть получены посредством способа, включающего восстановление соединения 12 или его соли в присутствии ди-трет-бутилбикарбоната и CA2, где CA2 представляет собой катализатор. В некоторых вариантах осуществления восстановление соединения 12 осуществляют в атмосфере водорода. В некоторых вариантах осуществления восстановления соединения 12 осуществляют в газообразном водороде с давлением от около 30 до около 50 фунтов на квадратный дюйм. В некоторых вариантах осуществления восстановления соединения 12 осуществляют в газообразном водороде с давлением около 40 фунтов на квадратный дюйм. В некоторых вариантах осуществления CA2 представляет собой катализатор гидрирования. В некоторых вариантах осуществления CA2 представляет собой 10% палладий на угле. В некоторых вариантах осуществления восстановления соединения 12 осуществляют в присутствии S9, где S9 представляет собой протонный растворитель. В некоторых вариантах осуществления S9 представляет собой метанол. В некоторых вариантах осуществления восстановления соединения 12 в присутствии ди-трет-бутилбикарбоната включает применение от около 1 до около 10 молярных эквивалентов ди-трет-бутилбикарбоната относительно соединения 12. В некоторых вариантах осуществления восстановления соединения 12 в присутствии ди-трет-бутилбикарбоната включает применение от около 1 до около 5 молярных эквивалентов ди-трет-бутилбикарбоната относительно соединения 12. В некоторых вариантах осуществления восстановления соединения 12 в присутствии ди-трет-бутилбикарбоната включает применение около 1,1 молярных эквивалентов ди-трет-бутилбикарбоната относительно соединения 12. В некоторых вариантах осуществления восстановления соединения 12 в присутствии ди-трет-бутилбикарбоната осуществляют при температуре от около 10°C до около 40°C. В некоторых вариантах осуществления восстановления соединения 12 в присутствии ди-трет-бутилбикарбоната осуществляют при комнатной температуре.

Соединение 12 или его соль могут быть получены посредством способа, включающего обработку соединения 13 или его соли с трет-бутилацетатом в присутствии A3, где A3 представляет собой кислоту. В некоторых вариантах осуществления A3 представляет собой неорганическую кислоту. В некоторых вариантах осуществления A3 представляет собой серную кислоту. В некоторых вариантах осуществления обработки соединения 13 осуществляют в присутствии S10, где S10 представляет собой полярный

апротонный растворитель. В некоторых вариантах осуществления S10 представляет собой 1,4-диоксан. В некоторых вариантах осуществления обработка соединения 13 включает применение от около 1 до около 10 молярных эквивалентов трет-бутилацетата относительно соединения 13. В некоторых вариантах осуществления обработка соединения 13 включает применение от около 1 до около 5 молярных эквивалентов трет-бутилацетата относительно соединения 13. В некоторых вариантах осуществления обработка соединения 13 включает применение около 3 молярных эквивалентов трет-бутилацетата относительно соединения 13. В некоторых вариантах осуществления обработка соединения 13 включает применение от около 1 до около 10 молярных эквивалентов A3 относительно соединения 13. В некоторых вариантах осуществления обработка соединения 13 включает применение от около 1 до около 5 молярных эквивалентов A3 относительно соединения 13. В некоторых вариантах осуществления обработка соединения 13 включает применение около 1,4 молярных эквивалентов A3 относительно соединения 12. В некоторых вариантах осуществления обработку соединения 13 осуществляют при температуре от около 50°C до около 70°C. В некоторых вариантах осуществления обработку соединения 13 осуществляют при температуре около 60°C.

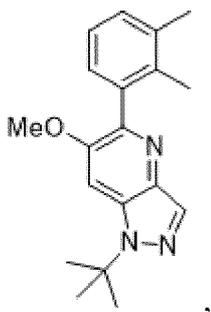
Промежуточные соединения

В данном документе представлено соединение, имеющее формулу:



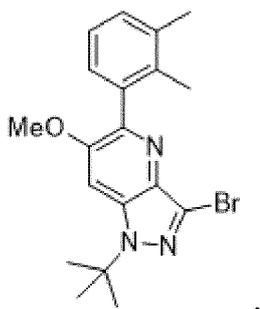
или его соль.

В данном документе представлено соединение, имеющее формулу:



или его соль.

В данном документе представлено соединение, имеющее формулу:



или его соль.

Следует понимать, что некоторые признаки изобретения, которые в целях ясности описаны в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть представлены в комбинации в одном варианте осуществления (хотя подразумевается, что варианты осуществления можно комбинировать, как если бы они были записаны в многократно зависимой форме). И наоборот, различные признаки настоящего изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут быть предоставлены по отдельности или в любой подходящей комбинации.

В контексте данного документа термин «реагирование», «приведение в контакт» или «обработка» при описании определенного процесса используется, как известно в данной области, и обычно относится к объединению химических реагентов таким образом, чтобы обеспечить возможность их взаимодействия на молекулярном уровне для достижения химического или физического превращения. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию включает два реагента, при этом один или несколько эквивалентов второго реагента используются по отношению к первому реагенту. Стадии реакции описанных в данном документе способов можно проводить в течение времени и в условиях, подходящих для получения идентифицированного продукта.

В контексте данного документа термины «защита» и «снятие защиты» в химической реакции относятся к включению химической группы в процесс, и такая группа удаляется на более поздней стадии процесса. Термин получение соединения 1 и его солей может включать защиту и снятие защиты различных химических групп. Необходимость введения защитной группы и снятия защитной группы, а также выбор подходящих защитных групп может быть легко определена специалистом в данной области. Химия защитных групп описана, *например*, в Kocienski, *Protecting Groups*, (Thieme, 2007); Robertson, *Protecting Group Chemistry*, (Oxford University Press, 2000); Smith *et al.*, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6th Ed. (Wiley, 2007); Petursson *et al.*, «Protecting Groups in Carbohydrate Chemistry,» *J. Chem. Educ.*, 1997, 74(11), 1297; и Wuts *et al.*, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th Ed., (Wiley, 2006). Примеры защитных групп включают аминозащитные группы. В контексте

данного документа «аминозащитная группа» относится к любой защитной группе для защиты аминов. Примеры аминозащитных групп включают без ограничения фенилсульфонил, бензилоксикарбонил (Cbz), 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил (Troc), 2-(триметилсилил)этоксикарбонил (Teoc), 2-(4-трифторметилфенилсульфонил)этоксикарбонил (Tsc), т-бутоксикарбонил (BOC), 1-адамантилоксикарбонил (Adoc), 2-адамантилкарбонил (2-Adoc), 2,4-диметилпент-3-илоксикарбонил (Doc), циклогексилоксикарбонил (Hoc), 1,1-диметил-2,2,2-трихлорэтоксикарбонил (TcBOC), винил, 2-хлорэтил, 2-фенилсульфонилэтил, аллил, бензил, 2-нитробензил, 4-нитробензил, дифенил-4-пиридилметил, N',N'-диметилгидразинил, метоксиметил, т-бутоксиметил (Bum), бензилоксиметил (BOM) или 2-тетрагидропиранил (THP), три(C₁₋₄ алкил)силил (например, три(изопропил)силил), 1,1-диэтоксиметил или N-пивалоилоксиметил (POM). Еще одним примером аминозащитной группы является трет-бутиловая группа.

Термин «неорганическое основание» относится к основанию, которое образовано из неорганического соединения и может принимать ионы водорода с образованием ионов сопряженной к основанию кислоты в водном растворе. Неорганическое основание может представлять собой сильное основание или слабое основание. Примеры неорганических оснований включают без ограничения перхлорат калия, трехосновный моногидрат фосфата калия и т.п.

Термин «литийорганическое основание» относится к металлоорганическим соединениям, которые содержат углерод-литиевые связи. Примеры литийорганического основания включают трет-бутиллитий, н-бутиллитий, втор-бутиллитий и т.п.

Термин «фосфатное основание» относится к фосфатному аниону, который является основным. Примеры фосфатного основания включают трехосновный моногидрат фосфата калия, двухосновный моногидрат фосфата калия и т.п.

Термин «неорганическая кислота» относится к кислоте, которая образована из неорганического соединения и может образовывать ионы водорода и ионы конъюгированного с кислотой основания в водном растворе. Неорганические кислоты могут представлять собой сильную кислоту или слабую кислоту. Примеры неорганических кислот включают без ограничения хлористоводородную кислоту, перхлорную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, борную кислоту, фосфорную кислоту и т.п.

Термин «сульфоновая кислота» относится к кислоте с сульфогруппой, или группой, имеющей общую формулу R-S(O)₂-OH, где R представляет собой алкильную или арильную группу. Примеры сульфоновых кислот включают серную кислоту,

метансульфоновую кислоту, *n*-толуолсульфоновую кислоту и т.п.

В некоторых вариантах осуществления антирастворитель, описанный в данном документе, относится к растворителю, в котором соединение 1 или его соли являются менее растворимыми относительно другого растворителя или смеси растворителей в растворе. Например, антирастворитель может включать без ограничения бензол, циклогексан, пентан, гексан, гептан (например, *n*-гептан), толуол, циклогептан, метилциклогексан, гептан, этилбензол, *m*-, *o*- или *p*-ксилол, октан, индан, нонан или нафталин.

Реакции способов, описанных в данном документе, могут быть проведены в подходящих растворителях, которые могут быть легко выбраны специалистом в области органического синтеза. Подходящие растворители могут практически не реагировать с исходными материалами (реагентами), промежуточными соединениями или продуктами при температурах, при которых проводятся реакции, например, температурах, которые могут находиться в диапазоне от температуры замерзания растворителя до температуры кипения растворителя. Указанная реакция может быть проведена в одном растворителе или в смеси более чем одного растворителя. В зависимости от конкретной стадии реакции можно выбрать подходящие растворители для конкретной стадии реакции. В некоторых вариантах осуществления реакции можно проводить в отсутствие растворителя, например, когда по меньшей мере один из реагентов представляет собой жидкость или газ.

Подходящие растворители могут включать галогенированные растворители, такие как четыреххлористый углерод, бромдихлорметан, дибромхлорметан, бромформ, хлороформ, бромхлорметан, дибромметан, бутилхлорид, дихлорметан (метилхлорид), тетрахлорэтилен, трихлорэтилен, 1,1,1-трихлорэтан, 1,1,2-трихлорэтан, 1,1-дихлорэтан, 2-хлорпропан, α,α,α -трифтортолуол, 1,2-дихлорэтан, 1,2-дибромэтан, гексафторбензол, 1,2,4-трихлорбензол, 1,2-дихлорбензол, хлорбензол, фторбензол, их смеси и т.п.

Подходящие эфирные растворители включают: диметоксиметан, тетрагидрофуран, 1,3-диоксан, 1,4-диоксан, фуран, тетрагидрофуран (ТГФ), диэтиловый эфир, диметиловый эфир этиленгликоля, диэтиловый эфир этиленгликоля, диметиловый эфир диэтиленгликоля (диглим), диэтиловый эфир диэтиленгликоля, диметиловый эфир триэтиленгликоля, анизол, *трет*-бутилметиловый эфир, их смеси и т.п.

Подходящие полярные протонные растворители могут включать в качестве примера и без ограничения воду, метанол, этанол, 2-нитроэтанол, 2-фторэтанол, 2,2,2-трифторэтанол, этиленгликоль, 1-пропанол, 2-пропанол, 2-метоксиэтанол, 1-бутанол, 2-бутанол, *изобутиловый* спирт, *трет*-бутиловый спирт, 2-этоксиэтанол, диэтиленгликоль,

1-, 2- или 3-пентанол, неопентиловый спирт, *трет*-пентиловый спирт, монометиловый эфир диэтиленгликоля, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля, циклогексанол, бензиловый спирт, фенол или глицерин. Полярный протонный растворитель может представлять собой спирт, такой как метанол, этанол, 1-пропанол, 2-пропанол и т.п.

Подходящие апротонные растворители в качестве примера и без ограничения могут включать 2-бутанон, ацетонитрил, дихлорметан, N,N-диметилформамид (DMF), N,N-диметилацетамид (DMA), 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагидро-2(1H)-пиримидинон (DMPU), 1,3-диметил-2-имидазолидинон (DMI), N-метилпирролидинон (NMP), формамид, N-метилацетамид, N-метилформамид, ацетонитрил, диметилсульфоксид, пропионитрил, этилформиат, метилацетат, гексахлорацетон, ацетон, этилметилкетон, этилацетат, сульфолан, N,N-диметилпропионамид, тетраметилмочевину, нитрометан, нитробензол, гексаметилфосфорамид и т.п.

Подходящие углеводородные растворители включают бензол, циклогексан, пентан, гексан, толуол, циклогептан, метилциклогексан, гептан, этилбензол, м-, о- или п-ксилол, октан, индан, нонан или нафтаген.

Термин «восстанавливающее средство» в контексте данного документа относится к соединению, которое отдает электрон другому соединению в окислительно-восстановительной реакции. Восстановитель будет окисляться после потери электронов. Примеры восстановителей включают без ограничения боргидрид, триацетоксиборгидрид, боргидрид натрия, литийалюминийгидрид, водород на палладии, палладий на угле и т.п.

Термин «галогенирующее средство» в контексте данного документа относится к соединению, которое переносит один или более атомов галогена в соединение, с которым оно вступает в реакцию. Примеры галогенирующих средств включают без ограничения трихлорметансульфонилхлорид, трет-бутилгипохлорит, N-хлорсукцинимид, N-хлорфталимид, N-бромсукцинимид, N-бромфталимид, трехбромистый фосфор, N-йодсукцинимид, N-йодфталимид и т.п.

Термин «бромирующий реагент» в контексте данного документа относится к соединению, которое переносит один или более атомов брома в соединение, с которым оно вступает в реакцию. Примеры бромирующих реагентов включают без ограничения N-бромсукцинимид, N-бромфталимид, трехбромистый фосфор и т.п.

Термин «катализатор гидрирования» относится к катализатору, подходящему для катализа реакции между молекулярным водородом и другим соединением или элементом (например, реакции гидрирования). Примеры катализаторов гидрирования включают без ограничения иридий, никель, палладий, платину, родий, рутений и т.п.

Реакции способов, описанных в данном документе, можно проводить на воздухе

или в инертной атмосфере. Как правило, реакционные смеси, содержащие реагенты или продукты, которые в значительной степени реагируют с воздухом, могут быть проведены с использованием чувствительных к воздуху способов синтеза, которые хорошо известны специалистам в данной области техники.

Описанные в данном документе процессы можно контролировать любым подходящим способом, известным в данной области. Например, образование продукта можно контролировать спектроскопическими способами, такими как спектроскопия ядерного магнитного резонанса (например, ^1H или ^{13}C), инфракрасная спектроскопия, спектрофотометрия (например, УФ-видимая) или масс-спектрометрия; или хроматографией, такой как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) или тонкослойная хроматография. Соединения, полученные в результате реакций, можно очищать любым подходящим способом, известным в данной области. Например, хроматографией (среднее давление) на подходящем адсорбенте (например, силикагель, оксид алюминия и т.п.), ВЭЖХ или препаративной тонкослойной хроматографией; дистилляцией; сублимацией, растиранием или перекристаллизацией. Чистота соединений, как правило, определяется физическими способами, такими как измерение точки плавления (в случае твердого вещества), получение спектра ЯМР или выполнение разделения с помощью ВЭЖХ. Если температура плавления снижается, если уменьшаются нежелательные сигналы в спектре ЯМР или если удаляются посторонние пики на кривой ВЭЖХ, можно сказать, что соединение очищено. В некоторых вариантах осуществления соединения в значительной степени очищены.

В контексте данного документа выражения «температура окружающей среды» и «комнатная температура» являются общепринятыми в данной области техники и обычно означают температуру, например, температуру реакции, которая соответствует температуре помещения, в котором проводится реакция. например, температуре от около 20°C до около 30°C.

Способы применения

Соединения по настоящему изобретению и их соли и твердые формы могут ингибировать активность фермента FGFR. Например, соединения по настоящему изобретению и их соли и твердые формы можно использовать для ингибирования активности фермента FGFR в клетке или у индивидуума или пациента, нуждающегося в ингибировании фермента, путем введения ингибирующего количества одного или более соединений по настоящему изобретению, а также его солей и твердых форм в клетку, индивидууму или пациенту. Соединения по настоящему изобретению и их соли и твердые формы можно использовать для ингибирования активности фермента FGFR3 в клетке или

у индивидуума или пациента, нуждающегося в ингибировании фермента, посредством введения ингибирующего количества одного или более соединений по настоящему изобретению в клетку, индивидууму или пациенту. Соединения по настоящему изобретению и их соли и твердые формы можно использовать для ингибирования активности фермента FGFR2 в клетке или у индивидуума или пациента, нуждающегося в ингибировании фермента, посредством введения ингибирующего количества одного или более соединений по настоящему изобретению, а также его солей и твердых форм в клетку, индивидууму или пациенту. Соединения по настоящему изобретению, а также их соли и твердые формы, можно использовать для ингибирования активности фермента FGFR3 и FGFR2 в клетке или у индивидуума или пациента, нуждающихся в ингибировании фермента, посредством введения ингибирующего количества соединения по настоящему изобретению или его соли или твердой формы в клетку, индивидууму или пациенту.

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению и их соли и твердые формы имеют селективную ингибирующую активность относительно фермента FGFR3 по отношению к FGFR1. В некоторых вариантах осуществления селективность соединений по настоящему изобретению и их солей и твердых форм для FGFR3 по отношению к FGFR1 является от 10-кратной до 25-кратной, или от 25-кратной до 50-кратной. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению и их соли и твердые формы имеют селективную ингибирующую активность относительно фермента FGFR3 по отношению к FGFR4. Селективность соединений по настоящему изобретению и их солей и твердых форм для FGFR3 по отношению к FGFR4 является от 10-кратной до 25-кратной, или от 25-кратной до 50-кратной, или от 50-кратной до 100-кратной. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению и их соли и твердые формы имеют селективную ингибирующую активность относительно фермента FGFR3 по отношению к FGFR2. В некоторых вариантах осуществления селективность соединений по настоящему изобретению и их солей и твердых форм для FGFR3 по отношению к FGFR2 является от 1,5-кратной до 2-кратной, или от 2-кратной до 3-кратной.

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению и их соли и твердые формы имеют селективную ингибирующую активность относительно фермента FGFR3 по отношению к FGFR1. Не привязываясь к конкретной теории, полагают, что FGFR1 связан с определенными побочными эффектами, такими как гипофосфатемия, вызванная FGFR1. Соединения по настоящему изобретению и их соли и твердые формы могут иметь преимущество перед неселективными ингибиторами FGFR

(например, соединения и их соли и твердые формы, которые имеют ингибирующую активность, например, как против FGFR1, так и FGFR3), поскольку соединения по настоящему изобретению и их соли и твердые формы имеют потенциал для небольших побочных эффектов гипофосфатемии, вызванных FGFR1, или их отсутствия, и потенциально допускают более высокую максимальную дозу, избегая при этом побочных эффектов, связанных с FGFR1.

В качестве ингибиторов FGFR соединения по настоящему изобретению и их соли и твердые формы подходят для лечения различных заболеваний, связанных с патологической экспрессией или активностью фермента FGFR или лигандов FGFR. Соединения и их соли и твердые формы, которые ингибируют FGFR, будут пригодны для обеспечения средств предупреждения роста или индуцирования апоптоза в опухолях, в частности, посредством ингибирования ангиогенеза. Таким образом, ожидается, что соединения по настоящему изобретению, а также их соли и твердые формы, окажутся полезными для лечения или предупреждения пролиферативных расстройств, таких как виды рака. В частности, опухоли с активирующими мутантными формами рецепторных тирозинкиназ или с повышенной экспрессией рецепторных тирозинкиназ могут быть особенно чувствительны к ингибиторам.

В определенных вариантах осуществления в настоящем раскрытии представлен способ лечения опосредованного FGFR расстройства у пациента, нуждающегося в этом, включающий стадию введения указанному пациенту соединения или его соли или твердой формы, в соответствии с настоящим изобретением, или их фармацевтически приемлемой композиции.

В некоторых вариантах осуществления заболевания и показания, которые поддаются лечению с помощью соединений по настоящему раскрытию или их солей или твердых форм, включают без ограничения гематологические виды рака, саркомы, виды рака легкого, виды рака желудочно-кишечного тракта, виды рака мочеполовой системы, виды рака печени, виды рака костей, виды рака нервной системы, виды гинекологического рака и виды рака кожи.

В некоторых вариантах осуществления виды рака, которые поддаются лечению с использованием соединений по настоящему изобретению и их солей и твердых форм, выбраны из аденокарциномы, рака мочевого пузыря, рака молочной железы, рака шейки матки, холангиокарциномы, колоректального рака, рака эндометрия, рака пищевода, рака желчного пузыря, рака желудка, глиомы, рака головы и шеи, гепатоцеллюлярного рака, рака почки, рака печени, рака легких, меланомы, рака яичников, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, рабдомиосаркомы, рака кожи, рака щитовидной

железы, лейкоза, множественной миеломы, хронической лимфоцитарной лимфомы, Т-клеточного лейкоза взрослых, В-клеточной лимфомы, острого миелогенного лейкоза, лимфомы Ходжкина или неходжкинской лимфомы, макроглобулинемии Вальденстрема, волосатоклеточной лимфомы и лимфомы Беркетта.

В некоторых вариантах осуществления виды рака, которые поддаются лечению с использованием соединений по настоящему изобретению и их солей и твердых форм, выбраны из гепатоцеллюлярного рака, рака мочевого пузыря, рака молочной железы, рака шейки матки, колоректального рака, рака эндометрия, рака желудка, рака головы и шеи, рака почки, рака печени, рака легких, рака яичников, рака предстательной железы, рака пищевода, рака желчного пузыря, рака поджелудочной железы, рака щитовидной железы, рака кожи, лейкоза, множественной миеломы, хронической лимфоцитарной лимфомы, Т-клеточного лейкоза взрослых, В-клеточной лимфомы, острого миелогенного лейкоза, лимфомы Ходжкина или неходжкинской лимфомы, макроглобулинемии Вальденстрема, волосатоклеточной лимфомы, лимфомы Беркетта, глиобластомы, меланомы и рабдосаркомы.

В некоторых вариантах осуществления указанный рак выбран из аденокарциномы, рака мочевого пузыря, рака молочной железы, рака шейки матки, холангиокарциномы, рака эндометрия, рака желудка, глиомы, рака головы и шеи, рака легких, рака яичников, лейкоза и множественной миеломы.

В некоторых вариантах осуществления виды рака, подлежащие лечению соединениями по настоящему раскрытию и его солями и твердыми формами, выбраны из гепатоцеллюлярного рака, рака молочной железы, рака мочевого пузыря, колоректального рака, меланомы, мезотелиомы, рака легкого, рака предстательной железы, рака поджелудочной железы, рака яичка, рака щитовидной железы, плоскоклеточного рака, глиобластомы, нейробластомы, рака матки и рабдосаркомы.

Рак, характеризующийся изменением FGFR2 и/или FGFR3, включает виды рака мочевого пузыря (мутация или слияние FGFR3), холангиокарциному (слияние FGFR2) и рак желудка (амплификация FGFR2).

Соединения по настоящему изобретению и их соли и твердые формы можно применять для лечения больных раком с изменениями FGFR2/3, включая мутации, слияния, перегруппировку и амплификацию. Изменения FGFR2/3 были обнаружены при холангиокарциноме, уротелиальной карциноме, множественной миеломе, аденокарциноме желудка, глиоме, карциноме эндометрия, карциноме яичника, раке шейки матки, раке легкого и раке молочной железы. Кроме того, соединения по настоящему изобретению, а также их соли и твердые формы можно использовать для лечения пациентов, у которых

прогрессирует лечение пан-ингибитором FGFR вследствие приобретения мутаций гейткиперов (V555M/L/F/I в FGFR3, V564M/L/F/I в FGFR2). Также соединения по настоящему изобретению, а также их соли и твердые формы, можно использовать для лечения рака, при котором передача сигнала FGFR2/3 участвует в устойчивости к другим средствам таргетной терапии, например, она потенциально способна преодолевать устойчивость к ингибиторам CDK4/6 в ER-положительном раке молочной железы.

Примеры видов гемобластоза включают лимфомы и лейкозы, такие как острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелобластный лейкоз (AML), острый промиелоцитарный лейкоз (APL), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелогенный лейкоз (CML), диффузная В-крупноклеточная лимфома (DLBCL), мантийноклеточная лимфома, неходжкинская лимфома (включая рецидивирующую или рефрактерную NHL и рецидивирующую фолликулярную лимфому), лимфома Ходжкина, миелопролиферативные заболевания (например, первичный миелофиброз (PMF), истинная полицитемия (PV), эссенциальный тромбоцитоз (ET), 8p11 миелопролиферативный синдром), синдром миелодисплазии (MDS), Т-клеточная острая лимфобластная лимфома (Т-ALL), множественная миелома, кожная Т-клеточная лимфома, Т-клеточный лейкоз взрослых, макроглобулинемия Вальденстрема, волосатоклеточная лимфома, лимфома маргинальной зоны, хроническая миелогенная лимфома и лимфома Беркитта.

Примеры сарком включают хондросаркому, саркому Юинга, остеосаркому, рабдомиосаркому, ангиосаркому, фибросаркому, липосаркому, миксому, рабдомиому, рабдосаркому, фиброму, липому, гарматому, лимфосаркому, лейомиосаркому и тератому.

Примеры видов рака легких включают немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), мелкоклеточный рак легкого, бронхогенную карциному (плоскоклеточный, недифференцированный мелкоклеточный, недифференцированный крупноклеточный рак, аденокарциному), альвеолярную (бронхиолярную) карциному, бронхиальную аденому, хондроматозную гамартому, мезотелиому, павицеллюлярную и непавицеллюлярную карциному, бронхиальную аденому и плевропульмональную бластому.

Примеры видов рака желудочно-кишечного тракта включают виды рака пищевода (плоскоклеточную карциному, аденокарциному, лейомиосаркому, лимфому), желудка (карциному, лимфому, лейомиосаркому), поджелудочной железы (экзокринную карциному поджелудочной железы, протоковую аденокарциному, инсулиному, глюкагоному, гастриному, карциноидные опухоли, апудому), тонкой кишки (аденокарциному, лимфому, карциноидные опухоли, саркому Капоши, лейомиому, гемангиому, липому, нейрофиброму, фиброму), толстой кишки (аденокарциному,

тубулярную аденому, ворсинчатую аденому, гамартому, лейомиому), колоректальный рак, рак желчного пузыря и рак анального канала.

Примеры видов рака мочеполовой системы включают виды рака почки (аденокарциному, опухоль Вильма [нефробластому], почечно-клеточную карциному), мочевого пузыря и уретры (плоскоклеточную карциному, переходно-клеточную карциному, аденокарциному), предстательной железы (аденокарциному, саркому), яичка (семиному, тератому, эмбриональную карциному, тератокарциному, хориокарциному, саркому, интерстициально-клеточную карциному, фиброму, фиброаденому, аденоматоидные опухоли, липому) и уротелиальную карциному.

Примеры видов рака печени включают гепатому (гепатоцеллюлярную карциному), холангиокарциному, гепатобластому, ангиосаркому, гепатоцеллюлярную аденому и гемангиому.

Примеры видов рака костей включают, например, остеогенную саркому (остеосаркому), фибросаркому, злокачественную фиброзную гистиоцитому, хондросаркому, саркому Юинга, злокачественную лимфому (ретикулум-клеточную саркому), множественную миелому, злокачественную гигантоклеточную хордому, остеохондрому (костно-хрящевой экзостоз), доброкачественную хондрому, хондробластому, хондромиксофиброму, остеоидную остеому и гигантоклеточные опухоли.

Примеры видов рака нервной системы включают виды рака черепа (остеому, гемангиому, гранулему, ксантому, деформирующий остит), мозговых оболочек (менингиому, менингиосаркому, глиоматоз), головного мозга (астроцитому, медуллобластому, глиому, эпендимому, герминому (пинеалому), глиобластому, мультиформную глиобластому, олигодендроглиому, шванному, ретинобластому, врожденные опухоли, нейроэктодермальные опухоли) и спинного мозга (нейрофиброму, менингиому, глиому, саркому), нейробластому, заболевание Лермитта-Дюкло и опухоли шишковидной железы.

Примеры гинекологических видов рака включают виды рака молочной железы (протоковую карциному, долевую карциному, саркому молочной железы, трижды негативный рак молочной железы, HER2-позитивный рак молочной железы, воспалительный рак молочной железы, папиллярную карциному), матки (карциному эндометрия), шейки матки (карциному шейки матки, предопухолевую дисплазию шейки матки), яичников (карциному яичников (серозную цистаденокарциному, муцинозную цистаденокарциному, неклассифицированную карциному), гранулезотеклоклеточные опухоли, опухоли из клеток Сертоли-Лейдига, дисгерминому, злокачественную тератому),

вувльвы (плоскоклеточную карциному, интраэпителиальную карциному, аденокарциному, фибросаркому, меланому), влагалища (светлоклеточную карциному, плоскоклеточную карциному, ботриоидную саркому (эмбриональную рабдомиосаркому) и фаллопиевых труб (карциному).

Примеры видов рака кожи включают меланому, базально-клеточную карциному, плоскоклеточную карциному, саркому Капоши, рак кожи из клеток Меркеля, родинки, диспластические невусы, липому, ангиому, дерматофиброму и келоиды.

Примеры видов рака головы и шеи включают глиобластому, меланому, рабдосаркому, лимфосаркому, остеосаркому, плоскоклеточные карциномы, аденокарциномы, рак ротовой полости, рак гортани, рак носоглотки, рак носа и околоносовых органов, рак щитовидной железы и паращитовидных желез, опухоли глаза, опухоли губ и рта и плоскоклеточный рак головы и шеи.

Соединения по настоящему изобретению, а также их соли и твердые формы также могут быть применимы для ингибирования метастазов опухоли.

В дополнение к онкогенным новообразованиям соединения по настоящему изобретению и их соли и твердые формы применимы при лечении нарушений скелета и хондроцитов, включая без ограничения ахондроплазию, гипохондроплазию, карликовость, танатофорную дисплазию (TD) (клинические формы TD I и TD II), синдром Аперта, синдром Крузона, синдром Джексона-Вейсса, синдром кутисовой извилины Бира-Стивенсона, синдром Пфайффера и синдром краниосиностоза. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения пациента, страдающего от расстройства скелета и хондроцитов.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, и их соли и твердые формы можно применять для лечения болезни Альцгеймера, ВИЧ или туберкулеза.

Как используется в данном документе, термин «миелопролиферативный синдром 8p11» относится к миелоидным/лимфоидным новообразованиям, ассоциированным с эозинофилией и аномалиями FGFR1.

Как используется в данном документе, термин «клетка» означает клетку, которая находится *in vitro*, *ex vivo* или *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления клетка *ex vivo* может быть частью образца ткани, вырезанного из организма, такого как млекопитающее. В некоторых вариантах осуществления клетка *in vitro* может представлять собой клетку в клеточной культуре. В некоторых вариантах осуществления клетка *in vivo* представляет собой клетку, живущую в организме, таком как млекопитающее.

В контексте данного документа термин «приведение в контакт» относится к объединению указанных фрагментов в *in vitro* системе или в *in vivo* системе. Например, «приведение в контакт» фермента FGFR с соединением, описанным в настоящем документе, или его солью или твердой формой, включает введение соединения, описанного в настоящем документе, или его соли или твердой формы, индивидууму или пациенту, такому как человек, имеющему FGFR, а также, например, введение соединения, описанного в настоящем документе, или его соли или твердой формы, в образец, содержащий клеточный или очищенный препарат, содержащий фермент FGFR.

В контексте настоящего документа термины «индивидуум» или «пациент», используемые как синонимы, относятся к любому животному, включая млекопитающих, предпочтительно мышей, крыс, других грызунов, кроликов, собак, кошек, свиней, крупного рогатого скота, овец, лошадей, или к приматам и наиболее предпочтительно к людям.

Используемая в настоящем документе фраза «терапевтически эффективное количество» относится к количеству активного соединения или фармацевтического средства, такому как количество любой из твердых форм или их солей, как раскрыто в данном документе, которое вызывает биологический или лекарственный ответ, который требуется в ткани, системе, животном, индивидууме или человеке, что является необходимым для исследователя, ветеринара, семейного врача или другого лечащего врача. Соответствующее «эффективное» количество в каждом отдельном случае может быть определено посредством способов, известных специалисту в данной области.

Фраза «фармацевтически приемлемый» используется в данном документе для обозначения тех соединений или их солей или твердых форм, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые, в пределах здравого медицинского заключения, подходят для использования в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции, иммуногенности или других проблем или осложнений, соизмеримых с разумным соотношением польза/риск.

Используемая в данном документе фраза «фармацевтически приемлемые носитель или вспомогательное вещество» относится к фармацевтически приемлемому материалу, композиции или носителю, такому как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, растворитель или инкапсулирующий материал. Вспомогательные вещества или носители, как правило, безопасны, нетоксичны и не являются нежелательными ни с биологической, ни с другой стороны, и включают вспомогательные вещества или носители, которые приемлемы для применения в ветеринарии, а также в фармацевтике для человека. В одном варианте осуществления каждый компонент является «фармацевтически приемлемым»,

как определено в данном документе. См., например, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21st ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, Pa., 2005; *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6th ed.; Rowe et al., Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009; *Handbook of Pharmaceutical Additives*, 3rd ed.; Ash and Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007; *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, 2nd ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, Fla., 2009.

В контексте данного документа термин «лечащий» или «лечение» относится к ингибированию заболевания; например, ингибированию заболевания, состояния или расстройства у субъекта, который испытывает или демонстрирует патологию или симптоматику заболевания, состояния или расстройства (*m. e.*, прекращение дальнейшего развития патологии и/или симптоматики); или облегчению заболевания; например, облегчению заболевания, состояния или расстройства у субъекта, который испытывает или демонстрирует патологию или симптоматику заболевания, состояния или расстройства (*m. e.*, обращение патологии и/или симптоматики), такого как уменьшение тяжести заболевания.

Следует понимать, что некоторые признаки изобретения, которые в целях ясности описаны в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть представлены в комбинации в одном варианте осуществления (хотя подразумевается, что варианты осуществления можно комбинировать, как если бы они были записаны в многократно зависимой форме). И наоборот, различные признаки настоящего изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут быть предоставлены по отдельности или в любой подходящей комбинации.

Виды комбинированной терапии

Одно или более дополнительных фармацевтических средств или способов лечения, таких как, например, противовирусные средства, химиотерапевтические средства или другие противораковые средства, иммуноусилители, иммунодепрессанты, лучевая терапия, противоопухолевые и противовирусные вакцины, цитокиновая терапия (*например*, IL2, GM-CSF *m. n.*) и/или ингибиторы тирозинкиназы, могут быть использованы в комбинации с соединениями или их солями или твердыми формами, для лечения связанных с FGFR заболеваний, нарушений или состояний, или заболеваний или состояний, как описано в данном документе. Средства можно комбинировать с представленными соединениями или их солями или твердыми формами в единой лекарственной форме, или средства можно вводить одновременно или последовательно в виде отдельных дозированных форм.

Соединения, описанные в данном документе, и их соли и твердые формы могут быть использованы в комбинации с одним или более другими ингибиторами киназ для

лечения заболеваний, таких как рак, на которые влияют множественные сигнальные пути. Например, комбинация может включать один или более ингибиторов следующих киназ для лечения рака: Akt1, Akt2, Akt3, TGF- β R, Pim, PKA, PKG, PKC, CaM-киназа, фосфоорилакиназа, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IGF-1R, IR-R, PDGF α R, PDGF β R, CSF1R, KIT, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, flt-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, c-Met, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2, Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYK, FRK, JAK, ABL, ALK и B-Raf. Кроме того, твердые формы ингибитора FGFR, как описано в данном документе, можно комбинировать с ингибиторами киназ, связанных с сигнальным путем PI3K/Akt/mTOR, таких как киназы PI3K, Akt (включая Akt1, Akt2 и Akt3) и mTOR.

В некоторых вариантах осуществления описанные в данном документе соединения и их соли и твердые формы могут быть использованы в комбинации с одним или более ингибиторами фермента или рецепторов белков, таких как HPK1, SBLB, TUT4, A2A/A2B, CD47, CDK2, STING, ALK2, LIN28, ADAR1, MAT2a, RIOK1, HDAC8, WDR5, SMARCA2 и DCLK1 для лечения заболеваний и расстройств. Примеры заболеваний и расстройств включают рак, инфекцию, воспаление и нейродегенеративные расстройства.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, и соли и твердые формы могут быть использованы в комбинации с терапевтическим средством, нацеленным на эпигенетический регулятор. Примеры эпигенетических регуляторов включают ингибиторы бромодомена, гистон-лизин-метилтрансферазы, гистон-аргинин-метилтрансферазы, гистондеметилазы, гистондеацетилазы, гистонацетилазы и ДНК-метилтрансферазы. Ингибиторы гистондеацетилазы включают, *например*, вориноостат.

Для лечения рака и других пролиферативных заболеваний соединения, описанные в данном документе, и их соли и твердые формы могут быть использованы в комбинации с таргетными терапиями, включая ингибиторы киназы JAK (руксолитиниб, дополнительные JAK1/2 и JAK1-селективные, барицитиниб или INCB39110), ингибиторы киназы Pim (например, LGH447, INCB053914 и SGI-1776), ингибиторы киназы PI3, включая PI3K-дельта селективные, и ингибиторы PI3K широкого спектра (например, INCB50465 и INCB54707), ингибиторы PI3K-гамма, такие как селективные ингибиторы PI3K-гамма, ингибиторы MEK, ингибиторы CSF1R (например, PLX3397 и LY3022855), ингибиторы рецептора тирозинкиназы TAM (Туро-3, Axl и Mer; например, INCB81776), ингибиторы ангиогенеза, ингибиторы рецептора интерлейкина, ингибиторы циклин-зависимых киназ, ингибиторы BRAF, ингибиторы mTOR, ингибиторы протеасомы (бортезомиб, карфилзомиб), ингибиторы HDAC (панобиноостат, вориноостат), ингибиторы

ДНК-метилтрансферазы, дексаметазон, ингибиторы бромо- и экстратерминальных представителей семейства (например, ингибиторы бромодомена или ингибиторы ВЕТ, такие как OTX015, CPI-0610, INCB54329 или INCB57643), ингибиторы LSD1 (например, GSK2979552, INCB59872 и INCB60003), ингибиторы аргиназы (например, INCB1158), ингибиторы индоламин-2,3-диоксигеназы (например, эпакадостат, NLG919 или BMS-986205), ингибиторы PARP (например, олапариб или рупапариб), ингибиторы ВТК, такие как ибрутиниб, ингибиторы с-MET (*например*, капматиниб), ингибитор ALK2 (*например*, INCB00928); или их комбинации.

Для лечения рака и других пролиферативных заболеваний соединения, описанные в данном документе, и их соли и твердые формы могут быть использованы в комбинации с химиотерапевтическими средствами, агонистами или антагонистами ядерных рецепторов или другими антипролиферативными средствами. Соединения, описанные в данном документе, и их соли и твердые формы также могут быть использованы в комбинации с медицинской терапией, такой как хирургия или лучевая терапия, *например*, гамма-облучение, лучевая терапия нейтронным пучком, лучевая терапия электронным пучком, протонная терапия, брахитерапия и системные радиоактивные изотопы.

Примеры подходящих химиотерапевтических средств включают любое из следующих: абареликс, абиратерон, афатиниб, афлиберцепт, альдеслейкин, алемтузумаб, алитретиноин, аллопуринол, альтретамин, амидокс, амсакрин, анастрозол, афидиколон, триоксид мышьяка, аспарагиназа, акситиниб, азацитидин, бевацизумаб, бексаротен, барицитиниб, бендамустин, бикалутамид, блеомицин, бортезомби, бортезомиб, бриваниб, бупарлисиб, бусульфан для внутривенного введения, бусульфан для перорального введения, калустерон, камптосар, капецитабин, карбоплатин, кармустин, цедираниб, цетуксимаб, хлорамбуцил, цисплатин, кладрибин, клофарабин, кризотиниб, циклофосфамид, цитарабин, дакарбазин, дакомитиниб, дактиномицин, далтепарин натрия, дазатиниб, дактиномицин, даунорубицин, децитабин, дегареликс, денилейкин, денилейкин дифтитокс, дезоксиоформицин, дексразоксан, дидокс, доцетаксел, доксорубицин, дролоксафин, дромостанолон пропионат, экулизумаб, энзалутамид, эпидофиллотоксин, эпирубицин, эпотилоны, эрлотиниб, эстрамустин, этопозида фосфат, этопозид, экземестан, фентанилцитрат, филграстим, флоксуридин, флударабин, фторурацил, флутамид, фулвестрант, гефитиниб, гемцитабин, гемтузумаба озогамин, гозерелина ацетат, гистрелина ацетат, ибритумомаба тиуксетан, идарубицин, иделализиб, ифосфамид, иматиниба мезилат, интерферон альфа 2а, иринотекан, лапатиниба дитозилат, леналидомид, летрозол, лейковорин, леупролида ацетат, левамизол, лонафарниб, ломустин, мехлорэтамин, мегестрола ацетат, мелфалан, меркаптопурин, метотрексат,

метоксален, митрамицин, митомицин С, митотан, митоксантрон, нандролон ацетат, фенпропионат, навельбен, нецитумумаб, неларабин, нератиниб, нилотиниб, нилутамид, нирапариб, нофетумомаб, осерелин, оксалиплатин, паклитаксел, памидронат, панитумумаб, панобиностат, пазопаниб, пегаспаргаза, пегфилграстим, пеметрексед динатрий, пентостатин, пиларалисиб, пипоброман, пликамицин, понатиниб, порфимер, преднизон, прокарбазин, хинакрин, ранибизумаб, расбуриказа, регорафениб, релоксафин, ревлимид, ритуксимаб, рукапариб, руксолитиниб, сорафениб, стрептозоцин, сунитиниб, сунитиниба малеат, тамоксифен, тегафур, темозоломид, тенипозид, тестолактон, тезацитабин, талидомид, тиогуанин, тиотепа, типифарниб, топотекан, торемифен, тозитумомаб, трастузумаб, третиноин, триапин, тримидокс, трипторелин, урациловый иприт, валрубицин, вандетаниб, винбластин, винкристин, виндезин, винорелбин, вориностат, велипариб, талазопариб и золедронат.

На рост и выживание раковых клеток может влиять дисфункция нескольких сигнальных путей. Таким образом, для лечения таких состояний полезно комбинировать различные ингибиторы ферментов/белков/рецепторов, демонстрирующие разные предпочтения в отношении мишеней, активность которых они модулируют. Нацеливание на более чем один сигнальный путь (или более чем на одну биологическую молекулу, участвующую в данном сигнальном пути) может снизить вероятность возникновения лекарственной устойчивости в популяции клеток и/или снизить токсичность лечения.

Одно или более дополнительных фармацевтических средств, таких как, например, химиотерапевтические средства, противовоспалительные средства, стероиды, иммунодепрессанты, иммуноонкологические средства, ингибиторы метаболических ферментов, ингибиторы хемокиновых рецепторов и ингибиторы фосфатазы, а также таргетная терапия, такая как Bcr-Abl, Flt-3, EGFR, HER2, JAK, c-MET, VEGFR, PDGFR, c-Kit, IGF-1R, RAF, FAK, CDK2, и ингибиторы киназы CDK4/6, такие как, например, описанные в WO 2006/056399, можно использовать в сочетании со способами лечения и схемами по настоящему изобретению для лечения рака и солидных опухолей. Другие средства, такие как терапевтические антитела, могут быть использованы в диагностических способах и схемах лечения, раскрытых в настоящем документе, для лечения рака и солидных опухолей. Одно или более дополнительных фармацевтических средств можно вводить пациенту одновременно или последовательно.

Способы лечения, раскрытые в данном документе, можно использовать в комбинации с одним или более другими терапевтическими ингибиторами ферментов/белков/рецепторов для лечения заболеваний, таких как рак, и других заболеваний или расстройств, описанных в данном документе. Например, способы

лечения и схемы по настоящему изобретению могут быть объединены с одним или более ингибиторами следующих киназ для лечения рака: Akt1, Akt2, Akt3, BCL2, CDK2, CDK4/6, TGF- β R, PKA, PKG, PKC, CaM-киназа, киназа фосфорилазы, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IDH2, IGF-1R, IR-R, PDGF α R, PDGF β R, PI3K (альфа, бета, гамма, дельта, множественный или селективный), CSF1R, KIT, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, flt-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, c-Met, PARP, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, киназы TAM (Axl, Mer, Tyro3), FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2, Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYK, FRK, JAK, ABL, ALK и B-Raf. Неограничивающие примеры ингибиторов, которые можно комбинировать со способами и схемами лечения по настоящему изобретению для лечения рака, включают ингибитор FGFR (FGFR1, FGFR2, FGFR3 или FGFR4, например, пемигатиниб (INCB54828), INCB62079), ингибитор EGFR (также известный как Erb-1 или HER-1; например, эрлотиниб, gefитиниб, вандетаниб, орсимертиниб, цетуксимаб, нецитумумаб или панитумумаб), ингибитор или блокатор пути VEGFR (например, бевацизумаб, пазопаниб, сунитиниб, сорафениб, акситиниб, регорафениб, понатиниб, кабозантиниб, вандетаниб, рамуцирумаб, ленватиниб, зив-афлиберцепт), ингибитор PARP (например, олапариб, рукапариб, велипариб или нирапариб), ингибитор JAK (JAK1 и/или JAK2, например, руксолитиниб, *барицитиниб*, *итацитиниб* (INCB39110)), ингибитор LSD1 (например, INCB59872 и INCB60003), ингибитор TDO, ингибитор PI3K-дельта (например, INCB50465 и INCB50797), ингибитор PI3K-гамма, такой как селективный ингибитор PI3K-гамма, ингибитор Pim (например, INCB53914), ингибитор CSF1R, тирозинкиназы рецептора TAM (Tyro-3, Axl и Mer), антагонист рецептора аденозина (например, антагонист рецептора A2a/A2b), ингибитор HPK1, ингибитор хемокинового рецептора (например, ингибитор CCR2 или CCR5), SHP1/2 ингибитор фосфатазы, ингибитор гистондеацетилазы (HDAC), такой как ингибитор HDAC8, ингибитор ангиогенеза, ингибитор рецептора интерлейкина, ингибиторы бромо- и экстратерминальных представителей семейства (например, ингибиторы бромодомена или ингибиторы BET, такие как INCB54329 и INCB57643), ингибиторы c-MET (*например*, капматиниб), антитело анти-CD19 (*например*, тафаситамаб), ингибитор ALK2 (*например*, INCB00928); или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения способы лечения, описанные в данном документе, комбинируют с введением ингибитора PI3K δ . В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения способы лечения, описанные в данном документе, комбинируют с введением ингибитора JAK. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения способы лечения, описанные в данном

документе, комбинируют с введением ингибитора JAK1 или JAK2 (например, барицитиниба или руксолитиниба). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения способы лечения, описанные в данном документе, комбинируют с введением ингибитора JAK1. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения способы лечения, описанные в данном документе, комбинируют с введением ингибитора JAK1, который является селективным по отношению к JAK2.

Примеры антител, которые можно вводить в составе комбинированной терапии, включают, помимо прочего, трастузумаб (*например*, анти-HER2), ранибизумаб (*например*, анти-VEGF-A), бевацизумаб (AVASTIN™, *например*, анти-VEGF), панитумумаб (*например*, анти-EGFR), цетуксимаб (*например*, анти-EGFR), ритуксан (*например*, анти-CD20) и антитела, направленные на c-MET.

Одно или более из следующих средств можно вводить пациенту в комбинации со способами лечения по настоящему изобретению, которые представлены в виде неограничивающего перечня: цитостатическое средство, цисплатин, доксорубицин, таксотер, таксол, этопозид, иринотекан, камптозар, топотекан, паклитаксел, доцетаксел, эпотилоны, тамоксифен, 5-фторурацил, метотрексат, темозоломид, циклофосфамид, SCH 66336, R115777, L778,123, BMS 214662, IRESSA™ (гефитиниб), TARCEVA™ (эрлотиниб), антитела к EGFR, интрон, ара-С, адриамицин, цитоксан, гемцитабин, урациловый иприт, хлорметин, ифосфамид, мелфалан, хлорамбуцил, пипоброман, триэтиленмеламин, триэтилентиофосфорамин, бусульфан, кармустин, ломустин, стрептозоцин, дакарбазин, флоксуридин, цитарабин, 6-меркаптопурин, 6-тиогуанин, флударабина фосфат, оксалиплатин, лейковирин, ELOXATIN™ (оксалиплатин), пентостатин, винбластин, винкристин, виндезин, блеомицин, дактиномицин, даунорубицин, доксорубицин, эпирубицин, идарубицин, митрамицин, дезоксикоформицин, митомицин-С, L-аспарагиназа, тенипозид 17-альфа-этинилэстрадиол, диэтилстильбестрол, тестостерон, преднизон, флуоксиместерон, дромостанолон пропионат, тестолактон, мегестолацетат, метилпреднизолон, метилтестостерон, преднизолон, триамцинолон, хлоротрианизен, гидроксипрогестерон, аминоклутетимид, эстрамустин, медроксипрогестеронацетат, леупролид, флутамид, торемифен, госерелин, карбоплатин, гидроксимочевина, амсакрин, прокарбазин, митотан, митоксантрон, левамизол, навельбен, анастразол, летразол, капецитабин, релоксафин, дроломоксафин, гексузаметилмеламин, авастин, HERCEPTIN™ (трастузумаб), BEXXAR™ (тозитумомаб), VELCADE™ (бортезомиб), ZEVALIN™ (ибритумомаба тиуксетан), TRISENOX™ (триоксид мышьяка), XELODA™ (капецитабин), винорелбин, порфирер, ERBITUX™ (цетуксимаб), тиотепа, альтретамин, мелфалан, трастузумаб,

лерозол, фульвестрант, эксеметастан, ифосфомид, ритуксимаб, C225 (цетуксимаб), кэмпас (алемтузумаб), клофарабин, кладрибин, афидиколон, ритуксан, сунитиниб, дазатиниб, тезацитабин, Sml1, флударабин, пентостатин, триапин, дидокс, тримидокс, амидокс, 3-AP и MDL-101731.

Способы и схемы лечения по настоящему изобретению могут дополнительно применяться в комбинации с другими способами лечения видов рака, например, химиотерапией, лучевой терапией, направленной на опухоль терапией, адьювантной терапией, иммунотерапией или хирургическим вмешательством. Примеры иммунотерапии включают лечение цитокинами (например, интерферонами, GM-CSF, G-CSF, IL-2), иммунотерапию CRS-207, противораковую вакцину, моноклональное антитело, биспецифическое или мультиспецифическое антитело, конъюгат антитело-лекарственное средство, перенос адоптивных Т-клеток, агонисты рецептора Toll, агонисты RIG-I, онколитическую виротерапию и иммуномодулирующие малые молекулы, включая талидомид или ингибитор JAK1/2, ингибитор PI3Kδ и т.п. Соединения и их соли и твердые формы можно вводить в комбинации с одним или более противораковыми лекарственными средствами, такими как химиотерапевтическое средство. Примеры химиотерапевтических средств включают любое из следующего: абареликс, альдеслейкин, алемтузумаб, алитретиноин, аллопуринол, альтретамин, анастрозол, триоксид мышьяка, аспарагиназу, азациитидин, бевацизумаб, бексаротен, барицитиниб, блеомицин, бортезомиб, бусульфан внутривенно, бусульфан перорально, калустерон, капецитабин, карбоплатин, кармустин, цетуксимаб, хлорамбуцил, цисплатин, кладрибин, хлорафабин, циклофосфамид, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, дальтепарин натрия, дазатиниб, даунорубицин, децитабин, денилейкин, денилейкина дифтитокс, дексразоксан, доцетаксел, доксорубицин, дромостанолон пропионат, экулизумаб, эпикадостат, эпирубицин, эрлотиниб, эстрамустин, этопозид фосфат, этопозид, экземестан, фентанилцитрат, филграстим, флоксуридин, флударабин, фторурацил, фульвестрант, гефитиниб, гемцитабин, гемтузумаба озогамин, гозерелина ацетат, гистрелина ацетат, ибритумомаба тиуксетан, идарубицин, ифосфамид, иматиниба мезилат, интерферон альфа 2a, иринотекан, лапатиниба дитозилат, леналидомид, летрозол, лейковорин, лейпролида ацетат, левамизол, ломустин, меклорэтамин, мегестрола ацетат, мелфалан, меркаптопурин, метотрексат, метоксален, митомицин С, митотан, митоксантрон, нандролон фенпропионат, неларабин, нофетумомаб, оксалиплатин, паклитаксел, памидронат, панитумаб, пэгаспаргаза, пегфилграстим, пеметрекседа динарий, пентостатин, пипоброман, пликамицин, прокарбазин, хинакрин, расбуриказу, ритуксимаб, руксолитиниб, сорафениб, стрептозоцин, сунитиниб, сунитиниба малеат, тамоксифен,

темозоломид, тенипозид, тестолактон, талидомид, тиогуанин, тиотэпу, топотекан, торемифен, тозитумомаб, трастузумаб, третиноин, урациловый иприт, валрубидин, винбластин, винкристин, винорелбин, вориностат и золедронат.

Дополнительные примеры химиотерапевтических средств включают ингибиторы протеосом (*например*, бортезомиб), талидомид, ревлимид и средства, повреждающие ДНК, такие как мелфалан, доксорубин, циклофосфамид, винкристин, этопозид, кармустин и тому подобное.

Примеры стероидов включают кортикостероиды, такие как дексаметазон или преднизон.

Примеры ингибиторов Bcr-Abl включают мезилат иматиниба (GLEEVEC™), нилотиниб, дазатиниб, босутиниб и понатиниб и фармацевтически приемлемые соли. Другие примеры подходящих ингибиторов Bcr-Abl включают соединения и их фармацевтически приемлемые соли видов и типов, раскрытых в патентах США № 5521184, WO 04/005281 и США № 60/578491.

Примеры подходящих ингибиторов Flt-3 включают мидостаурин, лестуртиниб, линифаниб, сунитиниб, сунитиниб, малеат, сорафениб, хизартиниб, креноланиб, пакритиниб, тандутиниб, PLX3397 и ASP2215 и их фармацевтически приемлемые соли. Другие примеры подходящих ингибиторов Flt-3 включают соединения и их фармацевтически приемлемые соли, как описано в WO 03/037347, WO 03/099771 и WO 04/046120.

Примеры подходящих ингибиторов RAF включают дабрафениб, сорафениб и вемурафениб, а также их фармацевтически приемлемые соли. Другие примеры подходящих ингибиторов RAF включают соединения и их фармацевтически приемлемые соли, как описано в WO 00/09495 и WO 05/028444.

Пример подходящих ингибиторов FAK включает в себя VS-4718, VS-5095, VS-6062, VS-6063, BI853520 и GSK2256098, и их фармацевтически приемлемые соли. Другие примеры подходящих ингибиторов FAK включают соединения и их фармацевтически приемлемые соли, как описано в WO 04/080980, WO 04/056786, WO 03/024967, WO 01/064655, WO 00/053595 и WO 01/014402.

Примеры подходящих ингибиторов CDK4/6 включают палбоциклиб, рибоциклиб, трилациклиб, лероциклиб и абемациклиб и их фармацевтически приемлемые соли. Другие примеры подходящих ингибиторов CDK4/6 включают соединения и их фармацевтически приемлемые соли, как описано в WO 09/085185, WO 12/129344, WO 11/101409, WO 03/062236, WO 10/075074 и WO 12/061156.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения соединения по

настоящему изобретению и их соли и твердые формы можно применять в комбинации с одним или большим количеством других ингибиторов киназ, включая иматиниб, в частности, для лечения пациентов, резистентных к иматинибу или другим ингибиторам киназ.

В некоторых вариантах осуществления способы лечения по настоящему описанию можно использовать в комбинации с химиотерапевтическим средством при лечении рака, и они могут улучшить ответ на лечение по сравнению с ответом на одно химиотерапевтическое средство без усиления его токсических эффектов. В некоторых вариантах осуществления способы лечения по настоящему описанию можно использовать в комбинации с химиотерапевтическим средством, предусмотренным в настоящем документе. Например, дополнительные фармацевтические средства, используемые при лечении множественной миеломы, могут включать без ограничения мелфалан, мелфалан плюс преднизон [MP], доксорубицин, дексаметазон и велкейд (бортезомиб). Другие дополнительные средства, используемые при лечении множественной миеломы, включают ингибиторы киназ Vcr-Abl, Flt-3, RAF и FAK. В некоторых вариантах осуществления средство представляет собой алкилирующее средство, ингибитор протеасом, кортикостероид или иммуномодулирующее средство. Примеры алкилирующего средства включают циклофосфамид (CY), мелфалан (MEL) и бендамустин. В некоторых вариантах осуществления ингибитор протеасом представляет собой карфилзомиб. В некоторых вариантах осуществления кортикостероид представляет собой дексаметазон (DEX). В некоторых вариантах осуществления иммуномодулирующее средство представляет собой леналидомид (LEN) или помалидомид (POM). Аддитивные или синергетические эффекты являются желательными результатами комбинирования способов лечения по настоящему изобретению с дополнительным средством.

Средства можно комбинировать с соединением 1 по настоящему изобретению или его солью и твердой формой, и/или антителом, которое связывается с PD-1 человека или PD-L1 человека, или его антигенсвязывающим фрагментом, в способах лечения по настоящему изобретению в лекарственной форме для разового или непрерывного приема, или средства можно вводить одновременно или последовательно в виде отдельных лекарственных форм.

В некоторых вариантах осуществления кортикостероид, такой как дексаметазон, вводят пациенту в комбинации со способами лечения по настоящему изобретению, при этом дексаметазон вводят периодически, а не непрерывно.

Способы лечения, описанные в настоящем документе, можно комбинировать с другим иммуногенным средством, таким как раковые клетки, очищенные опухолевые

антигены (включая рекомбинантные белки, пептиды и молекулы углеводов), клетки, а также клетки, трансфицированные генами, кодирующими иммуностимулирующие цитокины. Неограничивающие примеры противоопухолевых вакцин, которые можно применять, включают пептиды антигенов меланомы, такие как пептиды gp100, антигены MAGE, Trp-2, MART1 и/или тирозиназа, или опухолевые клетки, трансфицированные для экспрессии цитокина GM-CSF.

Способы лечения, описанные в данном документе, можно применять в комбинации с протоколом вакцинации для лечения рака. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения опухолевые клетки трансдуцируются для экспрессии GM-CSF. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения противоопухолевые вакцины включают белки вирусов, вызывающих рак человека, таких как вирусы папилломы человека (HPV), вирусы гепатита (HBV и HCV) и вирус саркомы герпеса Капоши (KHSV). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения способы и схемы лечения по настоящему изобретению можно применять в комбинации с опухолеспецифическим антигеном, таким как белки теплового шока, выделенные из самой опухолевой ткани. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения способы лечения, описанные в данном документе, можно комбинировать с иммунизацией дендритных клеток для активации сильных противоопухолевых ответов.

Способы и схемы лечения по настоящему изобретению можно применять в комбинации с биспецифическими макроциклическими пептидами, которые нацеливают эффекторные клетки, экспрессирующие рецептор Fe альфа или Fe гамма, на опухолевые клетки. Способы и схемы лечения по настоящему изобретению также можно комбинировать с макроциклическими пептидами, которые активируют иммунный ответ хозяина.

В некоторых других вариантах осуществления способы лечения по настоящему изобретению комбинируют с введением других терапевтических средств пациенту до, во время и/или после трансплантации костного мозга или трансплантации стволовых клеток. Способы и схемы лечения по настоящему изобретению можно применять в комбинации с трансплантацией костного мозга для лечения разнообразных опухолей гематопозитической природы.

Когда пациенту вводят более одного фармацевтического средства, как описано в любом из приведенных выше вариантов осуществления, их можно вводить одновременно, по отдельности, последовательно или в комбинации (*например*, для более чем двух средств).

Способы безопасного и эффективного введения большинства этих

химиотерапевтических агентов известны специалистам в данной области техники. Кроме того, их применение описано в стандартной литературе. Например, введение многих химиотерапевтических агентов описано в публикации «Physicians' Desk Reference» (PDR, например, 1996 edition, Medical Economics Company, Монтвейл, штат Нью-Джерси), описание которой включено в настоящий документ в полном объеме посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, и их соли и твердые формы можно применять в комбинации с ингибиторами иммунных контрольных точек. Примеры ингибиторов контрольных точек иммунного ответа включают ингибиторы против молекул контрольных точек иммунного ответа, таких как CD27, CD28, CD40, CD122, CD96, CD73, CD47, OX40, GITR, CSF1R, JAK, PI3K дельта, PI3K гамма, TAM, аргиназа, CD137 (также известный как 4-1BB), ICOS, A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3 (например, INCAGN2385), TIM3 (например, INCB2390), VISTA, PD-1, PD-L1 и PD-L2. В некоторых вариантах осуществления молекула иммунной контрольной точки представляет собой молекулу, стимулирующую контрольную точку, выбранную из CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40 (например, INCAGN1949), GITR (например, INCAGN1876) и CD137. В некоторых вариантах осуществления молекула контрольной точки иммунного ответа представляет собой ингибирующую молекулу контрольной точки иммунного ответа, выбранную из A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3 и VISTA. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, и их соли и твердые формы можно применять в комбинации с одним или более средствами, выбранными из ингибиторов KIR, ингибиторов TIGIT, ингибиторов LAIR1, ингибиторов CD160, ингибиторов 2B4 и ингибиторов TGFR бета.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой низкомолекулярный ингибитор PD-L1. В некоторых вариантах осуществления низкомолекулярные ингибитор PD-L1 характеризуется IC50 менее чем 1 мкМ, менее чем 100 нМ, менее чем 10 нМ или менее чем 1 нМ в анализе PD-L1, описанном в публикациях патентов США №№ US 20170107216, US 20170145025, US 20170174671, US 20170174679, US 20170320875, US 20170342060, US 20170362253 и US 20180016260, полное раскрытие каждой из которых включено в данное описание посредством ссылки в полном объеме для всех целей.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы контрольной точки иммунного ответа представляет собой ингибитор PD-1, например, моноклональное антитело к PD-1. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело к PD-1 представляет собой MGA012, ниволумаб, пембролизумаб (также известный как МК-3475),

пидилизумаб, SHR-1210, PDR001, ипилимимаб или AMP-224. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб или пембролизумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD1 представляет собой пембролизумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD1 представляет собой ниволумаб. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело к PD-1 представляет собой MGA012 (ретифанлимаб). В некоторых вариантах осуществления антитело к PD1 представляет собой SHR-1210. Другое противораковое средство(-а) включает терапевтические антитела, такие как 4-1BB (например, урелумаб, утомилумаб).

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему раскрытию и их соли и твердые формы можно применять в комбинации с INCB086550.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PD-L1, например, моноклональное антитело к PD-L1. В некоторых вариантах осуществления изобретения моноклональное антитело анти-PD-L1 представляет собой BMS-935559, MEDI4736, MPDL3280A (также известный как RG7446) или MSB0010718C. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело анти-PD-L1 представляет собой MPDL3280A или MEDI4736.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CTLA-4, например, антитело против CTLA-4. В некоторых вариантах осуществления антитело к CTLA-4 представляет собой ипилимумаб, тремелиумаб, AGEN1884 или CP-675206.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор LAG3, например, антитело против LAG3. В некоторых вариантах осуществления антитело против LAG3 представляет собой BMS-986016, LAG525 или INCAGN2385.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор TIM3, например, антитело к TIM3. В некоторых вариантах осуществления антитело к TIM3 представляет собой INCAGN2390, MBG453 или TSR-022.

В некоторых вариантах осуществления молекула ингибитора иммунной контрольной точки является ингибитором GITR, например, антитело анти-GITR. В некоторых вариантах осуществления антитело к GITR представляет собой TRX518, МК-4166, INCAGN1876, МК-1248, AMG228, BMS-986156, GWN323 или MEDI1873.

В некоторых вариантах осуществления изобретения молекула ингибитора иммунной контрольной точки является агонистом OX40, например, агонистом антитела

OX40 или слитого белка OX40L. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело к OX40 представляет собой MEDI0562, MOXR-0916, PF-04518600, GSK3174998 или BMS-986178. В некоторых вариантах осуществления слитый белок OX40L представляет собой MEDI6383.

В некоторых вариантах осуществления молекула ингибитора иммунной контрольной точки является ингибитором CD20, например, антитело к CD20. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD20 представляет собой обинутузумаб или ритуксимаб.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CD19, например, антитело к CD19. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 представляет собой тафаситамаб.

Соединения по настоящему изобретению, а также их соли и твердые формы можно использовать в комбинации с биспецифическими антителами. В некоторых вариантах осуществления один из доменов биспецифического антитела нацелен на рецептор PD-1, PD-L1, CTLA-4, GITR, OX40, TIM3, LAG3, CD137, ICOS, CD3 или TGF β .

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению или их соли и твердые формы можно использовать в комбинации с одним или более ингибиторами метаболических ферментов. В некоторых вариантах осуществления ингибитор метаболического фермента представляет собой ингибитор IDO1, TDO или аргиназы. Примеры ингибиторов IDO1 включают эпакадостат, NLG919, BMS-986205, PF-06840003, IOM2983, RG-70099 и LY338196.

Соединения по настоящему изобретению и их соли и твердые формы можно применять в комбинации с одним или более ингибиторами иммунных контрольных точек для лечения заболеваний, таких как рак или инфекции. Примеры ингибиторов иммунных контрольных точек включают ингибиторы против молекул иммунных контрольных точек, таких как CBL-B, CD20, CD28, CD40, CD70, CD122, CD96, CD73, CD47, CDK2, GITR, CSF1R, JAK, PI3K дельта, PI3K гамма, TAM, аргиназа, HPK1, CD137 (также известная как 4-1BB), ICOS, A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3, TIM3, TLR (TLR7/8), TIGIT, CD112R, VISTA, PD-1, PD-L1 и PD-L2. В некоторых вариантах осуществления молекула иммунной контрольной точки представляет собой молекулу стимулирующую контрольную точку, выбранную из CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40, GITR и CD137. В некоторых вариантах осуществления молекула иммунной контрольной точки представляет собой молекулу ингибирующую контрольную точку, выбранную из A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3, TIGIT и VISTA. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, и их

соли и твердые формы можно применять в комбинации с одним или более средствами, выбранными из ингибиторов KIR, ингибиторов TIGIT, ингибиторов LAIR1, ингибиторов CD160, ингибиторов 2B4 и ингибиторов TGFR бета.

В некоторых вариантах осуществления соединения, представленные в настоящем документе, их соли и твердые формы можно использовать в комбинации с одним или более агонистами молекул иммунных контрольных точек, например, OX40, CD27, GITR и CD137 (также известная как 4-1BB).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой антитело против PD1, антитело против PD-L1 или антитело против CTLA-4.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PD-1 или PD-L1, например, моноклональное антитело против PD-1 или против PD-L1. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 или против PD-L1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб, дурвалумаб, авелумаб, цемиплимаб, атезолизумаб, авелумаб, тислелизумаб, спартализумаб (PDR001), цетрелизумаб (JNJ-63723283), торипалимаб (JS001), камрелизумаб (SHR-1210), синтилимаб (IBI308), AB122 (GLS-010), AMP-224, AMP-514/MEDI-0680, BMS936559, JTX-4014, BGB-108, SHR-1210, MEDI4736, FAZ053, BCD-100, KN035, CS1001, BAT1306, LZM009, AK105, HLX10, SHR-1316, CBT-502 (TQB2450), A167 (KL-A167), STI-A101 (ZKAB001), СК-301, BGB-A333, MSB-2311, HLX20, TSR-042 или LY3300054. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитор PD-1 или PD-L1 представляет собой ингибитор, описанный в патентах США № 7 488 802, 7 943 743, 8 008 449, 8 168 757, 8 217 149 или 10 308 644; публикациях патентных заявок США 2017/0145025, 2017/0174671, 2017/0174679, 2017/0320875, 2017/0342060, 2017/0362253, 2018/0016260, 2018/0057486, 2018/0177784, 2018/0177870, 2018/0179179, 2018/0179201, 2018/0179202, 2018/0273519, 2019/0040082, 2019/0062345, 2019/0071439, 2019/0127467, 2019/0144439, 2019/0202824, 2019/0225601, 2019/0300524 или 2019/0345170; или публикациях PCT WO 03042402, WO 2008156712, WO 2010089411, WO 2010036959, WO 2011066342, WO 2011159877, WO 2011082400 или WO 2011161699, все из которых включены в данный документ в полном объеме посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитор PD-L1 представляет собой INCB086550.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антитело представляет собой антитело анти-PD-1, например, моноклональное антитело анти-PD-1. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антитело анти-PD-1

представляет собой ниволумаб, пембролизумаб, цемиплимаб, спартализумаб, камрелизумаб, цетрелимаб, торипалимаб, синтилимаб, AB122, AMP-224, JTX-4014, BGB-108, BCD-100, BAT1306, LZM009, AK105, HLX10 или TSR-042. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб, цемиплимаб, спартализумаб, камрелизумаб, цетрелимаб, торипалимаб или синтилимаб. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело против PD-1 представляет собой пембролизумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой цемиплимаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой спартализумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой камрелизумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой цетрелимаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой торипалимаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой синтилимаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой AB122. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой AMP-224. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой JTX-4014. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой BGB-108. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой BCD-100. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 представляет собой BAT1306. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой LZM009. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой AK105. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой HLX10. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой TSR-042. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб или пембролизумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой SHR-1210. Другое(ие) противораковое(ые) средство(а) включает(ют) терапевтические антитела, такие как 4-1BB (*например*, урелумаб, утомилумаб). В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PD-L1, например, моноклональное антитело к PD-L1. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело к PD-L1 представляет собой атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб, тислелизумаб, BMS-935559, MEDI4736, атезолизумаб (MPDL3280A; также известное как RG7446), авелумаб (MSB0010718C), FAZ053, KN035, CS1001, SHR-1316, CBT-502, A167, STI-A101, CK-301, BGB-A333, MSB-2311, HLX20 или LY3300054. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-L1 представляет собой

атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб или тислелизумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой атезолизумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой авелумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой дурвалумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой тислелизумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой BMS-935559. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой MEDI4736. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой FAZ053. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой KN035. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой CS1001. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой SHR-1316. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой CBT-502. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой A167. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой STI-A101. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой СК-301. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой BGB-A333. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой MSB-2311. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой HLX20. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой LY3300054.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой малую молекулу, которая связывается с PD-L1, или ее фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой малую молекулу, которая связывается и интернализует PD-L1 или ее фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой соединение, выбранное из соединений, указанных в US 2018/0179201, US 2018/0179197, US 2018/0179179, US 2018/0179202, US 2018/0177784, US 2018/0177870, US № № 16/369654 (подана 29 марта 2019 г.) и US сер. № 62/688164, или его фармацевтически приемлемую соль, каждая из которых включена в настоящий документ в полном объеме посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор KIR, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 и TGFR бета.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор представляет собой MCLA-145.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной

контрольной точки представляет собой ингибитор CTLA-4, например, антитело против CTLA-4. В некоторых вариантах осуществления антитело к CTLA-4 представляет собой ипилимумаб, тремелимумаб, AGEN1884 или CP-675206.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор LAG3, например, антитело против LAG3. В некоторых вариантах осуществления антитело против LAG3 представляет собой BMS-986016, LAG525, INCAGN2385 или эфтилагимод альфа (IMP321).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CD73. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CD73 представляет собой олеклумаб.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор TIGIT. В некоторых вариантах осуществления ингибитор TIGIT представляет собой OMP-31M32.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор VISTA. В некоторых вариантах осуществления ингибитор VISTA представляет собой JNJ-61610588 или CA-170.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор B7-H3. В некоторых вариантах осуществления ингибитор B7-H3 представляет собой эноблитузумаб, MGD009 или 8H9.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор KIR. В некоторых вариантах осуществления ингибитор KIR представляет собой лирилумаб или IPH4102.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор A2aR. В некоторых вариантах осуществления ингибитор A2aR представляет собой CPI-444.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор TGF-бета. В некоторых вариантах осуществления ингибитор TGF-бета представляет собой трабедерсен, галузертиниб или M7824.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PI3K-гамма. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PI3K-гамма представляет собой IPI-549.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CD47. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CD47 представляет собой Hu5F9-G4 или TTI-621.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CD73. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CD73 представляет собой MEDI9447.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CD70. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CD70 представляет собой кусатузумаб или BMS-936561.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор TIM3, например, антитело к TIM3. В некоторых вариантах осуществления антитело к TIM3 представляет собой INCAGN2390, MBG453 или TSR-022.

В некоторых вариантах осуществления молекула ингибитора иммунной контрольной точки является ингибитором CD20, например, антитело к CD20. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD20 представляет собой обинутузумаб или ритуксимаб.

В некоторых вариантах осуществления агонист молекулы иммунной контрольной точки представляет собой агонист OX40, CD27, CD28, GITR, ICOS, CD40, TLR7/8 и CD137 (также известный как 4-1BB).

В некоторых вариантах осуществления агонист CD137 представляет собой урелумаб. В некоторых вариантах осуществления агонист CD137 представляет собой утомилумаб.

В некоторых вариантах осуществления агонист молекулы иммунной контрольной точки является ингибитором GITR. В некоторых вариантах осуществления агонист GITR представляет собой TRX518, MK-4166, INCAGN1876, MK-1248, AMG228, BMS-986156, GWN323, MEDI1873 или MEDI6469. В некоторых вариантах осуществления агонист молекулы иммунной контрольной точки представляет собой агонист OX40, например, антитело-агонист OX40 или слитый белок OX40L. В некоторых вариантах осуществления антитело к OX40 представляет собой INCAGN01949, MEDI0562 (таволимаб), MOXR-0916, PF-04518600, GSK3174998, BMS-986178 или 9B12. В некоторых вариантах осуществления слитый белок OX40L представляет собой MEDI6383.

В некоторых вариантах осуществления агонист молекулы иммунной контрольной точки представляет собой агонист CD40. В некоторых вариантах осуществления агонист CD40 представляет собой CP-870893, ADC-1013, CDX-1140, SEA-CD40, RO7009789, JNJ-64457107, APX-005M или Chi Lob 7/4.

В некоторых вариантах осуществления агонист молекулы иммунной контрольной точки представляет собой агонист ICOS. В некоторых вариантах осуществления агонист

ICOS представляет собой GSK-3359609, JTX-2011 или MEDI-570.

В некоторых вариантах осуществления агонист молекулы иммунной контрольной точки представляет собой агонист CD28. В некоторых вариантах осуществления агонист CD28 представляет собой терализумаб.

В некоторых вариантах осуществления агонист молекулы иммунной контрольной точки представляет собой агонист CD27. В некоторых вариантах осуществления агонист CD27 представляет собой варлилумаб.

В некоторых вариантах осуществления агонист молекулы иммунной контрольной точки является агонистом TLR7/8. В некоторых вариантах осуществления агонист TLR7/8 представляет собой MEDI9197.

Соединения по настоящему изобретению, а также их соли и твердые формы можно использовать в комбинации с биспецифическими антителами. В некоторых вариантах осуществления один из доменов биспецифического антитела нацелен на рецептор PD-1, PD-L1, CTLA-4, GITR, OX40, TIM3, LAG3, CD137, ICOS, CD3 или TGF β . В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело связывается с PD-1 и PD-L1. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело, которое связывается с PD-1 и PD-L1, представляет собой MCLA-136. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело связывается с PD-L1 и CTLA-4. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело, которое связывается с PD-L1 и CTLA-4, представляет собой АК104.

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению или их соли и твердые формы можно использовать в комбинации с одним или более ингибиторами метаболических ферментов. В некоторых вариантах осуществления ингибитор метаболического фермента представляет собой ингибитор IDO1, TDO или аргиназы. Примеры ингибиторов IDO1 включают эпикадостат, NLG919, BMS-986205, PF-06840003, IOM2983, RG-70099 и LY338196. Ингибиторы ингибиторов аргиназы включают INCB1158.

Как описано в данном документе, дополнительные соединения, ингибиторы, средства и т. п. могут быть объединены с представленным соединением или его солью или твердой формой в лекарственной форме для разового или непрерывного приема, или их можно вводить одновременно или последовательно в виде отдельных лекарственных форм.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, и их соли и твердые формы можно применять в комбинации с одним или более средствами для лечения заболеваний, таких как рак. В некоторых вариантах

осуществления средство представляет собой алкилирующее средство, ингибитор протеасом, кортикостероид или иммуномодулирующее средство. Примеры алкилирующего средства включают циклофосфамид (CY), мелфалан (MEL) и бендамустин. В некоторых вариантах осуществления ингибитор протеасом представляет собой карфилзомиб. В некоторых вариантах осуществления кортикостероид представляет собой дексаметазон (DEX). В некоторых вариантах осуществления иммуномодулирующее средство представляет собой леналидомид (LEN) или помалидомид (POM).

Подходящие противовирусные средства, предназначенные для использования в комбинации с соединениями по настоящему изобретению или их солями или твердыми формами, могут включать нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ), ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ), ингибиторы протеаз и другие противовирусные лекарственные средства.

Примеры подходящих НИОТ включают зидовудин (AZT); диданозин (ddl); зальцитабин (ddC); ставудин (d4T); ламивудин (3TC); абакавир (1592U89); адефовир дипивоксил [бис(РОМ)-РМЕА]; лобукавир (BMS-180194); BСН-10652; эмитрицитабин [(-)-FTC]; бета-L-FD4 (также называемый бета-L-D4С и называемый бета-L-2',3'-диклеокси-5-фторцитиден); DAPD, ((-)-бета-D-2,6,-диаминопуриндиоксолан); и лоденозин (FddA). Типичные подходящие ННИОТ включают невирапин (BI-RG-587); делавирадин (ВНАР, U-90152); эфавиренц (DMP-266); PNU-142721; AG-1549; МКС-442 (1-(этоксиметил)-5-(1-метилэтил)-6-(фенилметил)-(2,4(1Н,3Н)-пиримидиндион); и (+)-каланолид А (NSC-675451) и В. Типичные подходящие ингибиторы протеаз включают саквинавир (Ro 31-8959); ритонавир (АВТ-538); индинавир (МК-639); нелфинавир (AG-1343); ампренавир (141W94); лазинавир (BMS-234475); DMP-450; BMS-2322623; АВТ-378; и AG-1 549. Другие противовирусные средства включают гидроксимочевину, рибавирин, IL-2, IL-12, пентафузид и проект № 11607 компании Yisum.

Подходящие средства для применения в комбинации с соединениями, описанными в данном документе, или солями и твердыми формами для лечения рака включают в себя химиотерапевтические средства, таргетные терапии рака, иммунотерапии или лучевую терапию. Соединения, описанные в данном документе, и их соли и твердые формы могут быть эффективными в комбинации с антигормональными средствами для лечения рака молочной железы и других опухолей. Подходящими примерами являются противоэстрогенные средства, включая без ограничения тамоксифен и торемифен, ингибиторы ароматазы, включая без ограничения летрозол, анастрозол и экземестан, адренкортикостероиды (например, преднизон), прогестины (например, мегестрола ацетат) и антагонисты рецептора эстрогена (например, фулвестрант). Подходящие

антигормональные средства, применяемые для лечения рака предстательной железы и других видов рака, также могут быть скомбинированы с соединениями, описанными в данном документе, или их солями или твердыми формами. Они включают в себя антиандрогены, включая без ограничения флутамид, бикалутамид и нилутамид, аналоги релизинг-фактор лютеинизирующего гормона (LHRH), включая лейпролид, гозерелин, трипторелин и гистрелин, антагонисты LHRH (например, дегареликс), блокаторы андрогеновых рецепторов (например, энзалутамид) и средства, которые ингибируют выработку андрогенов (например, абиратерон).

Соединения, описанные в данном документе, и их соли и твердые формы могут быть объединены с другими средствами против киназ мембранных рецепторов или в последовательности с ними, особенно для пациентов, у которых развилась первичная или приобретенная резистентность к таргетной терапии. Такие терапевтические средства включают ингибиторы или антитела к EGFR, Her2, VEGFR, c-Met, Ret, IGFR1 или Flt-3 и против связанных с раком киназ слитых белков, таких как Bcr-Abl и EML4-Alk. Ингибиторы EGFR включают гефитиниб и эрлотиниб, а ингибиторы EGFR/Her2 включают, но не ограничиваются ими, дакомитиниб, афатиниб, лапитиниб и нератиниб. Антитела против EGFR включают, но не ограничиваются ими, цетуксимаб, панитумумаб и нецитумумаб. Ингибиторы c-Met могут быть использованы в комбинации с ингибиторами FGFR. Они включают в себя онартумзумаб, тивантиниб и INC-280. Средства против Abl (или Bcr-Abl) включают иматиниб, дазатиниб, нилотиниб и понатиниб, а средства против Alk (или EML4-ALK) включают кризотиниб.

Ингибиторы ангиогенеза могут быть эффективными при некоторых опухолях в комбинации с ингибиторами FGFR. Они включают в себя антитела против VEGF или VEGFR или ингибиторы киназы VEGFR. Антитела или другие терапевтические белки против VEGF включают в себя бевацизумаб и афлиберцепт. Ингибиторы киназ VEGFR и другие ингибиторы ангиогенеза включают в себя, помимо прочего, сунитиниб, сорафениб, акситиниб, цедираниб, пазопаниб, регорафениб, бриваниб и вандетаниб.

Активация внутриклеточных сигнальных путей часто наблюдается при раке, и средства, нацеленные на компоненты этих путей, комбинируют со средствами, нацеленными на рецепторы, для повышения эффективности и снижения резистентности. Примеры средств, которые могут быть объединены с соединениями, описанными в данном документе, или их солями или твердыми формами включают ингибиторы пути PI3K-AKT-mTOR, ингибиторы пути Raf-MAPK, ингибиторы пути JAK-STAT и ингибиторы белковых шаперонов и прогрессии клеточного цикла.

Средства против PI3 киназы включают без ограничения топиралисиб, иделалисиб,

бупарлисиб. Ингибиторы mTOR, такие как рапамицин, сиролимус, темсиролимус и эверолимус, можно комбинировать с ингибиторами FGFR. Другие подходящие примеры включают, но не ограничиваются ими, вемурафениб и дабрафениб (ингибиторы Raf) и траметиниб, селуметиниб и GDC-0973 (ингибиторы MEK). Ингибиторы одного или более JAK (например, руксолитиниб, барицитиниб, тофацитиниб), Hsp90 (например, танеспимицин), циклинзависимых киназ (например, палбоциклиб), HDAC (например, панобиностат), PARP (например, олапариб) и протеасом (например, бортезомиб, карфилзомиб) также могут быть объединены с соединениями, описанными в данном документе, или их солями или твердыми формами. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK является селективным в отношении JAK1 по сравнению с JAK2 и JAK3.

Другие подходящие средства для использования в комбинации с соединениями, описанными в данном документе, или их солями или твердыми формами включают комбинации химиотерапии, такие как двойные препараты на основе платины, используемые при раке легких и других солидных опухолях (цисплатин или карбоплатин плюс гемцитабин; цисплатин или карбоплатин плюс доцетаксел; цисплатин или карбоплатин плюс паклитаксел; цисплатин или карбоплатин плюс пеметрексед) или гемцитабин плюс связанные частицы паклитаксела (Abraxane®).

Подходящие химиотерапевтические или другие противораковые средства включают в себя, например, алкилирующие средства (включая без ограничения азотистые иприты, производные этиленимина, алкилсульфонаты, нитрозомочевины и триазены), такие как урациловый иприт, хлорметин, циклофосфамид (CytoxanTM), ифосфамид, мелфалан, хлорамбуцил, пипоброман, триэтиленмеламин, триэтилтиофосфорамин, бусульфан, кармустин, ломустин, стрептозоцин, дакарбазин и темозоломид.

Другие подходящие средства для использования в комбинации с соединениями, описанными в данном документе, или их солями или твердыми формами включают стероиды, включая 17-альфа-этинилэстрадиол, диэтилстильбэстрол, тестостерон, преднизон, флуоксиместерон, метилпреднизолон, метилтестостерон, преднизолон, триамцинолон, хлортрианизен, гидроксипрогестерон, аминоклотетимид и медроксипрогестеронацетат.

Другие подходящие средства для использования в комбинации с соединениями, описанными в данном документе, или их солями или твердыми формами включают: дакарбазин (DTIC), необязательно вместе с другими химиотерапевтическими лекарственными средствами, такими как кармустин (BCNU) и цисплатин; «Дартмутский режим», который состоит из DTIC, BCNU, цисплатина и тамоксифена; комбинацию цисплатина, винбластина и DTIC; или темозоломид. Соединения, описанные в данном

документе, и их соли и твердые формы также могут быть объединены с лекарственными средствами иммунотерапии, включая цитокины, такие как интерферон альфа, интерлейкин 2 и фактор некроза опухоли (TNF), в составе.

Подходящие химиотерапевтические или другие противораковые средства включают, например, антиметаболиты (включая без ограничения антагонисты фолиевой кислоты, аналоги пиримидина, аналоги пурина и ингибиторы аденозиндеаминазы), такие как метотрексат, 5-фторурацил, флоксуридин, цитарабин, 6-меркаптопурин, 6-тиогуанин, флударабина фосфат, пентостатин и гемцитабин.

Подходящие химиотерапевтические или другие противораковые средства дополнительно включают, например, некоторые природные продукты и их производные (например, алкалоиды барвинка, противоопухолевые антибиотики, ферменты, лимфокины и эпиподофиллотоксины), такие как винбластин, винкристин, виндезин, блеомицин, дактиномицин, даунорубицин, доксорубицин, эпирубицин, идарубицин, ага-С, паклитаксел (TAXOLTM), митрамицин, дезоксикоформицин, митомицин-С, L-аспарагиназу, интерфероны (особенно IFN- α), этопозид и тенипозид.

Другие цитотоксические средства включают навельбен, СРТ-11, анастразол, летразол, капецитабин, релоксафин, циклофосфамид, ифосамид и дролоксафин.

Также подходящими являются цитотоксические средства, такие как эпидофиллотоксин; антинеопластический фермент; ингибитор топоизомеразы; прокарбазин; митоксантрон; координационные комплексы платины, такие как цис-платин и карбоплатин; модификаторы биологического ответа; ингибиторы роста; антигормональные терапевтические средства; лейковорин; тегафур; и гемопоэтические факторы роста.

Другое(-ие) противораковое(-ые) средство(-а) включает(-ют) терапевтические антитела, такие как трастузумаб (герцептин), антитела к костимулирующим молекулам, такие как антитела CTLA-4, 4-1BB, PD-L1 и PD-1, или антитела к цитокинам (IL-10, TGF- β и т. п.).

Другие противораковые средства также включают те, которые блокируют миграцию иммунных клеток, например антагонисты хемокиновых рецепторов, включая CCR2 и CCR4.

Другие противораковые средства также включают средства, усиливающие иммунную систему, такие как адъюванты, или адоптивный перенос Т-клеток.

Противораковые вакцины включают дендритные клетки, синтетические пептиды, ДНК-вакцины и рекомбинантные вирусы. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения противоопухолевые вакцины включают белки вирусов,

вызывающих рак человека, таких как вирусы папилломы человека (HPV), вирусы гепатита (HBV и HCV) и вирус саркомы герпеса Капоши (KHSV). Неограничивающие примеры противоопухолевых вакцин, которые можно применять, включают пептиды антигенов меланомы, такие как пептиды gp100, антигены MAGE, Trp-2, MART1 и/или тирозиназа, или опухолевые клетки, трансфицированные для экспрессии цитокина GM-CSF.

Соединения по настоящему изобретению и их соли и твердые формы можно применять в комбинации с трансплантатом костного мозга для лечения различных опухолей гематопозитического происхождения.

Способы безопасного и эффективного введения большинства этих химиотерапевтических агентов известны специалистам в данной области техники. Кроме того, их применение описано в стандартной литературе. Например, введение многих химиотерапевтических агентов описано в публикации «Physicians' Desk Reference» (PDR, например, 1996 edition, Medical Economics Company, Монтвейл, штат Нью-Джерси), описание которой включено в настоящий документ в полном объеме посредством ссылки.

Как описано в данном документе, дополнительные соединения, ингибиторы, средства и т. п. могут быть объединены с представленным соединением или его солью или твердой формой в лекарственной форме для разового или непрерывного приема, или их можно вводить одновременно или последовательно в виде отдельных лекарственных форм.

Состав, лекарственные формы и введение

При использовании в качестве фармацевтических препаратов соединения по настоящему изобретению или их твердые формы, или соли можно вводить в виде фармацевтических композиций. Таким образом, в настоящем изобретении предложена композиция, включающая соединения по настоящему изобретению или их твердые формы, или соли и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель. Эти композиции могут быть получены способом, хорошо известным в области фармацевтики, и могут вводиться различными путями, в зависимости от того, показано ли местное или системное лечение, и от области, подлежащей лечению. Введение может быть местным (включая трансдермальное, эпидермальное, офтальмологическое и через слизистые оболочки, включая интраназальное, вагинальное и ректальное введение), легочным (*например*, путем ингаляции или вдувания порошков или аэрозолей, в том числе с помощью небулайзера; интратрахеально или интраназально), пероральным или парентеральным. Парентеральное введение включает внутривенное, внутриартериальное, подкожное, внутрибрюшинное внутримышечное введение или инъекцию или инфузию; или внутрочерепное, *например*, внутриоболочечное или

внутрижелудочковое введение. Парентеральное введение может осуществляться в форме однократной болюсной дозы или может осуществляться, *например*, с помощью перфузионного насоса непрерывного действия. Фармацевтические композиции и составы для местного применения могут включать в себя трансдермальные пластыри, мази, лосьоны, крема, гели, капли, суппозитории, спреи, жидкости и порошки. Необходимыми или желательными могут быть традиционные принятые фармацевтические носители, водные, порошковые или масляные основы, загустители и тому подобное.

Настоящее изобретение также включает фармацевтические композиции, которые содержат в качестве активного ингредиента соединения по настоящему изобретению или их твердые формы, или соли в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями или вспомогательными веществами. В некоторых вариантах осуществления композиция пригодна для местного применения. При приготовлении композиций по настоящему изобретению активный ингредиент обычно смешивают со вспомогательным веществом, разбавляют вспомогательным веществом или заключают в такой носитель в форме, *например*, капсулы, саше, бумаги или другой контейнер. Когда вспомогательное вещество служит разбавителем, оно может быть твердым, полутвердым или жидким материалом, который служит средой-носителем, носителем или средой для активного ингредиента. Таким образом, композиции могут быть в форме таблеток, пилюль, порошков, пастилок для рассасывания, саше, капсул, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (в твердой или жидкой среде), мазей, содержащих, *например*, до 10% по весу активного соединения по настоящему изобретению или его соли или твердой формы, мягких и твердых желатиновых капсул, суппозиториях, стерильных растворов для инъекций и стерильных упакованных порошков.

При получении состава активное соединение или его соль или твердую форму можно измельчить с получением соответствующего размера частиц перед объединением с другими ингредиентами. Если активное соединение или его соль или твердая форма по существу нерастворимы, их можно измельчить до размера частиц менее 200 меш. Если активное соединение или его соль или твердая форма по существу растворимы в воде, размер частиц можно регулировать посредством измельчения, добиваясь по существу равномерного распределения в составе, *например*, около 40 меш.

Соединения по настоящему изобретению или их твердые формы, или соли можно размалывать, используя известные способы помола, такие как мокрый помол, для получения частиц с размером, подходящим для формирования таблеток и составов другого типа. Мелкоизмельченные (наночастицы) препараты соединений или их солей

или твердых форм по настоящему изобретению могут быть получены посредством способов, известных в данной области, см., *например*, WO 2002/000196.

Некоторые примеры подходящих наполнителей включают лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмалы, гуммиарабик, фосфат кальция, альгинаты, трагакант, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, воду, сироп и метилцеллюлозу. Составы могут дополнительно включать: смазывающие средства, такие как тальк, стеарат магния и минеральное масло; смачивающие средства; эмульгирующие и суспендирующие средства; консерванты, такие как метил- и пропилгидроксibenзоаты; подсластители и ароматизаторы. Композиции согласно настоящему изобретению могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечивать быстрое, замедленное или отсроченное высвобождение активного ингредиента после введения пациенту с использованием процедур, известных в данной области техники.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит силикатизированную микрокристаллическую целлюлозу (SMCC) и по меньшей мере одно соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза содержит приблизительно 98% микрокристаллической целлюлозы и приблизительно 2% диоксида кремния по весу.

В некоторых вариантах осуществления композиция представляет собой композицию с медленным высвобождением, содержащую соединение по настоящему изобретению или его твердую форму, или соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит по меньшей мере одно соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один компонент, выбранный из микрокристаллической целлюлозы, моногидрата лактозы, гидроксипропилметилцеллюлозы и полиэтиленоксида. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит по меньшей мере одно соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, а также микрокристаллическую целлюлозу, моногидрат лактозы и гидроксипропилметилцеллюлозу. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит по меньшей мере одно соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, а также микрокристаллическую целлюлозу, моногидрат лактозы и полиэтиленоксид. В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит стеарат магния или диоксид кремния. В некоторых

вариантах осуществления микрокристаллическая целлюлоза представляет собой Avicel PH102™. В некоторых вариантах осуществления моногидрат лактозы представляет собой Fast-flo 316™. В некоторых вариантах осуществления гидроксипропилметилцеллюлоза представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу 2208 K4M (*например*, Methocel K4 M Premier™) и/или гидроксипропилметилцеллюлозу 2208 K100LV (*например*, Methocel K00LV™). В некоторых вариантах осуществления полиэтиленоксид представляет собой полиэтиленоксид WSR 1105 (*например*, Polyox WSR 1105™).

В некоторых вариантах осуществления для получения композиции используется процесс влажной грануляции. В некоторых вариантах осуществления для получения композиции используется процесс сухой грануляции.

Композиции могут быть составлены в виде стандартной лекарственной формы, причем каждая доза содержит от приблизительно 5 до приблизительно 1000 мг (1 г), чаще от приблизительно 100 мг до приблизительно 500 мг активного ингредиента. В некоторых вариантах осуществления каждая доза содержит около 10 мг активного ингредиента. В некоторых вариантах осуществления каждая доза содержит около 50 мг активного ингредиента. В некоторых вариантах осуществления каждая доза содержит около 25 мг активного ингредиента. Термин «стандартные лекарственные формы» относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве единичных доз для людей и других млекопитающих, каждая единица содержит заранее определенное количество активного материала, рассчитанное для получения необходимого терапевтического эффекта, в сочетании с подходящим фармацевтическим наполнителем.

Компоненты, используемые для составления фармацевтических композиций, имеют высокую чистоту и по сути не содержат потенциально вредных примесей (*например*, по меньшей мере национальную пищевую степень чистоты, как правило, по меньшей мере аналитическую степень чистоты и более конкретно по меньшей мере фармацевтическую степень чистоты). В частности, для использования человеком композиция предпочтительно производится или составляется в соответствии со стандартами Надлежащей производственной практики, как определено в применимых правилах Управления США по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов. Например, подходящие составы могут быть стерильными и/или по сути изотоническими и/или полностью соответствовать всем правилам надлежащей производственной практики Управления США по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов.

Активное соединение или его соль или твердая форма могут быть эффективными в широком диапазоне доз, и их обычно вводят в терапевтически эффективном количестве.

Однако следует понимать, что фактически вводимое количество соединения или его соли или твердой формы обычно определяется врачом в соответствии с соответствующими обстоятельствами, включая состояние, подлежащее лечению, выбранный путь введения, фактическое введенное соединение, возраст, вес и реакцию отдельного пациента, тяжесть симптомов пациента и т.п.

Терапевтическая дозировка соединения по настоящему изобретению или его твердой формы или соли может варьировать в зависимости, *например*, от конкретного применения, для которого проводится лечение, способа введения соединения, или его соли, или твердой формы, здоровья и состояние пациента, а также мнения врача, назначившего препарат. Доля или концентрация соединения по настоящему изобретению или его соли или твердой формы в фармацевтической композиции может варьировать в зависимости от ряда факторов, включая дозировку, химические характеристики (*например*, гидрофобность) и путь введения. Например, соединения по изобретению или их твердые формы или соли могут быть предоставлены в водном физиологическом буферном растворе, содержащем от около 0,1 до около 10% масс./об. соединения для парентерального введения. Дозировка, вероятно, будет зависеть от таких переменных, как тип и степень прогрессирования заболевания или расстройства, общее состояние здоровья конкретного пациента, относительная биологическая эффективность выбранного соединения, состав вспомогательного вещества и способ его введения. Эффективные дозы можно экстраполировать из кривых доза-ответ, полученных из тест-систем *in vitro* или на животных моделях.

Для приготовления твердых композиций, таких как таблетки, основной активный ингредиент смешивают с фармацевтическим вспомогательным веществом с образованием твердой предварительно составленной композиции, содержащей гомогенную смесь соединения по настоящему изобретению или его соли или твердой формы. Когда указывают, что данные предварительные композиции гомогенны, понимают, что активный ингредиент, как правило, диспергирован равномерно по всей композиции, так что композицию легко можно разделить на равно эффективные единичные лекарственные формы, такие как таблетки, драже и капсулы.

Таблетки или драже по настоящему изобретению могут быть покрыты оболочкой или составлены иным образом для получения лекарственной формы, обеспечивающей преимущество пролонгированного действия. Например, таблетка или драже может содержать внутренний компонент дозировки и внешний компонент дозировки, причем последний находится в форме оболочки для первого. Два компонента могут разделяться энтеросолюбильным слоем, который препятствует разложению в желудке и позволяет

внутреннему компоненту в неизменном виде попасть в двенадцатиперстную кишку или высвободиться отсрочено. Для таких энтеросолюбильных слоев или покрытий можно использовать различные вещества, такие вещества включают ряд полимерных кислот и смесей полимерных кислот с такими веществами, как шеллак, цетиловый спирт и ацетат целлюлозы.

Жидкие формы, в которые соединения и их твердые и твердые формы и композиции по настоящему изобретению могут быть включены для перорального введения или введения посредством инъекции, включают водные растворы, сиропы с соответствующим вкусом, водные или масляные суспензии и ароматизированные эмульсии с пищевыми маслами, такими как хлопковое масло, кунжутное масло, кокосовое масло или арахисовое масло, а также настойки и аналогичные фармацевтические средства.

Композиции для ингаляции или инсуффляции включают в себя растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях или их смесях и порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, описанные *выше*. В некоторых вариантах осуществления композиции вводят в дыхательные пути через рот или нос для локального или системного эффекта. Композиции можно распылять, используя инертные газы. Распыленные растворы можно вдыхать непосредственно из устройства для распыления, или устройство для распыления можно присоединить к маске для лица, кислородной палатке или дыхательному аппарату с перемежающимся положительным давлением. Растворы, суспензии или порошковые композиции можно вводить перорально или через нос, используя устройства, которые доставляют препарат соответствующим образом.

Составы для местного применения могут содержать один или большее количество традиционных носителей. В некоторых вариантах осуществления мази могут содержать воду и один или более гидрофобных носителей, выбранных, *например*, из жидкого парафина, полиоксиэтиленалкилового эфира, пропиленгликоля, белого вазелина и т. п. Композиции-носители кремов могут быть на основе воды в комбинации с глицерином и одним или более других компонентов, *например*, глицеринмоностеаратом, PEG-глицеринмоностеаратом и цетилстеариловым спиртом. Гели могут быть составлены с использованием изопропилового спирта и воды, подходящим образом в комбинации с другими компонентами, такими как, *например*, глицерин, гидроксипропилцеллюлоза и т. п. В некоторых вариантах осуществления составы для местного применения содержат по меньшей мере около 0,1, по меньшей мере около 0,25, по меньшей мере около 0,5, по меньшей мере около 1, по меньшей мере около 2 или по меньшей мере около 5 масс. %

соединения по настоящему изобретению. Составы для местного применения могут быть подходящим образом упакованы в пробирки, *например*, 100 г, которые необязательно связаны с инструкциями по лечению выбранного показания, *например*, псориаза или другого кожного заболевания.

Количество соединения или его соли или твердой формы, или композиции, вводимой пациенту, будет варьировать в зависимости от того, что вводят, цели введения, например, профилактика или терапия, состояния пациента, способа введения и т. д. Для терапевтических целей композиции можно вводить пациенту, уже страдающему от заболевания, в количестве, достаточном для лечения или по меньшей мере частичного ослабления симптомов заболевания или его осложнений. Эффективные дозы будут зависеть от состояния заболевания, подлежащего лечению, а также от решения лечащего врача в зависимости от таких факторов, как тяжесть заболевания, возраст, вес и общее состояние пациента и т. п.

Композиции, вводимые пациенту, могут находиться в форме фармацевтических композиций, описанных выше. Эти композиции могут быть стерилизованы обычными методиками стерилизации или могут быть подвергнуты стерилизующей фильтрации. Водные растворы могут быть упакованы для применения как есть или лиофилизированы, при этом лиофилизированный препарат объединяют со стерильным водным носителем перед введением. рН составов соединений обычно составляет от 3 до 11, более предпочтительно от 5 до 9 и наиболее предпочтительно от 7 до 8. Следует понимать, что использование некоторых из вышеупомянутых наполнителей, носителей или стабилизаторов приведет к образованию фармацевтических солей.

Терапевтическая дозировка соединения по настоящему изобретению или его твердой формы или соли может варьироваться в зависимости, *например*, от конкретного применения, для которого проводится лечение, способа введения соединения, здоровья и состояния пациента и заключения лечащего врача. Доля или концентрация соединения по изобретению или его твердой формы, или соли в фармацевтической композиции может варьироваться в зависимости от ряда факторов, включая дозировку, химические характеристики (*например*, гидрофобность) и путь введения. Дозировка, вероятно, будет зависеть от таких переменных, как тип и степень прогрессирования заболевания или расстройства, общее состояние здоровья конкретного пациента, относительная биологическая эффективность выбранного соединения, состав вспомогательного вещества и способ его введения. Эффективные дозы можно экстраполировать из кривых доза-ответ, полученных из тест-систем *in vitro* или на животных моделях.

ПРИМЕРЫ

Экспериментальные методы

Порошковая рентгеновская дифракция (XRPD)

XRPD получали на рентгеновском порошковом дифрактометре (XRPD) Bruker D8 Advance ECO. Общие экспериментальные процедуры для XRPD были следующими: (1) рентгеновское излучение меди при 1,5418 Å и детектор LYNXEYE™; (2) мощность рентгеновского излучения при 40 кВ, 25 мА; и (3) порошок образца диспергировали на держателе образца с нулевым фоном. Общие условия измерения для XRPD были следующими: исходный угол 3 градуса; угол остановки 30 градусов; отбор пробы 0,015 градуса; и скорость сканирования 2 град/мин.

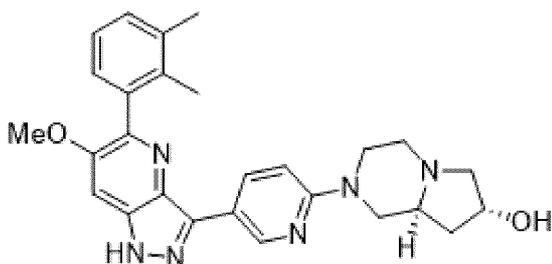
Дифференциальная Сканирующая Калориметрия (ДСК)

ДСК получали посредством дифференциальной сканирующей калориметрии TA Instruments, Discovery DSC2500 с автоматическим пробоотборником. Условия прибора ДСК были следующими: 20-300°C со скоростью 10°C/мин.; алюминиевая кювета для образцов и крышка Tzero; и поток газообразного азота со скоростью 50 мл/мин.

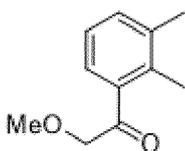
Термогравиметрический анализ (ТГА)

ТГА получали с помощью термогравиметрического анализатора TA Instruments, Discovery TGA5500 с автоматическим пробоотборником. Общие экспериментальные условия для ТГА были следующими: изменение температуры от 25°C до 300°C со скоростью 10°C/мин.; продувка азотом, поток газа со скоростью 25 мл/мин.; платиновый держатель образца.

Пример 1: Получение соединения 1



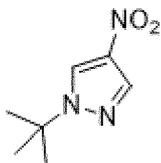
Стадия 1. 1-(2,3-диметилфенил)-2-метоксиэтан-1-он



Смесь магниевой стружки (127,4 г, 5,24 моль, 1,12 экв.) и безводного тетрагидрофурана (9,5 л) нагревали до 40°C. Как только температура стабилизировалась, добавляли йод (1,5 г, 5,9 ммоль, 0,0012 экв.). По капле добавляли 1-бром-2,3-диметилбензол (970 г, 5,24 моль, 1,12 экв.). После добавления 10% исходного вещества цвет йода исчезал. Реакция была экзотермической. Добавление по капле продолжали в

течение 90 минут и температуру медленно повышали до кипения (65-67°C). После перемешивания при 65°C в течение часа реакционную смесь охлаждали на водяной бане до комнатной температуры (18°C). 2-метоксиацетонитрил (333 г, 4,685 моль, 1 экв.) добавляли по каплям в течение 30 минут, что приводило к экзотермическому эффекту до 26°C. Реакционную смесь перемешивали при низкой температуре в течение ночи. Водяную баню заменяли баней лед/вода и реакционную смесь охлаждали до 2°C. Концентрированную HCl (37%, 840 мл, 10,1 моль, 2,15 экв.) смешивали со льдом (2,2 кг) и водой (2,2 л) и холодный раствор добавляли в реакционную смесь одной порцией. Температуру реакционной смеси повышали до 27°C. Через 10 минут охлаждающую баню удаляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение пяти часов. Добавляли этилацетат (1200 мл) и слои разделяли. Водный слой дополнительно экстрагировали этилацетатом (2×600 мл). Объединенные органические слои упаривали при пониженном давлении. К остатку добавляли гептаны (3 л) и диоксид кремния (500 г) и смесь перемешивали 10 минут. Твердые вещества фильтровали и промывали гептанами (2 л) и 10% этилацетатом в гептанах (5 л). Фильтраты концентрировали при пониженном давлении. Полученное красное масло подвергали дальнейшей очистке на Biotage 150, элюируя сначала градиентом от 0 до 5% этилацетата в гептанах, а затем 10% метанола в этилацетате. Чистые фракции объединяли и упаривали при пониженном давлении. Масло далее сушили на роторном испарителе Büchi в высоком вакууме при 40°C в течение двух часов с получением 1-(2,3-диметилфенил)-2-метоксиэтан-1-она (617,5 г, выход 74%) в виде желтого масла. ЖХМС рассчитано для C₁₁H₁₄O₂: 178,1; получено: 179,1 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,27 (м, 2 H), 7,14 (м, 1 H), 4,48 (с, 2 H), 3,48 (с, 3 H), 2,32 (с, 3 H), 2,31 (с, 3 H).

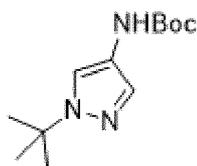
Стадия 2. 1-(трет-бутил)-4-нитро-1H-пиразол



Серную кислоту (630 мл, 1166 г, 11,89 моль, 1,4 экв.) добавляли в течение пяти минут к смеси 4-нитро-1H-пиразола (960 г, 8,49 моль, 1 экв.) и трет-бутилацетата (3,1 кг, 3,68 л, 26,68 моль, 3,1 экв.) в 1,4-диоксане (7 л) при комнатной температуре (16°C). Во время добавления температуру реакционной смеси повышали до 38°C. Через несколько минут образовался белый осадок. Реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали при данной температуре в течение пяти минут до растворения всего твердого вещества. Реакционную смесь перемешивали и оставляли охлаждаться до комнатной температуры в течение ночи. Анализ ЖХМС показал, что реакция завершилась. Реакционную смесь

охлаждали до 0°C и рН доводили до 10 с использованием 4 н гидроксида натрия (~10 л). Продукт экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (1 л) и сушили над сульфатом натрия (600 г). Раствор фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в гептанах (3 л) при 60°C. Раствору давали остыть до комнатной температуры при перемешивании в течение ночи. Твердое вещество фильтровали, промывали гептаном (1 л) и сушили в вакууме при 30°C с получением 1-(*трет*-бутил)-4-нитро-1*H*-пиразола (1212 г, выход 84,4%, чистота >97%) в виде светло-розового твердого вещества. Фильтрат упаривали досуха. К остатку добавляли гептан (1 л) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Твердое вещество фильтровали, промывали гептаном (300 мл) и сушили в вакууме при 30°C с получением дополнительного 1-(*трет*-бутил)-4-нитро-1*H*-пиразола (172 г, выход 12%, чистота >97%) в виде светло-розового твердого вещества и с общим выходом (1384 г, выход 96,4%). ЖХМС рассчитано для C₇H₁₁N₃O₂: 169,1; получено: 170,1 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,23 (с, 1 H), 8,08 (с, 1 H), 1,62 (с, 9 H).

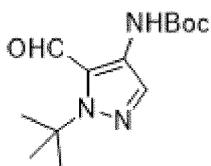
*Стадия 3. Трет-бутил(1-(трет-бутил)-1*H*-пиразол-4-ил)карбамат*



Смесь 1-(*трет*-бутил)-4-нитро-1*H*-пиразола (100 г, 0,591 моль, 1 экв.), ди-*трет*-бутилбикарбоната (142 г, 0,65 моль, 1,1 экв.) и 10% палладия на угле (5 г, влажность 50%) в метаноле (1 л) гидрировали при 40 фунтов на квадратный дюйм. Реакция была экзотермической и температура повышалась до 45°C. Реакционный сосуд вакуумировали и трижды заполняли свежим водородом для удаления углекислого газа. После замедления поступления водорода реакцию проводили при комнатной температуре в течение ночи. Анализ ЖХМС показал, что реакция завершилась. Реакционную смесь фильтровали через целит (200 г), который промывали метанолом (2 x 500 мл). Объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли гептанами (1,5 л) и концентрировали досуха при пониженном давлении для удаления остатков метанола и *трет*-бутанола. Остаток разбавляли гептаном (600 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученные твердые вещества отфильтровывали, промывали гептаном (2 x 200 мл) и сушили в вакууме при 40°C до постоянного веса, получая *трет*-бутил(1-(*трет*-бутил)-1*H*-пиразол-4-ил)карбамат (136 г, выход 96%, чистота 98%) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХМС рассчитано для C₁₂H₂₁N₃O₂: 239,2; получено: 240,2 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,76 (с, 1 H), 7,29 (с, 1 H), 6,33 (с, 1 H), 1,53 (с,

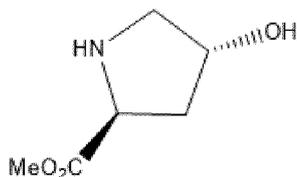
9 H), 1,47 (с, 9 H).

Стадия 4. Трет-бутил(1-(трет-бутил)-5-формил-1H-пиразол-4-ил)карбамат



2,5 н-бутиллития в гексане (2400 мл, 6,0 моль, 2,22 экв.) добавляли в течение 30 минут при поддержании внутренней температуры ниже -65°C к раствору *трет*-бутил-(1-(*трет*-бутил)-1H-пиразол-4-ил)карбамата (647 г, 2,7 моль, 1 экв.) в тетрагидрофуране (9,3 л). После перемешивания при -76°C в течение трех часов добавляли безводный *N,N*-диметилформаид (250 г, 3,42 моля, 1,26 экв.) в течение 3 минут, поддерживая внутреннюю температуру ниже -65°C . Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Добавляли насыщенный хлорид аммония (3100 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут. Слои разделяли и органический слой промывали насыщенным солевым раствором (950 мл). Водные слои подвергали обратной экстракции метил-*трет*-бутиловым эфиром ($2 \times 1,3$ л). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли гептаном (2,6 л) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в смеси дихлорметана (400 мл) и гептана (4 л) и очищали на силикагеле (3 кг), элюируя градиентом от 0 до 50% этилацетата в гептане. Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток сушили в вакууме при 30°C в течение ночи с получением *трет*-бутил(1-(*трет*-бутил)-5-формил-1H-пиразол-4-ил)карбамата (559,4 г, выход 77,4%, чистота 99,5%) в виде светло-розового твердого вещества. ЖХМС рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$: 267,1; получено: 268,1 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,35 (с, 1 H), 8,70 (с, 1 H), 7,99 (с, 1 H), 1,71 (с, 9 H), 1,51 (с, 9 H).

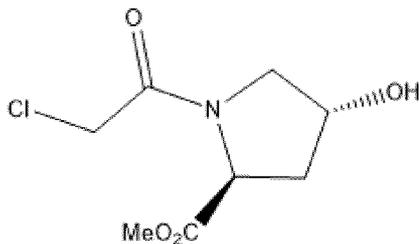
Стадия 5. Метил(2S,4R)-4-гидроксипирролидин-2-карбоксилата гидрохлорид



В колбу емкостью 22 л загружали (2S,4R)-4-гидроксипирролидин-2-карбоновую кислоту (2450 г, 18,68 моль) и метанол (14,5 л) и охлаждали до 0°C . Тионилхлорид (2434 г, 20,55 моль, 1,1 экв.) добавляли по каплям в течение 1 часа, при этом экзотерма постепенно возрастала до 16°C . Сосуд перемещали в нагревательный кожух и нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 2 часов. Реактор охлаждали в течение

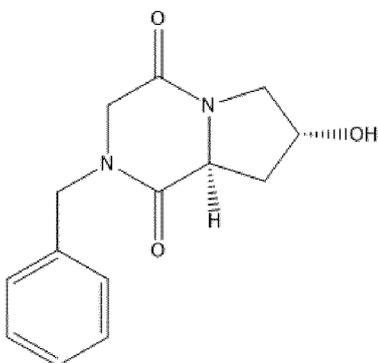
ночи до комнатной температуры и реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении. Удаление метанола в конце концентрирования облегчали добавлением тетрагидрофурана (2×500 мл) с получением неочищенного необходимого соединения (3666 г неочищенного продукта) в виде серого воскообразного твердого вещества. ЖХМС рассчитано для $C_6H_{11}NO_3$: 145,16; получено: 146,21 ($M+H^+$). 1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 4,64-4,57 (м, 2H), 3,68 (с, 3 H), 3,49-3,43 (м, 1 H), 3,34-3,29 (м, 1 H), 2,46-2,37 (м, 1 H), 2,25-2,16 (м, 1 H).

Стадия 6. Метил(2S,4R)-1-(2-хлорацетил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоксилат



В реактор емкостью 100 л загружали метил(2S,4R)-4-гидроксипирролидин-2-карбоксилата гидрохлорид (2157 г, 11,88 моль) и тетрагидрофуран (65 л). Реактор охлаждали до 5°C. Хлорацетилхлорид (1476 г, 13,07 моль, 1,1 экв.) добавляли в течение 10 минут. Реактор нагревали до появления конденсата в течение 3 часов. Анализ с помощью ЖХМС и ЯМР показал, что реакция завершилась. Реактор охлаждали до комнатной температуры и реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении с получением необходимого соединения (2879 г неочищенного продукта) в виде серого твердого вещества. ЖХМС рассчитано для $C_8H_{12}ClNO_4$: 221,64; получено: 222,72 ($M+H^+$). 1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 4,54-4,48 (м, 2 H), 4,23 (с, 2 H), 3,81-3,75 (м, 1 H), 3,72 (с, 3 H), 3,63-3,57 (м, 1 H), 2,32-2,23 (м, 1 H), 2,09-2,00 (м, 1 H)

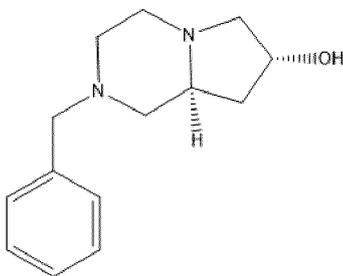
Стадия 7. (7R,8aS)-2-бензил-7-гидроксигексагидротирроло[1,2-a]пирразин-1,4-дион



Бензиламин (2545 г, 23,75 моль, 2 экв.) и триэтиламин (1201 г, 11,87 моль, 1 экв.) последовательно добавляли к раствору метил-(2S,4R)-1-(2-хлорацетил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоксилата (2632 г, 11,87 моль) в метаноле (10 л) при комнатной температуре. После кипячения в течение 3 часов анализ ЖХМС показал, что

реакция завершилась. Раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении до коричневатого твердого вещества. Материал растворяли в дихлорметане (4 л) и добавляли в делительную воронку емкостью 50 л, содержащую воду (4 л). Слои разделяли и органический слой последовательно промывали дополнительным количеством воды (3 x 4 л). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия (500 г) и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал объединяли с двумя другими реакциями для дальнейшей очистки. Объединенный материал дополнительно очищали растиранием в дихлорметане (4 л) при комнатной температуре и фильтровали. Твердые вещества промывали метил-*трет*-бутиловым эфиром (1 л) с получением необходимого соединения (2845 г) в виде твердого вещества коричневого цвета. Фильтраты после растирания концентрировали и очищали на колонке Biotage 150, элюируя дихлорметаном (10 л), а затем 10% метанолом в дихлорметане (20 л), с получением дополнительных 1161 г необходимого соединения (4006 г, выход 54% за 2 стадии) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС рассчитано для C₁₄H₁₆N₂O₃: 260,29; получено: 261,33 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,45-7,20 (м, 5 H), 4,62 (с, 2 H), 4,62-4,54 (м, 1 H), 4,49-4,46 (м, 1H), 4,22-4,15 (м, 1H), 3,77-3,69 (м, 2H), 3,34-3,38 (м, 1H), 2,39-2,32 (м, 1 H), 2,19-2,08 (м, 1H).

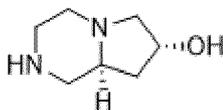
Стадия 8. (7R,8aS)-2-бензилоктагидропирроло[1,2-а]тиразин-7-ол



1M литийалюмогидрида в ТГФ (11,2 л, 11,2 моль, 6 экв.) добавляли к раствору (7*R*,8*aS*)-2-бензил-7-гидроксигексагидропирроло[1,2-а]пиран-1,4-диона (486 г, 1,87 моль, 1 экв.) в ТГФ (2,9 л) при -10°C. Реакционную смесь нагревали до образования конденсата в течение 16 часов, а затем охлаждали до -15°C. К реакционной смеси медленно добавляли этилацетат (388 мл), затем воду (428 мл), 15% раствор гидроксида натрия (428 мл) и воду (1285 мл). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и фильтровали через слой целита. Осадок на фильтре промывали ТГФ (2 x 2 л). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и выпаривали совместно с этилацетатом (2x2 л) для удаления остаточного ТГФ. Остаток перекристаллизовывали при комнатной температуре из этилацетата (430 мл). Твердое вещество собирали фильтрованием и промывали холодным этилацетатом (180 мл) с получением необходимого продукта (259 г, выход 59%) в виде светло-желтого твердого вещества.

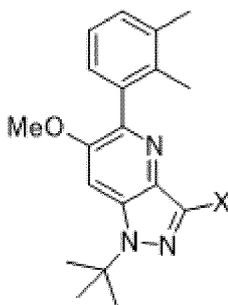
ЖХМС рассчитано для $C_{14}H_{20}N_2O$: 232,3; получено: 233,2 ($M+H^+$). 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,34-7,21 (м, 5H), 4,69 (д, 1H), 4,22-4,12 (м, 1H), 3,53-3,42 (м, 2H), 3,23 (дд, 1H), 2,84-2,73 (м, 2H), 2,67 (дд, 1H), 2,30-2,21 (м, 1H), 2,20-2,12 (м, 1H), 2,09-2,01 (м, 1H), 1,91 (дд, 1H), 1,68 (т, 1H), 1,55-1,42 (м, 2H).

Стадия 9. (7R,8aS)-октагидропирроло[1,2-а]пирозин-7-ол



В две продутые азотом шейкерные бутылки Парра емкостью 2 л добавляли 10% палладий на угле (50% влажный, 25,6 г, 12,1 ммоль, 0,02 экв.). К влажному катализатору добавляли метанол (50 мл). В каждый шейкер добавляли раствор (7R,8aS)-2-бензилоктагидропирроло[1,2-а]пирозин-7-ола (129 г, 500 ммоль, 1 экв.) в метаноле (800 мл). Реакционную смесь гидрировали при комнатной температуре при 25 фунтов на квадратный дюйм водорода в течение 24 часов. Реакционные смеси фильтровали через слой целита (150 г) на воронке из спеченного стекла. Осадок на фильтре промывали метанолом (2×450 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли тетрагидрофураном (2 x 500 мл) и снова концентрировали каждый раз при пониженном давлении для удаления остаточного метанола. Полученное твердое вещество растирали в порошок с ТГФ (360 мл) при комнатной температуре, фильтровали и промывали тетрагидрофураном (100 мл) с получением необходимого соединения (145 г, выход 92%) в виде светло-желтого твердого вещества. ГХМС рассчитано для $C_7H_{14}N_2O$: 142,2; получено: 142,1 ($M+$). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 4,69 (с, 1H), 4,06 (дд, $J=12,0$, 6,2 Нх, 1H), 2,82 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 2,73 (дд, $J=15,8$, 9,6 Гц, 3H), 2,57 (т, $J=11,6$ Гц, 1H) 2,27 (т, $J=10,7$ Гц, 1H), 2,12-1,96 (м, 2H), 1,84 (т, $J=10,8$ Гц, 1H), 1,66 (д, $J=6,1$ Гц, 1H), 1,07 (тд, $J=11,5$, 4,1 Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, ДМСО- d_6): 67,48, 63,85, 61,64, 53,26, 50,62, 45,25, 39,43.

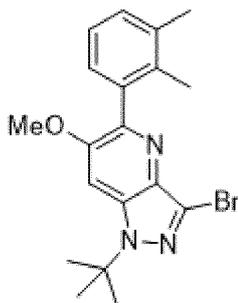
Стадия 10. 1-(трет-бутил)-5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1H-тиразоло[4,3-b]тиридин



В 22-литровую круглодонную колбу загружали 1-(2,3-диметилфенил)-2-метоксиэтан-1-он (659,3 грамм, 3,70 моль, 1,0 экв.), трет-бутил(1-(трет-бутил)-5-

формил-1*H*-пиразол-4-ил)карбамат (989,1 г, 3,70 моль, 1,0 экв.) и этанол (3,3 л). Смесь дегазировали и повторно заполняли азотом. Смесь нагревали до 65°C до состояния раствора. К раствору медленно добавляли метансульфоновую кислоту (427 г, 4,44 моль, 1,2 экв.) при 65°C в течение 1,5 часов. В ходе добавления кислоты цвет смеси менялся до оранжевого, до красного, до темно-красного и до коричневого. Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 10 часов для завершения реакции (ВЭЖХ показала около 6% 1-(2,3-диметилфенил)-2-метоксиэтан-1-она по площади и завершение потребления *трет*-бутил(1-(*трет*-бутил)-5-формил-1*H*-пиразол-4-ил)карбамат). К смеси при 65°C постепенно добавляли воду (7,5 л) в течение 30 минут. Продукт 1-(*трет*-бутил)-5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин постепенно кристаллизовался из раствора при добавлении воды. После добавления воды смесь охлаждали до комнатной температуры (около 20°C) и перемешивали более 3 часов. Твердые вещества выделяли и промывали водой (2 раза по 2 л). Влажный осадок сушили на фильтре, пропуская воздух через осадок в течение ночи (или в вакуумной печи при 50-60°C) с получением 1-(*трет*-бутил)-5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (99,4 грамм, выход 84%, без коррекции). ЖХМС рассчитано для C₁₉H₂₃N₃O: 309. ВЭЖХ-МС: 310 (M+N). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,09 (д, 1H, *J*=0,9 Гц), 7,67 (д, 1H, *J*=1,0 Гц), 7,20 (д, 1H, *J*=7,4 Гц), 7,13 (дд, 1H, *J*=7,5 Гц), 7,03 (дд, 1H, *J*=7,5 Гц), 3,87 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 1,93 (с, 3H), 1,76 (с, 9H).

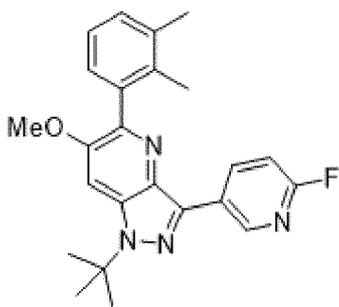
Стадия 11. 3-Бром-1-(трет-бутил)-5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин



В 22-литровую круглодонную колбу загружали 1-(*трет*-бутил)-5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин (1316,5, 4,15 моль, 1,0 экв) и ацетонитрил (10 л). Смесь нагревали до 45°C и *N*-бромсукцинимид (NBS) (768 грамм, 4,27 моль, 1,03 экв.) добавляли восемью порциями, поддерживая температуру реакции 45-60°C. Смесь перемешивали при температуре около 55°C в течение одного часа для завершения реакции (ВЭЖХ показала 0,1% 1-(*трет*-бутил)-5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина по площади). К реакционной смеси постепенно добавляли воду (10 л) при температуре 45-55°C. Продукт 3-бром-1-(*трет*-бутил)-5-(2,3-диметилфенил)-6-

метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин осаждался в ходе добавления воды. Смесь охлаждали до комнатной температуры (около 20°C) и перемешивали более часа. Твердые вещества выделяли. Влажный осадок промывали водой (2 раза по 3 л) и сушили, продувая осадок воздухом в течение ночи (или в вакуумной печи при 50-60°C) с получением необходимого продукта 3-бром-1-(*трет*-бутил)-5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (4147 грамм, выход 97%, без коррекции). Рассчитано для C₁₉H₂₂BrN₃O: 387389. ВЭЖХ-МД: 388,2(М+Н), 390,2 (М+Н). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 7,69 (с, 1Н), 7,40 (д, 1Н, *J*=7,5 Гц), 7,16 (дд, 1Н, *J*=7,5 Гц), 7,05 (дд, 1Н, *J*=7,5 Гц, *J*=1,5 Гц), 3,89 (с, 3Н), 2,30 (с, 3Н), 1,92 (с, 3Н), 1,75 (с, 9Н).

Стадия 12. 1-(трет-бутил)-5-(2,3-диметилфенил)-3-(6-фторпиридин-3-ил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин

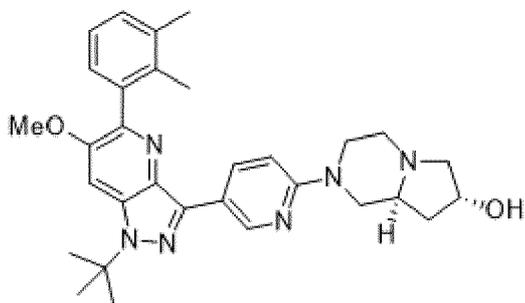


В 22-литровую круглодонную колбу загружали 3-бром-1-(*трет*-бутил)-5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин (815 г, 2,06 моль, 1,0 экв), 2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (516 г, 2,27 моль, 1,1 экв), трехосновный моногидрат фосфата калия (1249 г, 5,15 моль, 2,50 экв), 1,4-диоксан (6,6 л) и воду (1,63 л). Газообразный азот барботировали через смесь в течение 5 минут. В реактор добавляли бис(ди-*трет*-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладий (II) (Pd-132) (1,459 г, 2,06 ммоль, 0,001 экв.). Газообразный азот барботировали через смесь в течение 5 минут. Смесь нагревали до образования конденсата в атмосфере азота и перемешивали в течение 1,5 часов для завершения реакции (ВЭЖХ не выявила обнаруживаемого 3-бром-1-(*трет*-бутил)-5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина). Смесь охлаждали до 50-65°C и к реакционной смеси постепенно добавляли воду (5 л) при 50-65°C для осаждения продукта 1-(*трет*-бутил)-5-(2,3-диметилфенил)-3-(6-фторпиридин-3-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина.

Суспензию охлаждали до комнатной температуры (около 20°C), перемешивали более 3 часов и твердые вещества выделяли. Влажный осадок промывали водой (2 x 3 л) и сушили, пропуская воздух через осадок в течение ночи, с получением 1-(*трет*-бутил)-5-(2,3-диметилфенил)-3-(6-фторпиридин-3-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (833 грамм, Pd 70,2 ч./млн.). В 22-литровую круглодонную колбу загружали 1-(*трет*-бутил)-5-

(2,3-диметилфенил)-3-(6-фторпиридин-3-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин (833 г, Pd 70,2 ч./млн.) и ТГФ (7 л). Смесь нагревали до 50 °С. В раствор добавляли активированный уголь (84 г, 10 вес.%) и смесь перемешивали при температуре 50-60°С в течение 2 часов. Смесь охлаждали до около 35°С и фильтровали через слой *целита* (250 г). Слой фильтра промывали ТГФ (1 л) и объединенный раствор фильтрата и промывки нагревали до около 60°С. К раствору постепенно добавляли воду (10 л) при температуре 50-60°С для осаждения 1-(*трет*-бутил)-5-(2,3-диметилфенил)-3-(6-фторпиридин-3-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина. Суспензию охлаждали до комнатной температуры (около 20°С), перемешивали более 3 часов и твердые вещества выделяли. Влажный осадок промывали водой (2 л) и сушили, пропуская воздух через осадок (или в вакуумной печи при 50-60°С) с получением 1-(*трет*-бутил)-5-(2,3-диметилфенил)-3-(6-фторпиридин-3-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (818 грамм, выход 98%, без коррекции). Содержание палладия: 1,8 ч./млн. Содержание воды по KF: 0,05%. Рассчитано для C₂₄H₂₅FN₄O: 404,5 ВЭЖХ-МС: 405 (М+Н). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,18 (д, 1H, *J*=7,5 Гц 8,6, *J*=2,4 Гц), 8,82 (д, 1H, *J*=2,4 Гц), 7,75 (с, 1H), 7,31 (дд, 1H, *J*=8,6 Гц, *J*=2,7 Гц), 7,21-7,09 (м, 3H), 7,13 (дд, 1H), 3,91 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 1,98 (с, 3H), 1,83 (с, 9H).

Стадия 13. (7*R*,8*aS*)-2-(5-(1-(*трет*-бутил)-5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)октагидропирроло[1,2-*a*]пиазин-7-ол



В 22-литровую круглодонную колбу загружали (7*R*,8*aS*)-октагидропирроло[1,2-*a*]пиазин-7-ол (168 грамм, 1,17 моль, 1,10 экв.) и ТГФ (5,65 л). Смесь нагревали до 50°С, а затем охлаждали до комнатной температуры (около 20°С, смесь может быть слегка мутной). *n*-Бутиллитий (2,5 М в гексане, 1,1 кг, 3,96 моль) загружали при поддержании температуры ниже 40°С посредством применения внешнего охлаждения. После добавления смесь перемешивали в течение 30 минут при температуре около 20°С с получением суспензии дилитий-аниона.

В другую 22-литровую круглодонную колбу загружали 1-(*трет*-бутил)-5-(2,3-диметилфенил)-3-(6-фторпиридин-3-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин (435 грамм, 1,07 моль, 1,0 экв.) и ТГФ (5,65 л). Смесь нагревали до 50°С, а затем охлаждали до комнатной температуры (около 20°С). Раствор 1-(*трет*-бутил)-5-(2,3-диметилфенил)-3-(6-

фторпиридин-3-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина в ТГФ добавляли в суспензию дилитий-аниона при температуре ниже 35°C посредством применения внешнего охлаждения. После переноса смесь перемешивали при температуре около 20°C в течение 1 часа для завершения реакции (ВЭЖХ показала 1-(*трет*-бутил)-5-(2,3-диметилфенил)-3-(6-фторпиридин-3-ил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин менее 0,2% по площади). Смесь гасили добавлением солевого раствора (900 мл) при температуре ниже 40°C. Смесь нейтрализовали посредством добавления 2М водной хлористоводородной кислоты (1,3 л) до рН 8-9 (целевое значение рН 8,5). Фазу ТГФ отделяли и промывали водой (2 раза по 2 л). Органическую фазу выпаривали на роторном испарителе, а остаток повторно суспендировали в ацетонитриле (3,2 л) и воде (6,4 л) при 50°C в течение более 1 часа с получением суспензии. Суспензию охлаждали до комнатной температуры (около 20°C) и перемешивали в течение 2 часов. Твердые вещества выделяли, влажный осадок промывали смесью ацетонитрила и воды (1/2, по объему) (2 л) и водой (2 л), а твердые вещества сушили в вакууме при 70°C с получением (7*R*,8*aS*)-2-(5-(1-(*трет*-бутил)-5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)октагидропирроло[1,2-*a*]пиразин-7-ола (562 грамм, выход 99%, без коррекции). Рассчитано для C₃₁H₃₈N₆O₂: 526,7. ВЭЖХ-МС: 527,2 (М+Н). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 9,14 (дд, 1Н, *J*=1,9 Гц), 8,35 (дд, 1Н, *J*=8,9 Гц, *J*=1,9 Гц), 7,67 (д, 1Н, *J*=1,6 Гц), 7,23 (д, 1Н, *J*=7,5 Гц), 7,17 (д, 1Н, *J*=7,5 Гц), 7,11 (д, 1Н, *J*=7,5 Гц), 6,93 (д, 1Н, *J*=8,9 Гц), 4,79 (дд, 1Н, *J*=4,7 Гц, *J*=1,6 Гц), 4,41 (дд, 1Н, *J*=12,3 Гц, *J*=2,8 Гц), 4,27 (т, 1Н, *J*=11,1 Гц), 3,89 (д, 3Н, *J*=1,6 Гц), 3,37-3,30 (м, 2Н), 2,97 (д, 1Н, *J*=11,1 Гц), 2,84 (ддд, 1Н, *J*=14 Гц, *J*=8,0 Гц, *J*=3,0 Гц), 2,47 (т, 1Н, *J*=11,2 Гц), 2,32 (с, 3Н), 2,30-2,14 (м, 2Н), 1,99 (с, 3Н), 1,99-1,94 (м, 1Н), 1,81 (с, 9Н), 1,64 (дд, 2Н, *J*=9,4 Гц, *J*=6,8 Гц).

Стадия 14. (7*R*,8*aS*)-2-(5-(5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)октагидропирроло[1,2-*a*]пиразин-7-ол (соединение 1)

Водный раствор серной кислоты готовили посредством добавления серной кислоты (1,20 кг, 12,2 моль, 12,0 экв.) к предварительно охлажденной воде (1,07 л). В пятилитровую круглодонную колбу загружали (7*R*,8*aS*)-2-(5-(1-(*трет*-бутил)-5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)октагидропирроло[1,2-*a*]пиразин-7-ол (535 грамм, 1,02 моль, 1,0 экв.) и заранее приготовленный водный раствор серной кислоты. Через раствор барботировали газообразный азот со скоростью более 1,5 литров в минуту. Смесь постепенно нагревали до 100°C в течение 1 часа (примечание: температуру реакции повышали медленно для контроля скорости выделения газообразного изобутена и во избежание повышения давления) и смесь перемешивали при 100°C в течение 1 часа. Конверсия реакции по

данным ВЭЖХ составила около 70%. Внутреннюю температуру постепенно увеличивали до 105°C и смесь перемешивали при 105°C в течение 1 часа (примечание: конверсия реакции по данным ВЭЖХ составляла около 10%). Внутреннюю температуру постепенно повышали со 105°C до 115°C в течение часа. Смесь перемешивали при 115°C до тех пор, пока завершение реакции не было подтверждено посредством ВЭЖХ ((7*R*,8*aS*)-2-(5-(1-(*трет*-бутил)-5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)октагидропирроло[1,2-*a*]пиазин-7-ол ниже 0,5% по данным ВЭЖХ). Смесь охлаждали до около 50°C и добавляли воду (2,2 л) и ТГФ (535 мл). Кислый раствор нейтрализовали добавлением 5 М водного раствора гидроксида натрия до рН 8,0-9,0 (целевой рН 8,5), поддерживая внутреннюю температуру на уровне 50°C - 60°C посредством внешнего охлаждения (примечание: (7*R*,8*aS*)-2-(5-(5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)октагидропирроло[1,2-*a*]пиазин-7-ол постепенно выпадал в осадок из смеси в ходе нейтрализации). Смесь перемешивали при температуре 50-60°C более 2 часов, охлаждали до комнатной температуры (около 20°C) и перемешивали более 3 часов. Твердые вещества выделяли, влажный осадок промывали водой (4 л) и твердые вещества сушили при 70°C в вакууме с получением необходимого соединения 1 (478 грамм, количественный выход, без коррекции). Рассчитано для C₂₇H₃₀N₆O₂: 470,58. ВЭЖХ-МС: 471 (М+Н). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 13,1 (с, 1Н), 9,54 (д, 1Н, *J*=2,3 Гц), 8,41 (дд, 1Н, *J*=8,9 Гц, *J*=2,3 Гц), 7,50 (с, 1Н), 7,23 (д, 1Н, *J*=7,4 Гц), 7,17 (д, 1Н, *J*=7,5 Гц), 7,11 (д, 1Н, *J*=7,5 Гц), 6,95 (д, 1Н, *J*=9,0 Гц), 4,82 (д, 1Н, *J*=4,7 Гц), 4,42 (дд, 1Н, *J*=11,7 Гц, *J*=2,3 Гц), 4,25 (дд, 2Н, *J*=15,6 Гц, *J*=4,5 Гц), 3,84 (с, 3Н), 3,36-3,29 (м, 1Н), 3,01-2,93 (м, 1Н), 2,84 (дт, 1Н, *J*=12,2 Гц, *J*=3,3 Гц), 2,46 (д, 1Н, *J*=11,2 Гц), 2,31 (с, 3Н), 2,25 (д, 1Н, *J*=9,1 Гц), 2,18 (т, 1Н, *J*=11,5 Гц), 1,97 (с, 3Н), 1,64 (дд, 2Н, *J*=9,4 Гц, *J*=6,5 Гц).

Пример 2. Получение фосфата соединения 1

В 22-литровую круглодонную колбу загружали соединение 1 (1,52 кг, 3,21 моль, 1,0 экв; из примера 1), активированный уголь (300 грамм) и IPA (18 л). Смесь нагревали до около 65°C и перемешивали при температуре около 65°C в течение четырех часов. Смесь охлаждали до около 40°C и фильтровали через *целит* (500 грамм). Фильтровальный слой промывали предварительно нагретым IPA (12 л) при температуре 40-50°C. Объединенный фильтрат концентрировали на роторном испарителе, и твердые вещества соединения 1 выпадали в осадок во время концентрирования IPA. Объем IPA уменьшали до около 4 литров и добавляли метанол (4 литра) для кристаллизации соединения 1. Твердые вещества выделяли и сушили с получением соединения 1 (1428 грамм, выход 94%) в виде формы II соединения 1.

В 22-литровую круглодонную колбу загружали соединение 1 (1,42 килограмма, 3,01 моля, 1,0 экв.) и ТГФ (15 л). Смесь нагревали до около 60°C. В раствор загружали метанол (5 л) при температуре около 60°C. Фосфорную кислоту (365 грамм, 85%, 3,16 моль, 1,05 экв.) в метаноле (4,5 л) постепенно загружали в раствор при температуре около 60°C в течение 1 часа (примечание: фосфат соединения 1 выпадал в осадок из смеси во время добавления фосфорной кислоты). Дополнительную воронку промывали метанолом (3 л) в реактор. Полученную суспензию перемешивали при температуре около 60°C в течение 3 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры (около 20°C) и перемешивали более 3 часов. Твердые вещества выделяли и влажный осадок промывали метанолом (3 л). Влажный осадок и метанол (16 л) загружали обратно в 22-литровую круглодонную колбу. Смесь нагревали до образования конденсата и метанол (16 л) отгоняли при атмосферном давлении, постепенно добавляя метанол (16 л) в реактор во время дистилляции. Смесь охлаждали до комнатной температуры (около 20°C) и перемешивали более 3 часов. Твердые вещества выделяли и влажный осадок промывали метанолом (2 л). Влажный осадок и этанол (12 л) загружали в 22-литровый круглодонный реактор. Смесь нагревали до образования конденсата и перемешивали в течение 20 часов с обратным холодильником. Смесь охлаждали до комнатной температуры (около 20°C) и перемешивали более 3 часов. Твердые вещества выделяли, влажный осадок промывали этанолом (3 л) и сушили при 70-80°C с получением формы I фосфата соединения 1 (1446 грамм, выход 83%). Рассчитано для C₂₇H₃₀N₆O₂ (Соединение 1): 470,58. ВЭЖХ-МС: 471 (М+Н). ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) 9,15 (д, 1H, *J*=2,2 Гц), 8,41 (дд, 1H, *J*=8,9, 2,3 Гц), 8,1 (ушир. (с), 1H), 7,50 (с, 1H), 7,22 (д, 1H, *J*=7,4 Гц), 7,16 (т, 1H, *J*=7,4, 7,4 Гц), 7,10 (д, 1H, *J*=7,4 Гц), 6,94 (д, 1H, *J*=9,0 Гц), 4,41 (м, 1H), 4,28 (м, 1H), 4,19 (дд, 1H, *J*=12,2 Гц), 3,83 (с, 3H), 3,37 (м, 1H), 3,06 (д, 1H, *J*=12,2 Гц), 2,99 (дд, 1H, *J*=12,2, 11,0), 2,67 (м, 1H), 2,56 (ушир. (с), 1H), 2,43 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,21 (ушир. (с), 1H), 1,97 (с, 3H), 1,71 (м, 1H). ¹³C ЯМР (125 МГц, ДМСО-*d*₆) 157,9, 152,4, 148,0, 145,7, 140,1, 138,6, 137,7, 136,1, 135,1, 134,7, 134,6, 129,2, 127,5, 124,9, 118,2, 106,8, 98,5, 67,5, 62,1, 60,0, 55,7, 49,9, 47,8, 43,4, 38,3, 20,0, 16,2.

Пример 3. Форма I соединения 1

Форма I соединения 1 была подтверждена как кристаллическое твердое вещество согласно анализу XRPD. Порошковая рентгеновская дифрактограмма показана на фиг. 1, а данные пиков представлены в таблице 1. Соединение I формы I можно получить в соответствии с описанием в примере 1.

Термограмма ДСК представлена на фиг. 2. Термограмма ДСК выявила эндотермическое событие при начальной температуре 22,5°C с пиковой температурой

70,1°C и второе эндотермическое событие при начальной температуре 180,4°C с пиковой температурой 189,5°C.

Термограмма ТГА представлена на фиг. 3. Потеря веса на 1,8%, в основном вследствие обезвоживания, наблюдалась при температуре ниже 140°C.

Таблица 1. Данные XRPD для формы I соединения 1

2-тета (°)	И%
4,9	6,2
9,0	2,1
9,3	19,7
10,1	2,8
11,7	2,4
12,3	15,6
13,5	0,8
14,7	100
15,2	9,4
16,3	70,6
16,9	9,3
17,1	8,5
17,8	17,0
18,5	6,4
19,4	37,3
20,5	24,0
21,6	13,2
21,9	18,6
23,4	2,7
24,0	10,9
24,4	35,9
25,1	28,7
25,6	11,5
25,9	6,5
26,7	1,3
27,6	0,6
28,3	1,2
28,8	0,9

29,2	0,9
------	-----

Пример 4. Форма II соединения 1

Форма II соединения 1 была подтверждена как кристаллическое твердое вещество согласно анализу XRPD. Порошковая рентгеновская дифрактограмма показана на фиг. 4 и данные пиков представлены в таблице 2.

Термограмма FIG представлена на фиг. 5. Термограмма ДСК выявила одно крупное эндотермическое событие при начальной температуре 147,8°C с пиковой температурой 161,5°C.

Термограмма ТГА представлена на фиг. 6. Потеря веса на 6,9%, в основном за счет десольватации, наблюдалась при температуре ниже 180°C. Считается, что форма II соединения 1 представляет собой метаноловый сольват.

Таблица 2. Данные XRPD для формы II соединения 1

2-тета (°)	И%
7,4	21,1
11,1	0,6
11,9	15,4
12,2	38,5
12,5	42,4
12,7	62,5
13,6	100
14,1	6,4
14,5	59,0
14,8	1,5
15,7	64,6
16,3	39,7
16,9	46,4
17,5	10,8
18,1	18,6
18,6	6,5
18,8	30,3
19,1	17,6
19,8	32,4
20,8	98,4
21,3	13,0

22,0	11,0
22,1	16,3
22,9	3,7
23,2	95,6
24,0	21,1
24,3	12,0
24,6	2,0
25,2	6,0
25,7	28,1
25,9	80,4
26,9	10,8
27,4	9,3
27,7	4,9
28,4	13,3
28,9	8,7
29,4	8,4

Пример 5. Определение монокристаллической структуры формы II соединения 1

Сбор данных

Бесцветную иглу приблизительными размерами $0,39 \times 0,05 \times 0,03$ мм³ устанавливали на полимерную петлю в произвольной ориентации. Предварительное исследование и сбор данных проводили на дифрактометре Rigaku SuperNova, оснащённом микрофокусной герметичной рентгеновской трубкой с медным анодом (Cu K α $\lambda=1,54184$ Å) и гибридным пиксельным детектором Dectris Pilatus3 R 200K.

Константы ячеек и матрица ориентации для сбора данных были получены посредством уточнения методом наименьших квадратов с использованием углов установки 7151 отражения в диапазоне $3,6940^\circ < \theta < 77,2510^\circ$. Пространственная группа определена программой CRYALISPRO как $P2_1$ (международные таблицы № 4).

Данные были собраны при максимальном угле дифракции (2θ) $155,208^\circ$ при комнатной температуре. Данные представлены ниже.

Эмпирическая формула	C ₂₈ H ₃₄ N ₆ O ₃
Молекулярный вес по формуле (г моль ⁻¹)	502,61
Температура (К)	298(2)
Длина волны (Å)	1,54184

Кристаллическая система	моноклинная
Пространственная группа	$P2_1$
Параметры элементарной ячейки	
$a=7,40169(13) \text{ \AA}$	$\alpha=90^\circ$
$b=7,38781(11) \text{ \AA}$	$\beta=94,3636(15)^\circ$
$c=23,9007(4) \text{ \AA}$	$\gamma=90^\circ$
Объем элементарной ячейки (\AA^3)	1303,15(4)
Единицы формулы ячейки, Z	2
Расчетная плотность (г см^{-3})	1,281
Коэффициент поглощения (мм^{-1})	0,689
F(000)	536
Размер кристалла (мм^3)	$0,39 \times 0,05 \times 0,03$
Отражения, используемые для измерения клеток	7151
Диапазон θ для измерения ячеек	$3,6940^\circ - 77,2510^\circ$
Общее количество собранных отражений	13697
Диапазоны индекса	$-9 \leq h \leq 9; -9 \leq k \leq 9; -29 \leq l \leq 30$
Диапазон θ для сбора данных	$\theta_{\text{мин.}}=3,710^\circ, \theta_{\text{макс.}}=77,604^\circ$
Полнота до $\theta_{\text{макс.}}$	98,5%
Полнота до $\theta_{\text{полн.}}=67,684^\circ$	100%
Коррекция поглощения	мультисканирование
Диапазон коэффициентов передачи	0,573-1,000
Метод уточнения	полный матричный метод наименьших квадратов F^2
Независимые отражения	5149 [$R_{\text{int}}=0,0325, R_\sigma=0,0353$]
Отражения [$I > 2\sigma(I)$]	4457
Отражения/ограничения/параметры	5149/1/350
Критерий адекватности на F^2	$S=1,05$
Конечные остатки [$I > 2\sigma(I)$]	$R=0,0435, R_w=0,1177$
Конечные остатки [все отражения]	$R=0,0507, R_w=0,1236$
Наибольший дифф. пик и отверстие (e \AA^{-3})	0,342, -0,156
Макс./средний сдвиг/стандартная неопределенность	0,000/0,000
Определение абсолютной структуры	Параметр Флэка: 0,09(15) Параметр Хоффа: 0,15(12) Покрытие Фриделя: 85,2%

Расчетная рентгеновская порошковая дифрактограмма (XRPD)

Расчитанная порошковая рентгеновская дифрактограмма была создана для излучения меди с использованием MERCURY и координат атомов, пространственной группы и параметров элементарной ячейки из монокристаллической структуры. На фиг. 8 показана расчетная рентгеновская порошковая дифрактограмма формы II соединения 1, полученная из монокристаллической структуры.

Эллипсоид атомного смещения и диаграммы упаковки

Диаграмма эллипсоида атомных смещений была построена с использованием MERCURY. Атомы представлены анизотропными тепловыми эллипсоидами с вероятностью 50%. Схемы упаковки и дополнительные рисунки были созданы с использованием MERCURY. Водородная связь представлена пунктирными линиями. Оценку хиральных центров проводили с использованием PLATON. Абсолютная конфигурация оценивается с использованием спецификации правил молекулярной хиральности. Чертеж эллипсоида атомных смещений формы II соединения 1 показан на фиг. 7.

Результаты и обсуждение

Чертеж эллипсоида атомных смещений формы II соединения 1 показан на фиг. 7. Наблюдаемая в асимметричной единице монокристаллической структуры молекула соответствует предполагаемой молекулярной структуре. Асимметричный блок, показанный на фиг. 7, содержит одну молекулу соединения 1 и одну молекулу метанола.

Абсолютную структуру можно определить посредством анализа аномального рассеяния рентгеновских лучей кристаллом. Аномальное рассеяние оценивается по разнице интенсивностей между парами Фриделя. Для данных отражения, измеренных до θ_{\max} , покрытие Фриделя составило 85,2%. Уточненный параметр x , известный как параметр Флэка, кодирует относительное содержание двух компонентов в инверсионном двойнике. Структура содержит долю $1-x$ уточняемой модели и x ее инверсии. При условии, что получена низкая стандартная неопределенность, параметр Флэка должен быть близок к 0, если решенная структура корректна, и близок к 1, если инверсионная модель корректна. Измеренный параметр Флэка для конструкции формы II соединения 1, показанной на фиг. 7 составляет 0,09 со стандартной неопределенностью 0,15, что указывает на достаточную способность различения инверсий.

Дополнительную информацию об абсолютной структуре можно получить, применив байесовскую статистику к разностям Биджвоета. Данные анализ обеспечивает ряд вероятностей для различных гипотез абсолютной структуры. Результатом этого анализа является параметр Хоофта y , который интерпретируется так же, как параметр Флэка x . Кроме того, данный анализ дает три вероятности того, что абсолютная структура

либо правильная, либо неправильная, либо является рацемическим двойником. Для текущего набора данных параметр Хоофта y (эквивалент Флэка) равен 0,15(12), вероятность того, что структура правильна, равна 0,968, вероятность того, что структура неправильна, равна $0,9 \times 10^{-10}$ и вероятность того, что материал является рацемическим двойником, составляет 0,032.

Поэтому абсолютная конфигурация представлена в модели на фиг. 7. Данная структура содержит два хиральных центра, расположенных при C23 и C26 (см. фиг. 7), которые связаны в конфигурации *S* и *R*, соответственно. На фиг. 8 показана расчетная рентгеновская порошковая дифрактограмма формы II соединения 1, полученная из монокристаллической структуры.

Пример 6. Характеристика формы I фосфата соединения 1

Форма I фосфата соединения 1 (продукт примера 2) была подтверждена как кристаллическое твердое вещество согласно анализу XRPD. Порошковая рентгеновская дифрактограмма показана на фиг. 9 и данные пиков представлены в таблице 3.

Термограмма ДСК показана на фиг. 10. Термограмма ДСК выявила эндотермическое событие при начальной температуре 22,9°C с пиковой температурой 63,4°C и второе эндотермическое событие при начальной температуре 232,0°C с пиковой температурой 246,2°C.

Термограмма ТГА показана на фиг. 11. Наблюдалась потеря веса на 3,1%, в основном вследствие обезвоживания, и на 3,2% при температуре 150-275°C. Потеря веса продолжалась при температуре выше 275°C вследствие разложения.

Таблица 3. Данные XRPD для формы I фосфата соединения 1

2-тета (°)	И%
5,3	3,3
8,2	94,9
9,6	25,9
10,0	7,7
10,7	5,5
12,3	5,7
13,0	6,2
13,8	55,5
15,0	49,8
16,1	17,6
16,6	34,5

17,1	14,8
17,6	8,0
18,4	7,6
19,3	13,4
20,1	19,6
21,5	3,3
22,6	100
23,5	20,1
25,2	14,1
26,5	6,3
27,3	6,4
27,8	10,3

Пример 7. Измерение растворимости фосфата соединения 1

Образец фосфата соединения 1 насыщали в различных системах растворителей (таблица 4) при 25°C и 50°C, соответственно. Растворимость каждой из них измеряли посредством ВЭЖХ. Результаты кратко изложены в таблице 4.

Как при 25°C, так и при 50°C образец фосфата соединения 1 имеет относительно хорошую растворимость (> 10 мг/мл) в DMF и ДМСО. Мало растворим (1-10 мг/мл) в MeOH и MeOEtOH, а также в H₂O при 50°C. Он почти не растворим (< 1 мг/мл) в CH₃CN, CHCl₃, DCM, 1,4-диоксане, MIBK, толуоле, ТГФ, ацетоне, *n*-BuOH, МТВЕ, EtOH, EtOAc, этилформиате, гептане, *изобутилацетате*, IPAс, *нп*-PrOH, IPA и MEK при 25°C и 50°C, и в H₂O при 25°C.

Таблица 4: Растворимость фосфата соединения 1

Растворитель	Растворимость	
	25°C (мг/мл)	50°C (мг/мл)
CH ₃ CN	<0,01	0,01
CHCl ₃	0,06	0,13
DCM	0,03	0,05 (40°C)
DMF	14,41	19,06
1,4-диоксан	0,15	0,23
MeOH	2,26	2,44
MeOEtOH	4,14	5,57
MIBK	0,16	0,16
Толуол	менее 0,01	0,02

ТГФ	0,06	0,07
Ацетон	0,07	0,10
<i>n</i> -BuOH	0,36	0,47
МТВЕ (метил-трет-бутиловый эфир)	0,06	0,07
ДМСО	33,74	44,99
EtOH	0,53	0,68
EtOAc	0,05	0,06
Этилформиат	0,12	0,14
Гептан	менее 0,01	менее 0,01
<i>изобутилацетат</i>	0,11	0,15
IPAc	0,02	0,03
<i>n</i> -PrOH	0,40	0,40
IPA	0,23	0,28
H ₂ O	0,26	1,10
2-Бутанон	0,10	0,13

Пример 8. Равновесие фаз при 25°C и 50°C фосфата соединения 1

Исследования фазового уравнивания были разработаны для получения информации о преобладающей кристаллической форме для идентификации фаз. На основании его растворимости в различных системах растворителей (таблица 4), фосфат соединения 1 был уравновешен в иллюстративных группах растворителей при 25°C (таблица 5) и 50°C (таблица 6). К растворителям, перечисленным в таблице 5 и таблице 6, добавляли фосфат соединения 1 до получения мутного раствора. Затем добавляли около 20 мг фосфата соединения 1 до получения мутного раствора. Смесь перемешивали при 25°C и 50°C в течение 48 и 24 часов, соответственно. Твердое вещество фильтровали и анализировали посредством XRPD. Результаты приведены в таблице 5 и таблице 6.

Материал представлен в виде кристаллической формы I (которая аналогична фосфату исходного материала соединения 1 для фазового равновесия при 25°C и 50°C в большинстве испытанных растворителей). Две новые формы (форма II и форма III) наблюдались в некоторых растворителях, испытанных при обеих температурах. Форма II наблюдалась в DMF (при 25°C и 50°C), ДМСО (при 25°C и 50°C) и ТГФ (при 25°C). Смесь формы I и формы II наблюдалась в ТГФ при 50°C. Форма III наблюдалась в CH₃CN при 50°C.

Таблица 5. Кристаллическая форма для равновесия фаз при 25°C фосфата соединения 1

Эксп. №	Растворитель	Твердая форма
1	Н/Д	I
2	CH ₃ CN	I
3	CHCl ₃	I
4	DCM	I
5	DMF	II
6	1,4-Диоксан	I
7	MeOH	I
8	MeOEtOH	I
9	MIBK	I
10	Толуол	I
11	ТГФ	II
12	Ацетон	I
13	<i>n</i> -BuOH	I
14	MTBE (метил-трет-бутиловый эфир)	I
15	ДМСО	II
16	EtOH	I
17	EtOAc	I
18	Этилформиат	I
19	Гептан	I
20	<i>изобутилацетат</i>	I
21	IPAc	I
22	<i>n</i> -PrOH	I
23	IPA	I
24	H ₂ O	аморфная
25	2-Бутанон	I

Таблица 6. Кристаллическая форма для равновесия фаз при 50°C фосфата соединения 1

Эксп. №	Растворитель	Твердая форма
1	Н/Д	I
2	CH ₃ CN	III
3	CHCl ₃	I
4	DCM (40°C)	I

5	DMF	II
6	1,4-Диоксан	I
7	MeOH	I
8	MeOEtOH	I
9	MIBK	I
10	Толуол	I
11	ТГФ	I+II
12	Ацетон	I
13	<i>n</i> -BuOH	I
14	MTBE (метил-трет-бутиловый эфир)	I
15	DMCO	II
16	EtOH	I
17	EtOAc	I
18	Этилформиат	I
19	Гептан	I
20	<i>изобутилацетат</i>	I
21	IPAc	I
22	<i>n</i> -PrOH	I
23	IPA	I
24	H ₂ O	аморфная
25	2-Бутанон	I

Пример 9. Выпаривание фосфата соединения 1 при 25°C и 50°C

Исследования испарения были проведены для определения преобладающей кристаллической формы во время неконтролируемого осаждения. Эксперименты, которые не привели к образованию твердых частиц (т.е. прозрачных тонких пленок и масел), в дальнейшем не исследовались. XRPD применяли для изучения морфологии твердого тела кристаллических форм образцов после выпаривания при 25°C и 50°C. Результаты представлены в таблице 7 (25°C) и таблице 8 (50°C).

При 25°C эксперименты по испарению в DMF дали кристаллическую форму II, а в MeOH - форму I, эксперименты с MeOEtOH, *n*-BuOH, EtOH, *n*-PrOH, IPA и H₂O - все привели к аморфной форме (таблица 7).

Таблица 7. Идентификация кристаллической формы по испарению фосфата соединения 1 при 25°C

Эксп. №	Растворитель	Твердая форма
---------	--------------	---------------

1	Н/Д	I
2	CH ₃ CN	Н/Д
3	CHCl ₃	Н/Д
4	DCM	Н/Д
5	DMF	II
6	1,4-Диоксан	Н/Д
7	MeOH	I
8	MeOEtOH	аморфная
9	MIBK	Н/Д
10	Толуол	Н/Д
11	ТГФ	Н/Д
12	Ацетон	Н/Д
13	<i>n</i> -BuOH	аморфная
14	MTBE (метил-трет-бутиловый эфир)	Н/Д
15	ДМСО	Н/Д
16	EtOH	аморфная
17	EtOAc	Н/Д
18	Этилформиат	Н/Д
19	Гептан	Н/Д
20	<i>изобутилацетат</i>	Н/Д
21	IPAc	Н/Д
22	<i>n</i> -PrOH	аморфная
23	IPA	аморфная
24	H ₂ O	аморфная
25	2-Бутанон	Н/Д

Н/Д: Нет данных. Прозрачный эфирный раствор или количество осадка слишком мало для анализа с помощью XRPD.

При 50°C эксперименты по испарению в DMF и ДМСО обеспечивали кристаллическую форму II, тогда как все эксперименты с MeOH, MeOEtOH, *n*-BuOH, EtOH, *n*-PrOH, IPA и H₂O обеспечивали аморфную форму (таблица 8).

Таблица 8. Идентификация кристаллической формы по фосфата соединения 1 при 50°C

Эксп. №	Растворитель	Твердая форма
1	Н/Д	I

2	CH ₃ CN	Н/Д
3	CHCl ₃	Н/Д
4	DCM*	Н/Д
5	DMF	II
6	1,4-Диоксан	Н/Д
7	MeOH	аморфная
8	MeOEtOH	аморфная
9	MIBK	Н/Д
10	Толуол	Н/Д
11	ТГФ	Н/Д
12	Ацетон	Н/Д
13	<i>n</i> -BuOH	аморфная
14	MTBE (метил-трет-бутиловый эфир)	Н/Д
15	ДМСО	II
16	EtOH	аморфная
17	EtOAc	Н/Д
18	Этилформиат	Н/Д
19	Гептан	Н/Д
20	<i>изобутилацетат</i>	Н/Д
21	IPAc	Н/Д
22	<i>n</i> -PrOH	аморфная
23	IPA	аморфная
24	H ₂ O	аморфная
25	2-Бутанон	Н/Д

*Эксперимент осуществляли при 40°C в DCM

Пример 10. Добавление антирастворителя в фосфат соединения 1

Насыщенные и почти насыщенные растворы формы I фосфата соединения 1 готовили в растворителях, перечисленных в таблице 9, при комнатной температуре, соответственно. Для индукции осаждения по каплям добавляли антирастворитель. Эксперименты, которые не давали твердых частиц при добавлении антирастворителя, в дальнейшем не исследовались. Результаты представлены в таблице 9.

В экспериментах по добавлению антирастворителей из DMF/MTBE получали смесь формы II и аморфной формы. Форма III образовывалась из DMF/CH₃CN, MeOEtOH/CH₃CN и ДМСО/CH₃CN. Аморфная форма была обнаружена в EtOH/гептане.

Таблица 9. Добавление антирастворителя в фосфат соединения 1

Эксп. №	Растворитель	Антирастворитель	Твердое вещество Форма
1	Н/Д	Н/Д	I
2	DMF	MTBE (метил-трет-бутиловый эфир)	II+аморфная
3	DMF	CH ₃ CN	III
4	MeOH	MTBE (метил-трет-бутиловый эфир)	Н/Д
5	MeOH	CH ₃ CN	Н/Д
6	MeOEtOH	MTBE (метил-трет-бутиловый эфир)	Н/Д
7	MeOEtOH	CH ₃ CN	III
8	DMCO	MTBE (метил-трет-бутиловый эфир)	Н/Д
9	DMCO	CH ₃ CN	III
10	EtOH	Гептан	аморфная
11	EtOH	MTBE (метил-трет-бутиловый эфир)	Н/Д
12	EtOH	EtOAc	Н/Д
13	H ₂ O	Ацетон	Н/Д
14	H ₂ O	CH ₃ CN	Н/Д

Пример 11. Обратное добавление фосфата соединения 1

Насыщенные и почти насыщенные растворы формы фосфата I соединения 1 готовили в растворителях, перечисленных в таблице 10, при 30°C и добавляли по каплям к большему объему смешивающегося антирастворителя. Эксперименты, в которых при обратном добавлении не образовывались твердые частицы, в дальнейшем не исследовались. Результаты представлены в таблице 10.

В опытах обратного присоединения (таблица 10) форма II образовывалась в DMF/MTBE и в DMF/CH₃CN. Форма III была получена из MeOH/CH₃CN и MeOEtOH/CH₃CN. Смесь формы III и аморфной формы наблюдали в DMCO/CH₃CN. Смесь формы II, формы III и аморфной формы получали из DMCO/MTBE. Аморфная форма была образована в MeOEtOH/MTBE и в EtOH/гептане.

Таблица 10. Обратное добавление фосфата соединения 1

Эксп. №	Растворитель	Антирастворитель	Твердое вещество Форма
1	Н/Д	Н/Д	I
2	DMF	MTBE (метил-трет-бутиловый эфир)	II
3	DMF	CH ₃ CN	II
4	MeOH	MTBE (метил-трет-бутиловый эфир)	Н/Д
5	MeOH	CH ₃ CN	III
6	MeOEtOH	MTBE (метил-трет-бутиловый эфир)	аморфная
7	MeOEtOH	CH ₃ CN	III
8	DMCO	MTBE (метил-трет-бутиловый эфир)	II+III+аморфная
9	DMCO	CH ₃ CN	III+аморфная
10	EtOH	Гептан	аморфная
11	EtOH	MTBE (метил-трет-бутиловый эфир)	Н/Д
12	H ₂ O	Ацетон	Н/Д
13	H ₂ O	CH ₃ CN	Н/Д

Пример 12. Гашение охлаждением насыщенного раствора фосфата соединения

1

Насыщенные растворы фосфата соединения 1, приготовленные при 30°C, гасили и охлаждали до температуры от -20°C до -30°C для обеспечения осаждения более энергетических форм. Иллюстративные растворители, перечисленные в таблице 11, были выбраны на основе данных о растворимости, измеренных при 25°C и 50°C. Из испытанных растворителей не образовалось каких-либо кристаллических твердых веществ.

Таблица 11. Эксперимент по гашению охлаждением кристаллической формы фосфата соединения 1

Эксп. №	Растворитель	XRPD	Твердая форма
1	DMF	Н/Д	Н/Д
2	MeOH	Н/Д	Н/Д
3	MeOEtOH	Н/Д	Н/Д

4	EtOH	Н/Д	Н/Д
5	<i>n</i> -PrOH	Н/Д	Н/Д

Пример 13. Кристаллизация насыщенного раствора при циклах нагревания и охлаждения фосфата соединения 1

Данный эксперимент был предназначен для дальнейшего поиска более стабильной формы, чем форма I. Насыщенные растворы фосфата соединения 1 готовили при 50°C и медленно охлаждали в бане с использованием программируемой циркуляционной бани. Примерно 20 мг формы I фосфата соединения 1 добавляли к прозрачному раствору с получением суспензии. Образовавшуюся суспензию затем нагревали до 50°C в течение 2 часов и затем охлаждали до 5°C в течение 2 часов. Этот процесс повторяли в течение 3 дней, и твердое вещество отфильтровывали для дальнейшего анализа. Результаты представлены в таблице 12.

Таблица 12. Кристаллическая форма в результате циклов нагрева и охлаждения фосфата соединения 1.

Эксп. №	Растворитель	Твердая форма
1		I
2	DMF	II
3	MeOH	I
4	MeOEtOH	I
5	EtOH	I
6	<i>n</i> -PrOH	I

Пример 14. Форма II фосфата соединения 1

Форма II фосфата соединения 1 из DMF

Фосфат соединения 1 (301 мг) смешивали с 2 мл DMF в 20 мл флаконе, затем смесь перемешивали при 50°C в течение 24 часов, твердое вещество фильтровали, сушили на воздухе и далее сушили при 50°C в вакууме в течение ночи.

¹H ЯМР образца демонстрировал, что он содержал около 0,5 моль DMF. Образец дополнительно сушили при 50°C в вакууме в течение ночи. ¹H ЯМР образца показал, что он все еще содержит около 0,5 моль DMF. Порошковая рентгеновская дифрактограмма показана на фиг. 12 и данные пиков представлены в таблице 13.

Термограмма ДСК показана на фиг. 13. Термограмма ДСК выявила эндотермическое событие при начальной температуре 137,3°C с пиковой температурой 151,2°C и второе эндотермическое событие при начальной температуре 244,0°C с пиковой температурой 250,4°C.

Термограмма ТГА показана на фиг. 14. Наблюдалась потеря веса на 1,6% при

температуре 25-50°C и потеря веса на 9,2% при температуре от 100 до 175°C. Потеря веса продолжалась при температуре выше 225°C.

Затем образец суспендировали в МТВЕ при температуре 4 часа, фильтровали и сушили при 50°C в течение ночи. ¹H ЯМР образца показал, что 0,5 моль DMF все еще присутствовало..

Таблица 13. Данные XRPD для форма II фосфата соединения 1 из DMF

2-Тета	Высота	I%
3,9	123	37,2
6,9	331	100
11,1	36	10,9
11,6	86	26
12,5	47	14,2
12,9	137	41,4
15,6	88	26,6
16,2	46	13,9
16,9	78	23,6
18,3	195	58,9
19,4	39	11,8
19,9	66	19,9
23,5	205	61,9
24,2	53	16
26,1	38	11,5
26,8	80	24,2

Форма II фосфата соединения 1 из ТГФ

Форму II фосфата соединения 1 получали из ТГФ. Фосфат соединения 1 (420 мг) смешивали с 3 мл ТГФ в 20 мл флаконе, затем смесь перемешивали при 25°C в течение 48 часов, твердое вещество фильтровали и сушили при 40°C под вакуумом в течение ночи с получением 371 мг порошка. ¹H ЯМР образца показал, что образец содержал 1,25% ТГФ (вес/вес). Образец дополнительно сушили при 60°C в вакууме в течение ночи.

¹H ЯМР образца был почти идентичен ¹H ЯМР образца до сушки. Он содержал 1,25% ТГФ.

Форма II фосфата соединения 1 из ДМСО

Форму II фосфата соединения 1 получали из ДМСО. Фосфат соединения 1 (1,2 г) смешивали с 2 мл ДМСО в 20 мл флаконе, затем смесь перемешивали при 25°C в течение 48 часов. Твердое вещество фильтровали и сушили при 40°C в течение ночи, а затем

дополнительно сушили при 60°C в вакууме в течение ночи с получением 511 мг порошка.

¹H ЯМР образца показал, что он содержал около 38,3% ДМСО.

Обзор формы II, полученной из разных растворителей.

В таблице 14 кратко изложен XRPD формы II, полученной с различными растворителями и условиями сушки. Эксперименты показали, что форма II является нестабильной формой.

Таблица 14. XRPD форма фосфата II соединения 1 из различных растворителей и условий сушки

Эксп. №	Растворитель Условия сушки	Твердая форма
1	Н/Д	I
2	DMF (50°C, в течение ночи)	II
3	DMF (50°C, 2 X в течение ночи)	II
4	DMF, (50°C, в течение ночи)	II
5	ТГФ (40°C, в течение ночи)	II
6	ТГФ (60°C, в течение ночи)	II
7	ДМСО (40°C, в течение ночи)	II
8	ДМСО (60°C, в течение ночи)	II

Пример 15. Форма III фосфата соединения 1

Фосфат соединения 1 (155 мг) смешивали с 3 мл CH₃CN в 20 мл флаконе, затем смесь перемешивали при 50°C в течение 24 часов. Твердое вещество фильтровали и сушили при 50°C в вакууме в течение 30 часов с получением 142 мг порошка..

Порошковая рентгеновская дифрактограмма показана на фиг. 15 и данные пиков представлены в таблице 15.

Термограмма ДСК показана на фиг. 16. Термограмма ДСК выявила эндотермическое событие при начальной температуре 193,0°C с пиковой температурой 202,8°C.

Термограмма ТГА показана на фиг. 17. Наблюдалась потеря веса на 2,3% при температуре до 150°C, на 3,3% при температуре 150-250°C и на 3,9% при температуре

250-300°C. Потеря веса продолжалась при температуре выше 300°C.

Данные, характеризующие форму III фосфата соединения 1, соответствуют сольвату ацетонитрила.

Таблица 15. Данные XRPD для формы III фосфата соединения 1

2-Тета	Высота	I%
3,9	123	45,6
5,0	156	57,8
5,7	52	19,3
8,1	55	20,4
12,4	72	26,7
14,0	79	29,3
16,2	156	57,8
17,0	57	21,1
18,5	48	17,8
20,3	63	23,3
22,5	270	100
24,2	41	15,2

Пример 16

Отношения стабильности форм фосфатов соединения 1

Относительная стабильность трех форм (форм I, II и III), а также аморфной формы фосфата соединения 1 изучали и сравнивали посредством экспериментов по фазовому уравниванию смеси в EtOH и в смешительном растворителе EtOH/H₂O (9/1). Как показано в таблице 16, фосфат соединения 1 (форма I) смешивали и суспендировали с другими формами в EtOH и в смешанном растворителе EtOH/H₂O (9/1) при 50°C в течение 6 часов, соответственно. Анализ XRPD продемонстрировал, что смеси были преобразованы в форму I в обоих случаях.

Таблица 16. Результаты XRPD равновесия фаз смесей форм

Эксп. №	Исходный материал Форма (ID)	Растворитель	Твердый продукт Форма
1	I II III Аморфная	EtOH	I

Эксп. №	Исходный материал Форма (ID)	Растворитель	Твердый продукт Форма
2	I II III Аморфная	EtOH/H ₂ O (9/1)	I

Пример 17. Получение формы I хлористоводородной соли соединения 1

Соединение 1 (85,45 мг) растворяли в 2 мл 1:1 дихлорметана (DCM)/метанола в прозрачном стеклянном флаконе на 4 мл при перемешивании. К раствору добавляли 33,3 мкл 6 М водной хлористоводородной кислоты (1,1 экв.) и тщательно перемешивали. Раствор упаривали без крышки при комнатной температуре в течение ночи с получением масла. К полученному маслу добавляли 2 мл ацетона и суспендировали при температуре 65-70°C в течение 1-2 часов. Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Хлористоводородную соль собирали фильтрованием, промывали ацетоном и сушили в вакууме при 50°C в течение 1 часа. Отношение соли между хлористоводородной кислотой и соединением 1 определяли равным 1,53 посредством ионно-хроматографического анализа.

По результатам анализа XRPD было подтверждено, что гидрохлоридная соль представляет собой кристаллическое твердое вещество. Порошковая рентгеновская дифрактограмма показана на фиг. 18 и данные пиков представлены в таблице 17.

Термограмма ДСК показана на фиг. 19. Термограмма ДСК выявила эндотермическое событие при начальной температуре 96,4°C с пиковой температурой 124,0°C и второе эндотермическое событие при начальной температуре 186,8°C с пиковой температурой 203,6°C.

Термограмма ТГА показана на фиг. 20. Наблюдалась потеря веса на 8,3% при температуре ниже 125°C и на 2,3% при температуре 125-215°C. Потеря веса продолжалась при температуре выше 215°C вследствие разложения соединения.

Таблица 17. Данные XRPD для формы I хлористоводородной соли соединения 1

2-тета (°)	И%
5,0	100
6,4	23,5
7,8	25,2
8,1	2,0
10,1	73,0

10,8	1,8
12,0	1,9
12,8	7,0
13,5	27,4
14,5	19,1
14,7	22,5
15,1	77,5
15,7	38,8
16,2	27,5
16,7	20,9
17,5	23,2
17,8	8,8
18,4	9,4
19,1	3,6
19,8	30,9
20,1	9,4
21,0	38,8
21,8	6,4
22,7	4,3
23,1	5,4
23,4	10,8
24,0	99,4
24,5	32,7
25,2	87,3
25,8	14,7
26,2	46,0
26,4	48,8
26,8	12,1
27,5	24,1
28,3	12,3
29,3	6,3

Пример 18. Получение формы II хлористоводородной соли соединения 1

Соединение 1 (101,88 мг) растворяли в 2 мл 1:1 дихлорметана (DCM)/метанола в прозрачном стеклянном флаконе на 4 мл при перемешивании. К раствору добавляли 6 М

водный раствор хлористоводородной кислоты (79,5 мкл, 2,2 экв.) и тщательно перемешивали. Раствор упаривали без крышки при комнатной температуре в течение ночи с получением масла. К полученному маслу добавляли ацетон (2 мл) и суспендировали при 65-70°C в течение 1-2 часов. Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Хлористоводородную соль собирали фильтрованием, промывали ацетоном и сушили в вакууме при 50°C в течение 1 часа. Отношение соли между хлористоводородной кислотой и соединением 1 определяли равным 2,13 посредством ионно-хроматографического анализа.

По результатам анализа XRPD было подтверждено, что гидрохлоридная соль представляет собой кристаллическое твердое вещество. Рентгеновская порошковая дифрактограмма показана на фиг. 21 и пиковые данные представлены в таблице 18.

Термограмма ДСК показана на фиг. 22. Термограмма ДСК выявила эндотермическое событие при начальной температуре 94,8°C с пиковой температурой 137,1°C и второе эндотермическое событие при начальной температуре 195,2°C с пиковой температурой 229,8°C.

Термограмма ТГА показана на фиг. 23. Наблюдалась потеря веса на 10,8% при температуре ниже 150°C и на 2,9% при температуре 150-220°C. Потеря веса продолжалась при температуре выше 220°C вследствие разложения соединения.

Таблица 18. Данные XRPD для формы II хлористоводородной соли соединения

1

2-тета (°)	И%
4,4	27,7
5,5	3,8
6,6	40,3
7,0	24,5
9,0	32,7
11,1	36,8
12,3	3,6
13,1	33,2
13,5	32,4
13,8	61,2
14,6	8,3
14,8	57,7
15,3	46,4

16,0	7,5
16,4	24,0
16,7	24,8
17,1	15,2
17,3	12,2
18,1	43,7
18,3	26,1
19,3	12,0
20,1	11,4
20,3	12,7
20,6	37,0
20,8	9,1
21,3	10,3
21,8	10,2
21,9	12,4
22,4	22,5
22,7	26,8
23,7	44,0
24,0	34,2
24,8	75,0
25,3	34,6
25,7	100
26,2	40,9
26,9	29,3
27,2	26,7
27,8	14,8
28,3	32,6
29,1	13,1
29,5	20,1

Пример 19. Получение L-тарtrate соли соединения 1

Соединение 1 (98,06 мг) растворяли в ТГФ (1 мл), метаноле (1 мл) и дихлорметане (DCM) (1 мл) в прозрачном стеклянном флаконе на 4 мл и нагревали при 70°C при перемешивании. После охлаждения раствора до комнатной температуры добавляли L-виннокаменную кислоту (33,76 мг, 1,21 экв.) и тщательно перемешивали. Раствор

выпаривали без крышки при комнатной температуре в течение ночи с получением твердого вещества. К полученному твердому веществу добавляли ацетон (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. L-тарtratную соль собирали посредством фильтрации, промывали ацетоном и сушили в вакууме при 50°C в течение 1 ч. Отношение соль между L-виннокаменной кислотой и свободным основанием было определено равным 1,1 посредством анализа ЯМР.

По результатам анализа XRPD было подтверждено, что L-тарtratная соль представляет собой кристаллическое твердое вещество. Порошковая рентгеновская дифрактограмма показана на фиг. 24 и данные пиков представлены в таблице 19.

Термограмма ДСК показана на фиг. 25. Термограмма ДСК выявила эндотермическое событие при начальной температуре 31,2°C с пиковой температурой 70,4°C и второе эндотермическое событие при начальной температуре 119,3°C с пиковой температурой 129,1°C.

Термограмма ТГА показана на фиг. 26. Наблюдалась потеря веса на 5,6% при температуре ниже 150°C и на 21,2% при температуре 150-300°C.

Таблица 19. Данные XRPD для L-тарtratной соли соединения 1

2-тета (°)	И%
9,0	8,6
11,7	75,9
12,0	10,7
12,6	49,8
13,9	100
15,2	80,4
15,6	72,3
17,0	45,9
17,2	9,5
18,0	12,4
18,5	69,6
19,0	22,3
19,5	41,0
19,9	44,3
20,2	32,7
20,6	9,6
21,2	2,8

21,8	83,7
22,8	33,5
23,1	6,2
23,8	82,3
24,6	27,5
24,8	25,6
25,4	27,3
26,1	40,1
26,4	10,4
27,3	25,0
28,0	17,4
28,4	19,4
29,0	13,8
29,3	9,2

Пример 20. Получение малонатной соли соединения 1

Соединение 1 (75,53 мг) растворяли в 3 мл 2:1 тетрагидрофурана (ТГФ)/метанола в прозрачном стеклянном флаконе на 4 мл и нагревали при 70°C для растворения при перемешивании. После охлаждения раствора до комнатной температуры добавляли малоновую кислоту (2 0,17 мг, 1,24 экв.) и тщательно перемешивали. Раствор упаривали без крышки при комнатной температуре в течение ночи с получением масла. К полученному маслу добавляли ацетон (2 мл) для отверждения и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Малонатную соль собирали фильтрованием, промывали ацетоном и сушили в вакууме при 50°C в течение 1 часа. Отношение соли между малонатной кислотой и соединением 1 определяли равным 1,2 посредством анализа ЯМР.

По результатам анализа XRPD было подтверждено, что малонатная соль представляет собой кристаллическое твердое вещество. Порошковая рентгеновская дифрактограмма показана на фиг. 27 и данные пиков представлены в таблице 20.

Термограмма ДСК показана на фиг. 28. Термограмма ДСК выявила эндотермическое событие при начальной температуре 22,2°C с пиковой температурой 56,8°C и второе эндотермическое событие при начальной температуре 164,3°C с пиковой температурой 173,3°C.

Термограмма ТГА показана на фиг. 29. Наблюдалась потеря веса на 16,9% при температуре 50-200°C.

Таблица 20. Данные XRPD для малонатной соли

2-тета (°)	H%
4,0	19,1
4,6	13,2
6,7	1,4
8,1	7,4
9,0	14,0
9,2	6,1
10,4	7,8
11,1	3,5
11,7	12,8
12,2	2,7
13,1	24,0
13,9	27,6
14,0	25,4
14,4	5,7
15,1	13,5
15,7	13,0
16,3	13,3
17,1	100
17,9	67,5
18,2	11,5
18,5	12,6
18,8	75,2
19,4	21,8
19,6	14,1
19,9	11,8
20,7	34,1
21,2	8,4
22,4	29,7
22,7	61,1
23,1	5,1
23,8	12,8
24,2	12,6
24,5	23,3

24,9	16,8
25,2	14,9
26,1	5,7
27,2	21,9
28,0	15,7
28,2	10,3
29,0	7,4

Пример 21. Получение мезилатной соли соединения 1

Соединение 1 (86,54 мг) растворяли в 3 мл 2:1 тетрагидрофурана (ТГФ)/метанола в прозрачном стеклянном флаконе на 4 мл и нагревали при 70°C для растворения при перемешивании. После охлаждения раствора до комнатной температуры добавляли 14,4 мкл метансульфоновой кислоты (1,2 экв.) и тщательно перемешивали. Раствор упаривали без крышки при комнатной температуре в течение ночи с получением масла. К полученному маслу добавляли ацетон (2 мл) для отверждения и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Мезилатную соль собирали фильтрованием, промывали ацетоном и сушили в вакууме при 50°C в течение 1 часа. Отношение соли между метансульфоновой кислотой и соединением 1 определяли равным 2,4 посредством анализа ЯМР.

По результатам анализа XRPD было подтверждено, что мезилатная соль представляет собой кристаллическое твердое вещество. Порошковая рентгеновская дифрактограмма показана на фиг. 30 и данные пиков представлены в таблице 21.

Термограмма ДСК показана на фиг. 31. Термограмма ДСК выявила эндотермическое событие при начальной температуре 41,4°C с пиковой температурой 92,6°C и второе эндотермическое событие при начальной температуре 167,3°C с пиковой температурой 177,9°C.

Термограмма ТГА показана на фиг. 32. Наблюдалась потеря веса 5,0% при температуре ниже 150°C и 7,0% при температуре 150-300°C.

Таблица 21. Данные XRPD для мезилатной соли

2-тета (°)	И%
4,9	70,3
5,7	26,8
7,5	8,3
8,0	100
9,9	20,1

10,3	4,3
11,1	13,3
11,5	6,0
11,8	20,6
12,4	4,0
13,1	8,2
14,1	3,3
14,3	6,0
14,9	3,0
15,9	7,6
17,7	12,3
18,4	9,1
19,2	12,0
19,6	25,2
20,0	27,8
20,6	34,9
22,2	37,1
23,3	9,0
23,5	11,2
24,2	20,2
25,9	12,5
26,3	10,0
27,6	16,5
29,0	4,2
29,5	3,1

Пример 22. Другие соли

Получали дополнительные соли, приведенные в таблице ниже, и было обнаружено, что они являются аморфными.

Соли	Твердое состояние
Соль адипиновой кислоты соединения 1	Аморфная
Соль фумаровой кислоты соединения 1	Аморфная
Соль малеиновой кислоты соединения 1	Аморфная
Соль яблочной кислоты соединения 1	Аморфная
Соль янтарной кислоты соединения 1	Аморфная

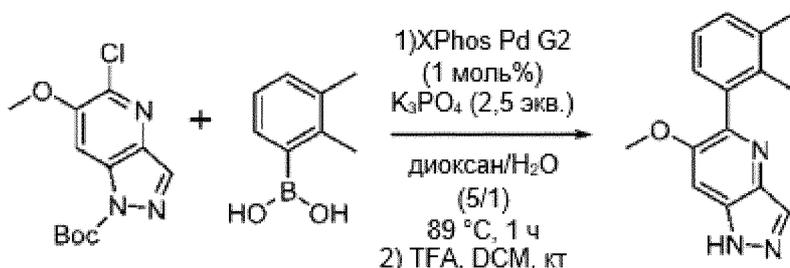
Соль трифторуксусной кислоты соединения 1

Аморфная

Пример 23. Альтернативный синтез соединения 1

Альтернативный синтез, основанный на использовании Вос-защитной группы, представлен ниже.

*Стадия 1. 5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1Н-пиразоло[4,3-*b*]тиридин*



Перемешанную смесь трет-бутил-5-хлор-6-метокси-1Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-карбоксилата (20,00 г, 68,4 ммоль) (от Ambeed), (2,3-диметилфенил)бороновой кислоты (15,70 г, 103 ммоль) (от Combi-Blocks, 1,5 экв.), XPhos Pd G2 (0,538 г, 0,684 ммоль) (1 моль. %) и трехосновного моногидрата фосфата калия (40,6 г, 171 ммоль) (2,5 экв.) в 1,4-диоксане (200 мл) (10 объемов) и воде (40 мл) (2 объема) при комнатной температуре дегазировали с использованием стационарного насоса и три раза повторно заполняли азотом. Ее нагревали с обратным холодильником (89°C) в течение 1 часа. ЖХМС показала, что реакция прошла чисто.

Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли DCM (200 мл) и водой (100 мл). Слой DCM отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *в вакууме* с получением неочищенного продукта трет-бутил-5-хлор-6-метокси-1Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-карбоксилата в виде желтого пенообразного твердого вещества.

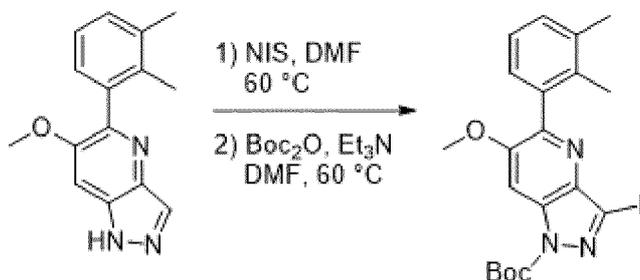
К перемешиваемому раствору указанного выше неочищенного продукта в DCM (50 мл) при комнатной температуре добавляли трифторуксусную кислоту (76 мл, 1026 ммоль) (15 экв.). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. ЖХМС показала, что снятие защиты с N-Вос было выполнено.

Реакционную смесь концентрировали *в вакууме* для удаления DCM. Остаток охлаждали на ледяной бане, затем медленно подщелачивали 4 н NaOH (200 мл) до pH 14. Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа.

Твердое вещество собирали посредством вакуумной фильтрации и промывали водой. Влажный осадок затем промывали IPA до тех пор, пока фильтрат не становился светло-желтым. Его сушили при комнатной температуре в стационарном вакууме в течение ночи с получением необходимого продукта, 5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-

1Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридина, в виде светло-желтого твердого вещества (17,0 г, чистота 95,46% по данным ВЭЖХ при 220 нм, выход 94% за две стадии). ЖХМС: 254,2 (M+H⁺).

*Стадия 2. Трет-бутил-5-(2,3-диметилфенил)-3-йодо-6-метокси-1Н-пиразоло[4,3-*b*]тиридин-1-карбоксилат*

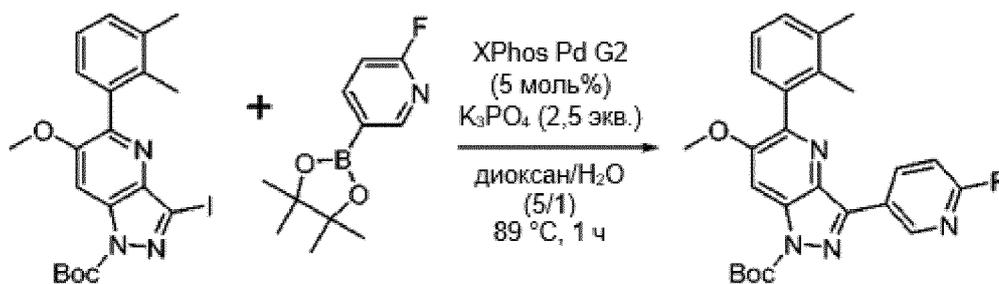


К перемешиваемому раствору 5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (16,8 г, 63,3 ммоль) (чистота 95,46% по данным ВЭЖХ при 220 нм) в DMF (100 мл) (6 объемов) при комнатной температуре добавляли *n*-йодосукцинимид (17,99 г, 76 ммоль) (1,2 экв.). Полученный красный раствор нагревали при 60°C в течение 1 часа 30 минут. ЖХМС показала, что реакция завершилась.

Реакционную смесь охлаждали до к. т. Затем добавляли ди-трет-бутилбикарбонат (22,04 мл, 95 ммоль) (1,5 экв.) и триэтиламин (17,74 мл, 127 ммоль) (2 экв.). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 1 ч. ЖХМС показала, что защита N-Вос была выполнена.

Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, медленно добавляли воду (200 мл) для осаждения продукта. Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Твердое вещество собирали посредством вакуумной фильтрации и промывали водой. Влажный осадок затем промывали IPA (около 60 мл) до тех пор, пока фильтрат не становился светло-желтым. Его сушили при комнатной температуре в стационарном вакууме в течение ночи с получением необходимого продукта, трет-бутил-5-(2,3-диметилфенил)-3-йодо-6-метокси-1Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-карбоксилата в виде светло-желтого твердого вещества (26,2 г, чистота 98,80% по данным ВЭЖХ при 220 нм, выход 85% за две стадии). ЖХМС: 480,2 (M+H⁺).

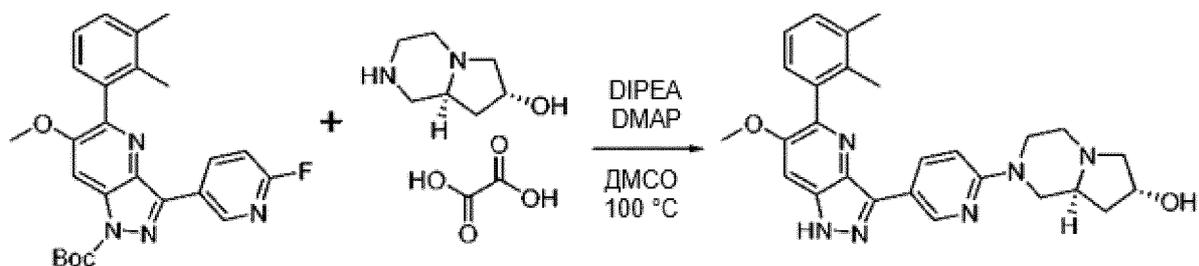
*Стадия 3. Трет-бутил-5-(2,3-диметилфенил)-3-(6-фтортиридин-3-ил)-6-метокси-1Н-пиразоло[4,3-*b*]тиридин-1-карбоксилат*



Перемешанную смесь трет-бутил-5-(2,3-диметилфенил)-3-йодо-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-карбоксилата (20,00 г, 41,4 ммоль) (чистота 99,21% по данным ВЭЖХ при 220 нм), 2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (14,58 г, 62,1 ммоль) (1,5 экв.), Xphos Pd G2 (1,629 г, 2,070 ммоль) (5 моль. %) и трехосновного моногидрата фосфата калия (25,09 г, 103 ммоль) (2,5 экв.) в 1,4-диоксане (200 мл) (10 объемов) и воде (40 мл) (2 объема) при к.т. дегазировали стационарным вакуумом и три раза повторно заполняли азотом. Затем ее нагревали с обратным холодильником (89°C) в течение 1 ч. ЖХМС и ВЭЖХ (254 нм) показали, что реакция прошла с 79,0% необходимого продукта, 8,4% продукта со снятой защитой N-Вос и 2,06% дейодированного побочного продукта.

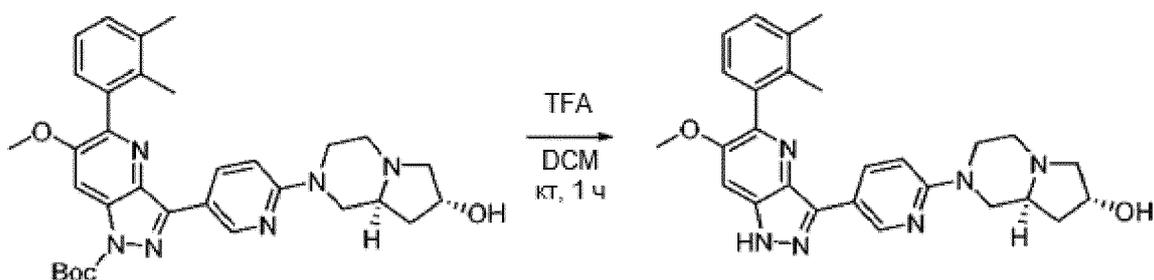
Реакционную смесь охлаждали до к.т., медленно добавляли воду (200 мл) для осаждения продукта. Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Твердое вещество собирали посредством вакуумной фильтрации и промывали водой. Влажный осадок промывали IPA (около 10 мл). Его обрабатывали DCM (500 мл). Полученную суспензию обрабатывали 10 вес.% водным раствором N-ацетилцистеина (с мольным соотношением 1/1 или 13 вес.% K_3PO_4 , 200 мл). Его нагревали при 40°C в течение 1 часа, затем при комнатной температуре в течение 1 часа. Слой DCM отделяли, промывали водой (2 x 200 мл). Слой DCM отделяли и концентрировали *в вакууме*. Полученную густую суспензию обрабатывали MeOH (400 мл). Ее концентрировали *в вакууме* для удаления около 210 мл MeOH. Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Твердое вещество собирали вакуумной фильтрацией и промывали MeOH (около 20 мл). Его сушили при комнатной температуре в стационарном вакууме в течение ночи с получением необходимого продукта, трет-бутил-5-(2,3-диметилфенил)-3-(6-фторпиридин-3-ил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-карбоксилата в виде грязно-белого твердого вещества [17,5 г, чистота 98,67% по данным ВЭЖХ при 220 нм, выход 93%]. LCMS: 449,3 ($M+H^+$). Остаточное содержание Pd составляло 217 ч./млн. по данным XRF.

*Стадия 4. (7R,8aS)-2-(5-(5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)октагидротирроло[1,2-*a*]тиразин-7-ол*



К перемешанной суспензии трет-бутил-5-(2,3-диметилфенил)-3-(6-фторпиридин-3-ил)-6-метокси-1Нпиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-карбоксилата (0,100 г, 0,220 ммоль) (чистота 98,67% по данным ВЭЖХ при 220 нм) и (7*R*,8*aS*)-октагидропирроло[1,2-*a*]пиразин-7-ола оксалата (0,051 г, 0,220 ммоль) (1 экв.) в ДМСО (1 мл) (10 объемов) при к.т. добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (0,146 мл, 0,880 ммоль) (4 экв.) и 4-(диметиламино)пиридин (5,49 мг, 0,044 ммоль) (0,2 экв.). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 21 ч. Она превращалась в прозрачный раствор в течение 15 минут при 100°C. ЖХМС и ВЭЖХ (254 нм) показали наличие 46,8% необходимого продукта и 47,9% исходного материала со снятой *Boc*-защитой.

*Стадия 5. (7R,8aS)-2-(5-(5-(2,3-диметилфенил)-6-метокси-1Нпиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)октагидропирроло[1,2-*a*]пиразин-7-ол*



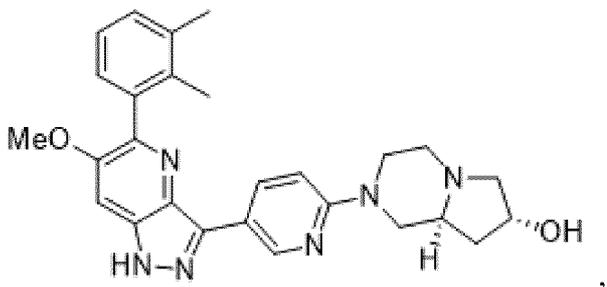
К перемешанной суспензии трет-бутил-5-(2,3-диметилфенил)-3-(6-((7*R*,8*aS*)-7-гидроксигексагидропирроло[1,2-*a*]пиразин-2(1*H*)-ил)пиридин-3-ил)-6-метокси-1Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-карбоксилата (3,158 г, 5,48 ммоль) (чистота 98,97% по данным ВЭЖХ при 254 нм) в дихлорметане (12,6 мл) (4 объема) при к.т. добавляли трифторуксусную кислоту (10,17 мл, 137 ммоль) (25 экв.). Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 1 ч. ЖХМС и ВЭЖХ показали, что реакция прошла с 96,20% необходимого продукта (*B*) и 2,05% его изомерной примеси. Реакционную смесь подщелачивали 3 *n* NaOH (около 25 мл, экзотермически) на ледяной бане до pH 11. Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Твердое вещество собирали вакуумной фильтрацией и промывали водой с получением неочищенного продукта в виде светло-коричневого твердого вещества, которое в дальнейшем очищали посредством повторного суспендирования в IPA (26 мл, 10 объемов

по отношению к продукту) при кипячении с обратным холодильником (температура масляной бани 90°C) в течение 15 мин. Затем его медленно охлаждали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Твердое вещество собирали посредством вакуумной фильтрации и промывали IPA. Его сушили при комнатной температуре в стационарном вакууме в течение ночи с получением продукта в виде светло-желтого твердого вещества (1,318 г, чистота 96,23% с 3,18% изомера по данным ВЭЖХ при 220 нм, выход 49,2%). LCMS: 471,3 (M+H⁺). Фильтрат концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали посредством повторного суспендирования в EtOAc (12 мл) при кипячении с обратным холодильником (температура масляной бани 90°C) в течение 15 минут. Затем его медленно охлаждали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Твердое вещество собирали вакуумной фильтрацией и промывали смесью EtOAc/MTBE 1/1. Его сушили при комнатной температуре в стационарном вакууме в течение ночи с получением продукта в виде светло-желтого твердого вещества (0,540 г, чистота 97,28% с 1,26% изомера по данным ВЭЖХ при 220 нм, выход 20,4%). LCMS: 471,3 (M+H⁺). Фильтрат концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали с использованием Biotage Isolera (колонка с силикагелем 40 г), элюируя смесью 0-30% MeOH/DCM, с получением необходимого продукта в виде светло-желтого пенообразного твердого вещества (0,750 г, чистота 98,93% с 0,83% изомера по данным ВЭЖХ при 220 нм, выход 28,8%). LCMS: 471,3 (M+H⁺). Общий продукт: 2,608 г, общий выход 98,4%.

Различные модификации настоящего изобретения, в дополнение к описанным в данном документе, будут очевидны специалистам в данной области техники из вышеприведенного описания. Такие модификации также подпадают под объем прилагаемой формулы изобретения. Каждая ссылка, включая все патенты, заявки на патенты и публикации, цитируемые в настоящей заявке, полностью включена в данный документ посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Твердая форма соединения 1, имеющего формулу:



где твердая форма является кристаллической.

2. Твердая форма по п. 1, где твердая форма представляет собой форму I соединения 1.

3. Твердая форма по п. 2, имеющая по меньшей мере один характеристический пик порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), выбранный из около 4,9, около 9,3, около 12,3, около 14,7 и около 16,3 градусов 2-тета.

4. Твердая форма по п. 2, имеющая по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 4,9, около 9,3, около 12,3, около 14,7, около 16,3, около 17,8, около 19,4, около 20,5, около 21,9, около 24,4 и около 25,1 градусов 2-тета.

5. Твердая форма по п. 2, имеющая порошковую рентгеновскую дифрактограмму с характеристическими пиками, как по существу показано на фиг. 1.

6. Твердая форма по любому из пп. 2-5, которая демонстрирует термограмму ДСК, имеющую эндотермические пики при температурах от около 70°C до около 190°C.

7. Твердая форма по любому из пп. 2-5, имеющая термограмму ДСК, как по существу изображено на фиг. 2.

8. Твердая форма по любому из пп. 2-7, имеющая термограмму ТГА, как по существу изображено на фиг. 3.

9. Твердая форма по п. 1, где твердая форма представляет собой сольват метанола.

10. Твердая форма по п. 9, где твердая форма представляет собой форму II соединения 1.

11. Твердая форма по п. 9 или п. 10, имеющая по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 7,4, около 12,7, около 13,6, около 20,8 и около 23,2 градусов 2-тета.

12. Твердая форма по п. 9 или п. 10, имеющая по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 7,4, около 12,5, около 12,7, около 13,6, около 14,5, около 15,7, около 16,9, около 20,8, около 23,2 и около 25,9 градусов 2-тета.

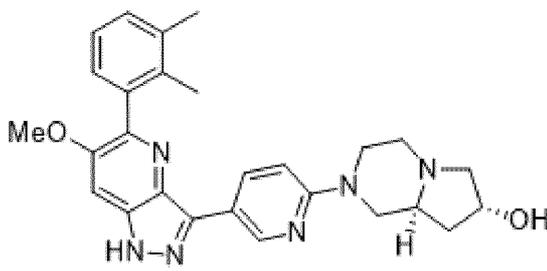
13. Твердая форма по п. 9 или п. 10, имеющая порошковую рентгеновскую дифрактограмму с характеристическими пиками, как по существу показано на фиг. 4.

14. Твердая форма по любому из пп. 9-13, которая демонстрирует термограмму ДСК, имеющую эндотермический пик при температуре около 162°C.

15. Твердая форма по любому из пп. 9-13, имеющая термограмму ДСК, как по существу изображено на фиг. 5.

16. Твердая форма по любому из пп. 9-15, имеющая термограмму ТГА, как по существу изображено на фиг. 6.

17. Соль, которая представляет собой соль присоединения кислоты соединения 1, имеющая структуру:



где кислота представляет собой фосфорную кислоту, хлористоводородную кислоту, *L*-виннокаменную кислоту, малоновую кислоту, метансульфовую кислоту, адипиновую кислоту, фумаровую кислоту, малеиновую кислоту, яблочную кислоту или янтарную кислоту.

18. Соль по п. 17, где кислота представляет собой фосфорную кислоту.

19. Соль по п. 18, где соль является кристаллической.

20. Соль по п. 19, где соль представляет собой форму I фосфата соединения 1.

21. Соль по п. 20, имеющая по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 8,2, около 9,6, около 13,8, около 15,0 и около 22,6 градусов 2-тета.

22. Соль по п. 20, имеющая по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 8,2, около 9,6, около 13,8, около 15,0, около 16,1, около 16,6, около 18,4, около 19,3, около 20,1 и около 22,6 градусов 2-тета.

23. Соль по п. 20, имеющая рентгеновскую порошковую дифрактограмму с характеристическими пиками, как по существу показано на фиг. 9.

24. Соль по любому из пп. 20-23, которая демонстрирует термограмму ДСК, имеющую эндотермические пики при температурах от около 63°C до около 246°C.

25. Соль по любому из пп. 20-23, имеющая термограмму ДСК, как по существу показано на фиг. 10.

26. Соль по любому из пп. 20-25, имеющая термограмму ТГА, как по существу показано на фиг. 11.

27. Соль по п. 19, где соль представляет собой форму II фосфата соединения 1.
28. Соль по п. 27, имеющая по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 3,9, около 6,9, около 12,9, около 18,3 и около 23,5 градусов 2-тета.
29. Соль по п. 27, имеющая по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 3,9, около 6,9, около 11,6, около 12,9, около 15,6, около 16,9, около 18,3, около 23,5 и около 26,8 градусов 2-тета.
30. Соль по п. 27, имеющая рентгеновскую порошковую дифрактограмму с характеристическими пиками, как по существу показано на фиг. 12.
31. Соль по любому из пп. 27-30, которая демонстрирует термограмму ДСК, имеющую эндотермические пики при температурах от около 151°C до около 250°C.
32. Соль по любому из пп. 27-30, имеющая термограмму ДСК, как по существу показано на фиг. 13.
33. Соль по любому из пп. 27-32, имеющая термограмму ТГА, как по существу показано на фиг. 14.
34. Соль по п. 19, где соль представляет собой сольват ацетонитрила.
35. Соль по п. 19 или п.34, где соль представляет собой форму III фосфата соединения 1.
36. Соль по п. 35, имеющая по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 3,9, около 5,0, около 16,2 и около 22,5 градусов 2-тета.
37. Соль по п. 35, имеющая по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 3,9, около 5,0, около 5,7, около 8,1, около 12,4, около 14,0, около 16,2, около 17,0, около 20,3 и около 22,5 градусов 2-тета.
38. Соль по п. 35, имеющая рентгеновскую порошковую дифрактограмму с характеристическими пиками, как по существу показано на фиг. 15.
39. Соль по любому из пп. 35-38, которая демонстрирует термограмму ДСК, имеющую эндотермический пик при температуре около 203°C.
40. Соль по любому из пп. 35-38, имеющая термограмму ДСК, как по существу показано на фиг. 16.
41. Соль по любому из пп. 35-40, имеющая термограмму ТГА, как по существу показано на фиг. 17.
42. Соль по п. 17, где кислота представляет собой хлористоводородную кислоту.
43. Соль по п. 42, где соль является кристаллической.
44. Соль по п. 43, где соль представляет собой форму I гидрохлорида соединения 1.
45. Соль по п. 44, имеющая по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 5,0, около 6,4, около 7,8, около 10,1, около 15,1 и около 24,0 градусов

2-тета.

46. Соль по п. 44, имеющая по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 5,0, около 6,4, около 7,8, около 10,1, около 15,1, около 15,7, около 19,8, около 21,0, около 24,0, около 25,2, около 26,2 и около 26,4 градусов 2-тета.

47. Соль по п. 44, имеющая рентгеновскую порошковую дифрактограмму с характеристическими пиками, как по существу показано на фиг. 18.

48. Соль по любому из пп. 44-47, которая демонстрирует термограмму ДСК, имеющую эндотермические пики при температурах от около 124°C до около 204°C.

49. Соль по любому из пп. 44-47, имеющая термограмму ДСК, как по существу показано на фиг. 19.

50. Соль по любому из пп. 44-49, имеющая термограмму ТГА, как по существу показано на фиг. 20.

51. Соль по п. 43, где соль представляет собой форму II гидрохлорида соединения 1.

52. Соль по п. 51, имеющая по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 4,4, около 6,6, около 7,0, около 9,0, около 11,1 и около 13,8 градусов 2-тета.

53. Соль по п. 51, имеющая по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 4,4, около 6,6, около 7,0, около 9,0, около 11,1, около 13,8, около 14,8, около 15,3, около 18,1, около 23,7, около 24,8, около 25,7 и около 26,2 градусов 2-тета.

54. Соль по п. 51, имеющая рентгеновскую порошковую дифрактограмму с характеристическими пиками, как по существу показано на фиг. 21.

55. Соль по любому из пп. 51-54, которая демонстрирует термограмму ДСК, имеющую эндотермические пики при температурах от около 137°C до около 230°C.

56. Соль по любому из пп. 51-54, имеющая термограмму ДСК, как по существу показано на фиг. 22.

57. Соль по любому из пп. 51-56, имеющая термограмму ТГА, как по существу показано на фиг. 23.

58. Соль по п. 17, где кислота представляет собой *L*-виннокаменную кислоту.

59. Соль по п. 58, где соль является кристаллической.

60. Соль по п. 59, имеющая по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 11,7, около 13,9, около 15,2, около 21,8 и около 23,8 градусов 2-тета.

61. Соль по п. 59, имеющая по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 11,7, около 12,6, около 13,9, около 15,2, около 15,6, около 17,0, около 18,5, около 21,8 и около 23,8 градусов 2-тета.

62. Соль по п. 59, имеющая рентгеновскую порошковую дифрактограмму с характеристическими пиками, как по существу показано на фиг. 24.

63. Соль по любому из пп. 59-62, которая демонстрирует термограмму ДСК, имеющую эндотермические пики при температурах от около 70°C до около 129°C.

64. Соль по любому из пп. 59-62, имеющая термограмму ДСК, как по существу показано на фиг. 25.

65. Соль по любому из пп. 59-64, имеющая термограмму ТГА, как по существу показано на фиг. 26.

66. Соль по п. 17, где кислота представляет собой малоновую кислоту.

67. Соль по п. 66, где соль является кристаллической.

68. Соль по п. 67, имеющая по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 4,0, около 9,0, около 13,9, около 17,1, около 17,9, около 18,8 и около 22,7 градусов 2-тета.

69. Соль по п. 67, имеющая по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 4,0, около 9,0, около 13,1, около 13,9, около 14,0, около 17,1, около 17,9, около 18,8, около 20,7 и около 22,7 градусов 2-тета.

70. Соль по п. 67, имеющая рентгеновскую порошковую дифрактограмму с характеристическими пиками, как по существу показано на фиг. 27.

71. Соль по любому из пп. 67-70, которая демонстрирует термограмму ДСК, имеющую эндотермические пики при температурах от около 57°C до около 173°C.

72. Соль по любому из пп. 67-70, имеющая термограмму ДСК, как по существу показано на фиг. 28.

73. Соль по любому из пп. 67-72, имеющая термограмму ТГА, как по существу показано на фиг. 29.

74. Соль по п. 17, где кислота представляет собой метансульфоновую кислоту.

75. Соль по п. 74, где соль является кристаллической.

76. Соль по п. 75, имеющая по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 4,9, около 5,7, около 8,0, около 9,9 и около 22,2 градусов 2-тета.

77. Соль по п. 75, имеющая по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 4,9, около 5,7, около 8,0, около 9,9, около 11,8, около 19,6, около 20,0, около 20,6 и около 22,2 градусов 2-тета.

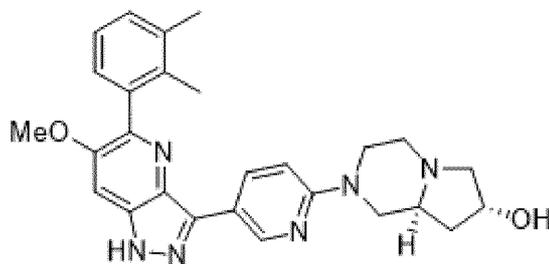
78. Соль по п. 75, имеющая рентгеновскую порошковую дифрактограмму с характеристическими пиками, как по существу показано на фиг. 30.

79. Соль по любому из пп. 75-78, которая демонстрирует термограмму ДСК, имеющую эндотермические пики при температурах от около 93°C до около 178°C.

80. Соль по любому из пп. 75-78, имеющая термограмму ДСК, как по существу показано на фиг. 31.

81. Соль по любому из пп. 75-80, имеющая термограмму ТГА, как по существу показано на фиг. 32.

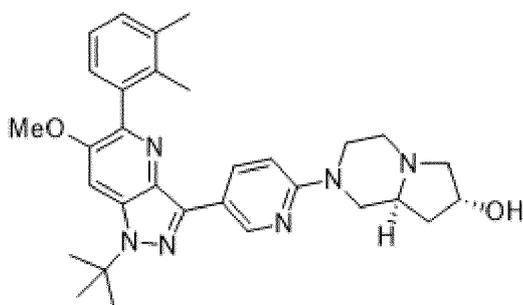
82. Способ получения соединения 1, имеющего формулу:



Соединение 1,

или его соли, включающий:

снятие защиты с соединения 2, имеющего формулу:



Соединение 2,

или его соли с использованием А1, где А1 представляет собой кислоту.

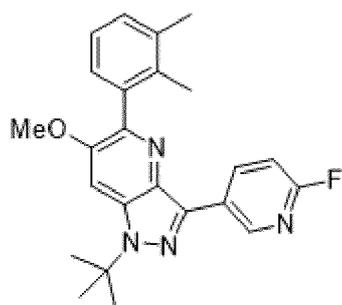
83. Способ по п. 82, в котором А1 представляет собой неорганическую кислоту.

84. Способ по п. 82 или п. 83, в котором А1 представляет собой серную кислоту.

85. Способ по любому из пп. 82-84, в котором снятие защиты осуществляют в присутствии S1, где S1 представляет собой протонный растворитель.

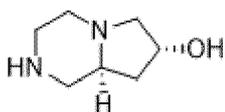
86. Способ по п. 85, в котором S1 представляет собой воду.

87. Способ по любому из пп. 82-86, в котором соединение 2 или его соль получают посредством способа, включающего: приведение в контакт соединения 3, имеющего формулу:



Соединение 3,

или его соли с соединением 4, имеющим формулу:



Соединение 4,

или его соль в присутствии В1, где В1 представляет собой основание.

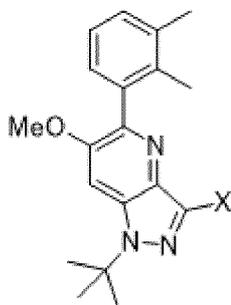
88. Способ по п. 87, в котором В1 представляет собой литийорганическое основание.

89. Способ по п. 87, в котором В1 представляет собой *n*-бутиллитий.

90. Способ по любому из пп. 87-89, в котором приведение в контакт осуществляют в присутствии S2, где S2 представляет собой полярный апротонный растворитель.

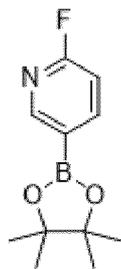
91. Способ по п. 90, в котором S2 представляет собой тетрагидрофуран.

92. Способ по любому из пп. 87-91, в котором соединение 3 или его соль получают посредством способа, включающего: сочетание соединения 5, имеющего формулу:



Соединение 5,

или его соли, где X представляет собой галоген, с соединением 6, имеющим формулу:



Соединение 6,

или его соль в присутствии СА1 и В2, где СА1 представляет собой катализатор и В2 представляет собой основание.

93. Способ по п. 92, в котором СА1 представляет собой палладиевый катализатор.

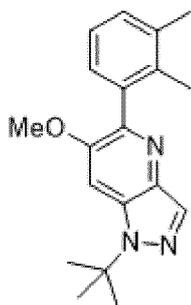
94. Способ по п. 92 или п. 93, в котором СА1 представляет собой бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладий (II) (Pd-132).

95. Способ по любому из пп. 92-94, в котором В2 представляет собой неорганическое основание.

96. Способ по любому из пп. 92-95, в котором В2 представляет собой трехосновный моногидрат фосфата калия.

97. Способ по любому из пп. 92-96, в котором X представляет собой Br.

98. Способ по любому из пп. 92-97, в котором соединение 5 или его соль получают посредством способа, включающего: галогенирование соединения 7, имеющего формулу:



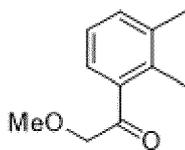
Соединение 7,

или его соли в присутствии H1, где H1 представляет собой галогенирующее средство.

99. Способ по п. 98, в котором H1 представляет собой бромлирующий реагент.

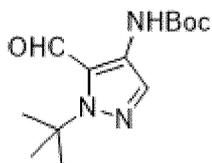
100. Способ по п. 98, в котором H1 представляет собой N-бромсукцинимид.

101. Способ по любому из пп. 98-100, в котором соединение 7 или его соль получают посредством способа, включающего: приведение в контакт соединения 8, имеющего формулу:



Соединение 8,

или его соли с соединением 9, имеющим формулу:



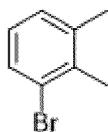
Соединение 9,

или его солью в присутствии A2, где A2 представляет собой кислоту.

102. Способ по п. 101, в котором A2 представляет собой сульфоновую кислоту.

103. Способ по п. 101 или п. 102, в котором A2 представляет собой метансульфовую кислоту.

104. Способ по любому из пп. 101-103, в котором соединение 8 или его соль получают посредством способа, включающего: обработку соединения 10, имеющего формулу:



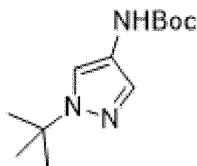
Соединение 10,

или его соли магнием в присутствии 2-метоксиацетонитрила.

105. Способ по п. 104, в котором обработку соединения 10 магнием осуществляют

в присутствии йода.

106. Способ по любому из пп. 101-105, в котором соединение 9 или его соль получают посредством способа, включающего: реагирование соединения 11, имеющего формулу:



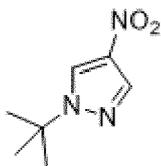
Соединение 11,

или его соли с В3, а затем с N, N-диметилформамидом, где В3 представляет собой основание.

107. Способ по п. 106, в котором В3 представляет собой литийорганическое основание.

108. Способ по п. 106 или п. 107, в котором В3 представляет собой н-бутиллитий.

109. Способ по любому из пп. 106-108, в котором соединение 11 или его соль получают посредством способа, включающего: восстановление соединения 12, имеющего формулу:



Соединение 12,

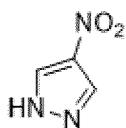
или его соли в присутствии ди-трет-бутилбикарбоната и СА2, где СА2 представляет собой катализатор.

110. Способ по п. 109, в котором восстановление соединения 12 осуществляют в атмосфере водорода.

111. Способ по п. 109 или п. 110, в котором СА2 представляет собой катализатор гидрирования.

112. Способ по любому из пп. 109-111, в котором СА2 представляет собой 10% палладий на угле.

113. Способ по любому из пп. 109-112, в котором соединение 12 или его соль получают посредством способа, включающего: обработку соединения 13, имеющего формулу:



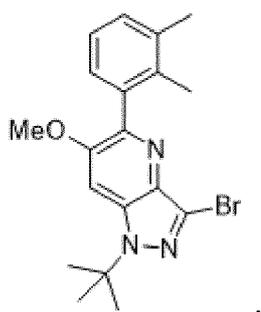
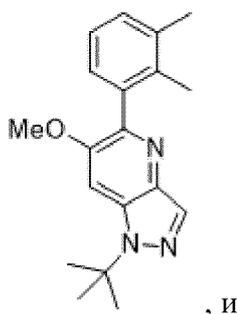
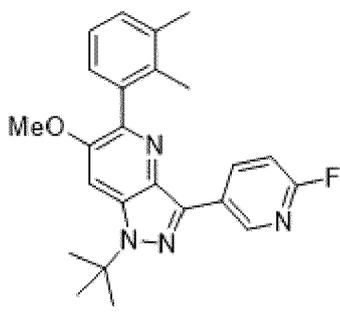
Соединение 13,

или его соли трет-бутилацетатом в присутствии А3, где А3 представляет собой кислоту.

114. Способ по п. 113, в котором А3 представляет собой неорганическую кислоту.

115. Способ по п. 113 или п. 114, в котором А3 представляет собой серную кислоту.

116. Соединение, выбранное из следующих:



или соль любого из вышеперечисленных.

117. Фармацевтическая композиция, содержащая твердую форму по любому из пп. 1-16 или соль по любому из пп. 17-81 и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

118. Способ ингибирования фермента FGFR3, при этом указанный способ включает приведение в контакт твердой формы по любому из пп. 1-16 или соли по любому из пп. 17-81 с указанным ферментом.

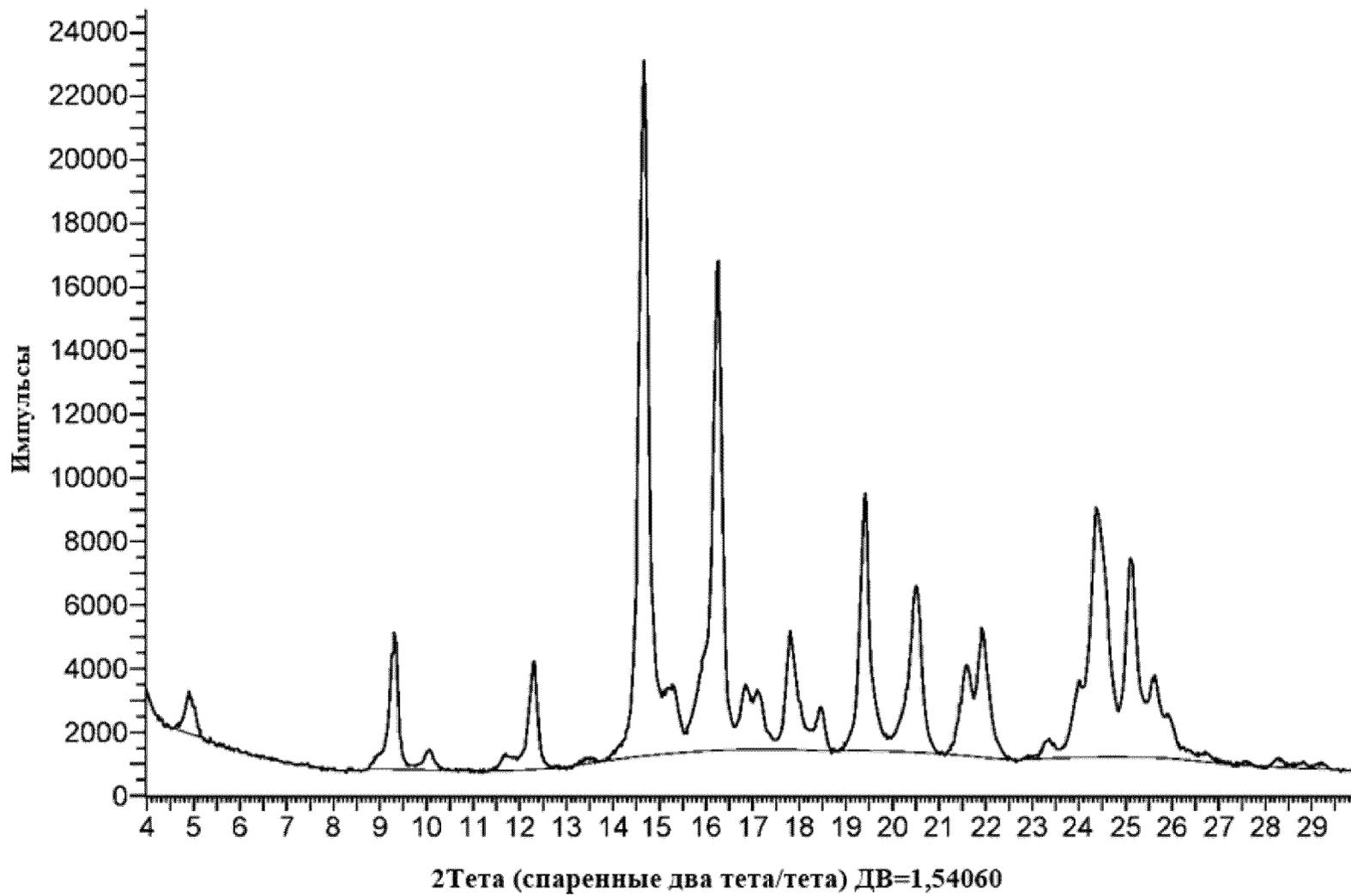
119. Способ по п. 118, в котором приведение в контакт включает в себя введение соединения пациенту.

120. Способ лечения рака у пациента, при этом указанный способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества твердой формы по любому из пп. 1-16 или соли по любому из пп. 17-81.

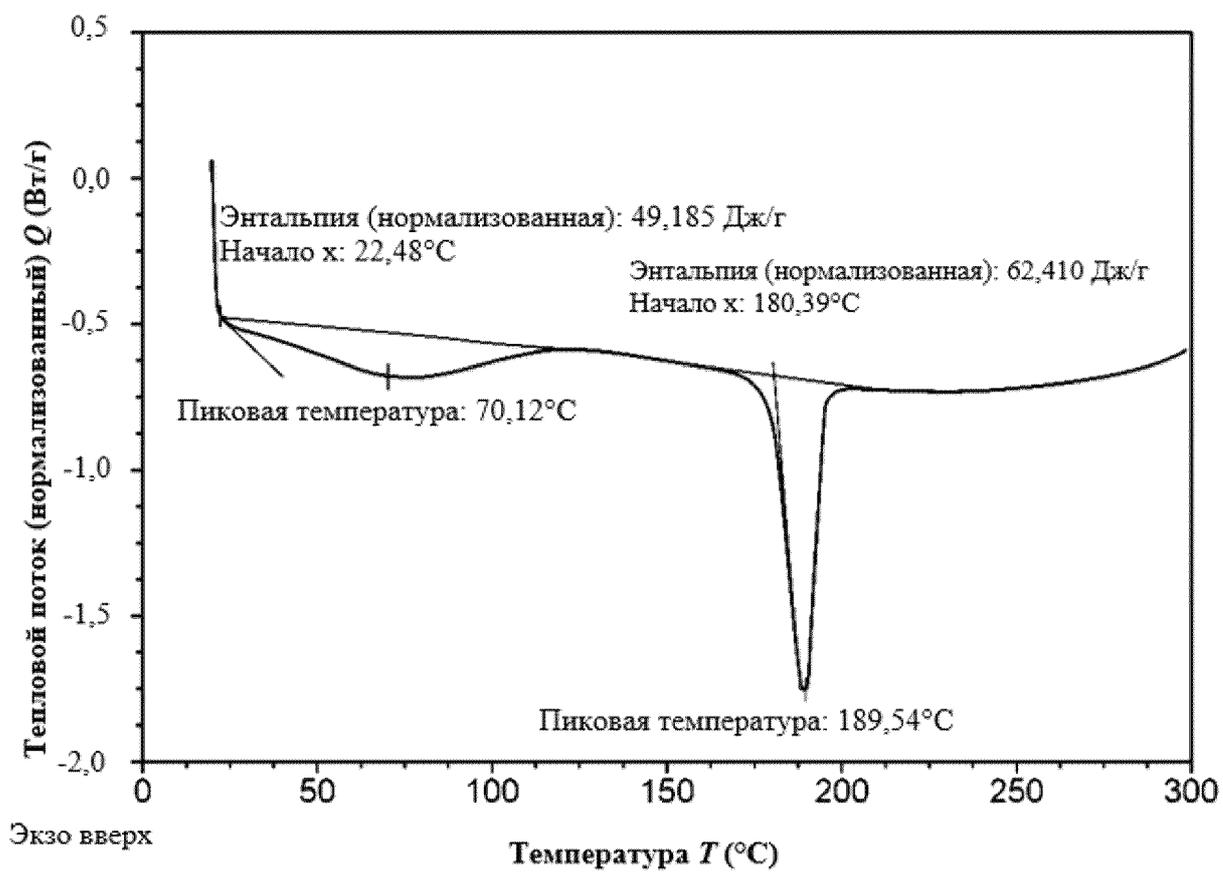
121. Способ по п. 120, в котором рак выбран из аденокарциномы, рака мочевого

пузыря, рака молочной железы, рака шейки матки, холангиокарциномы, рака эндометрия, рака желудка, глиомы, рака головы и шеи, рака легкого, рака яичника, лейкоза и множественной миеломы.

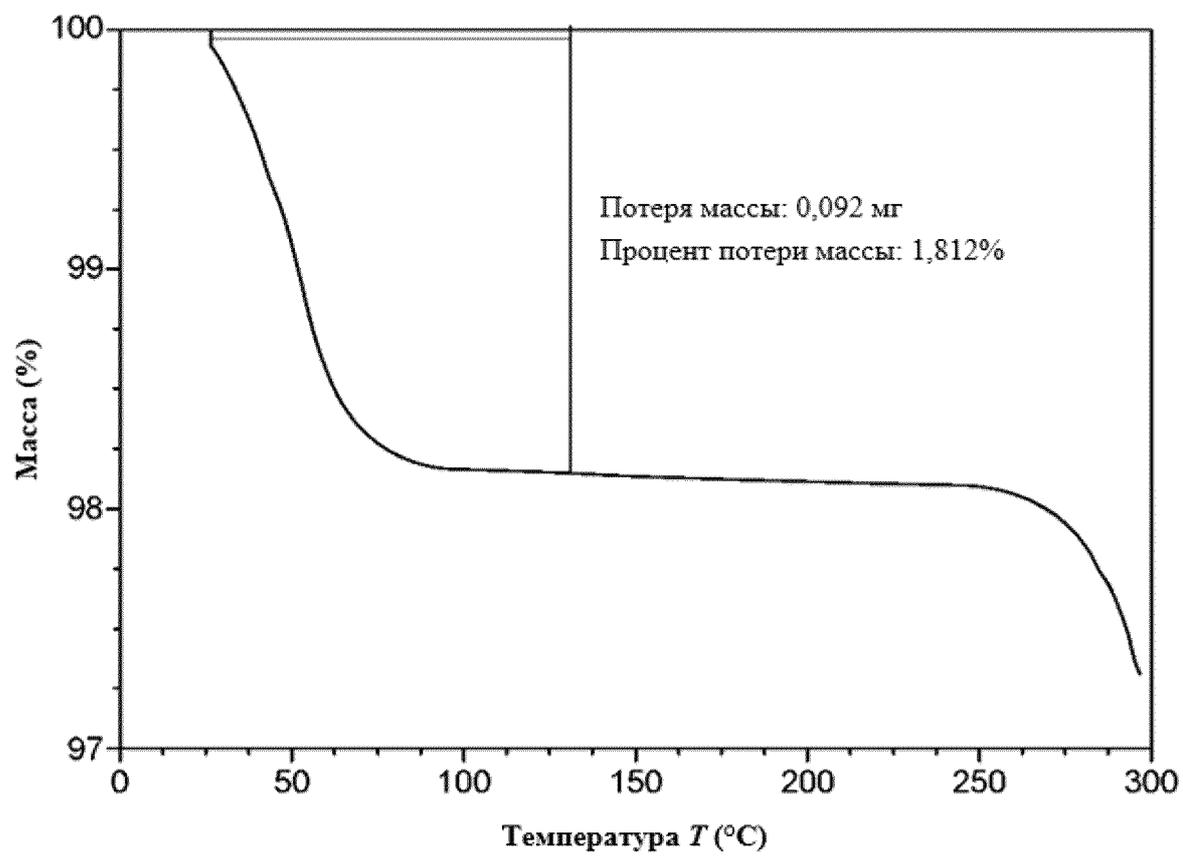
По доверенности



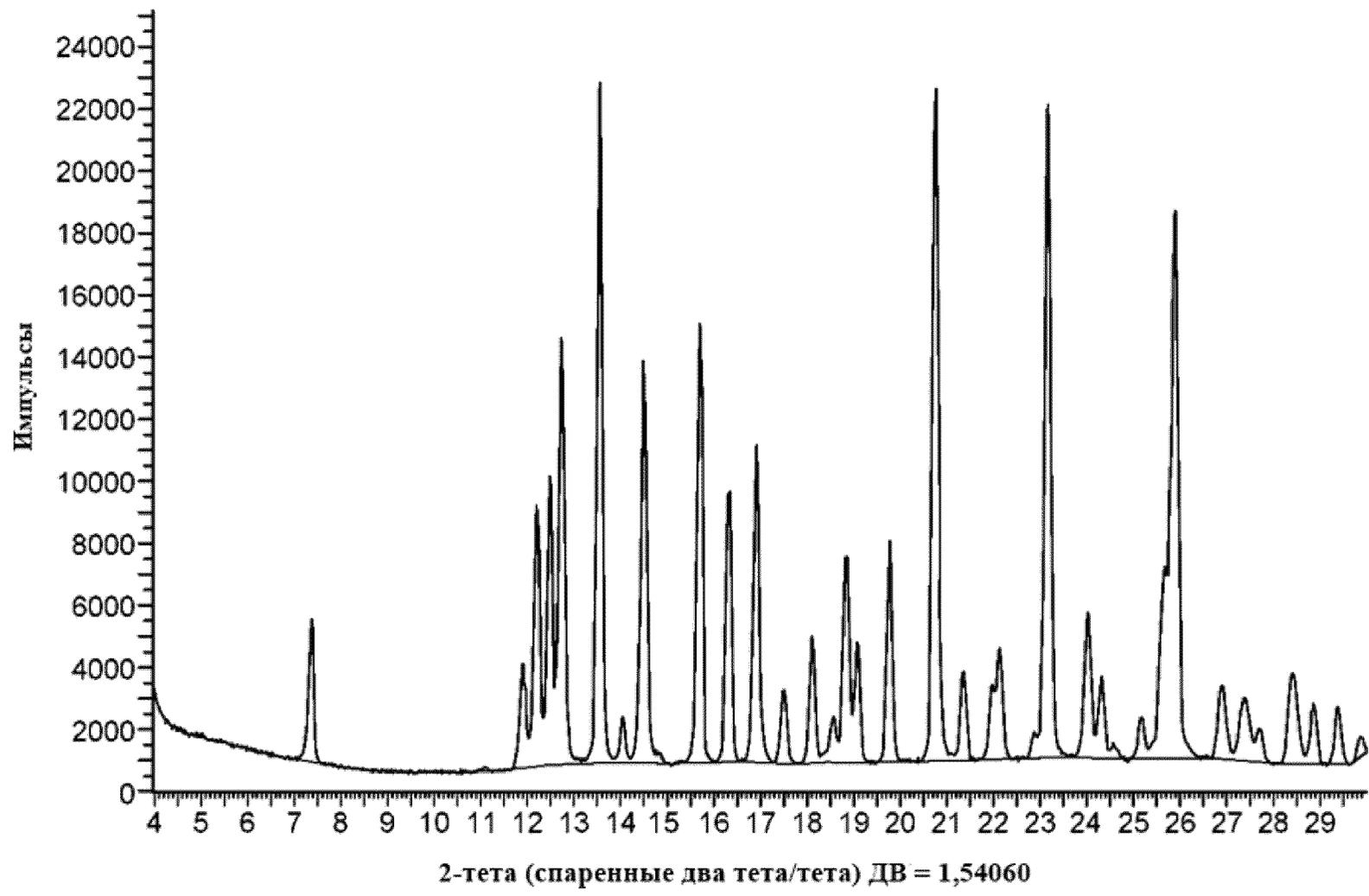
ФИГ. 1



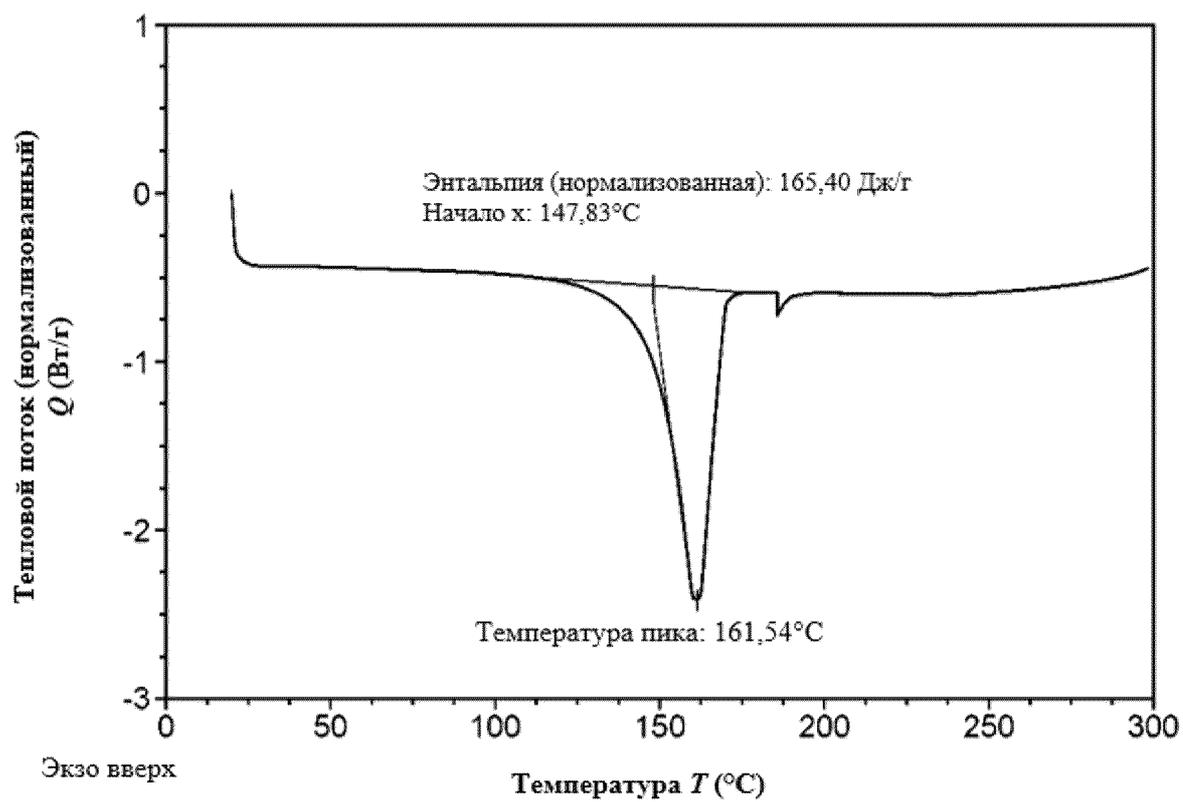
ФИГ. 2



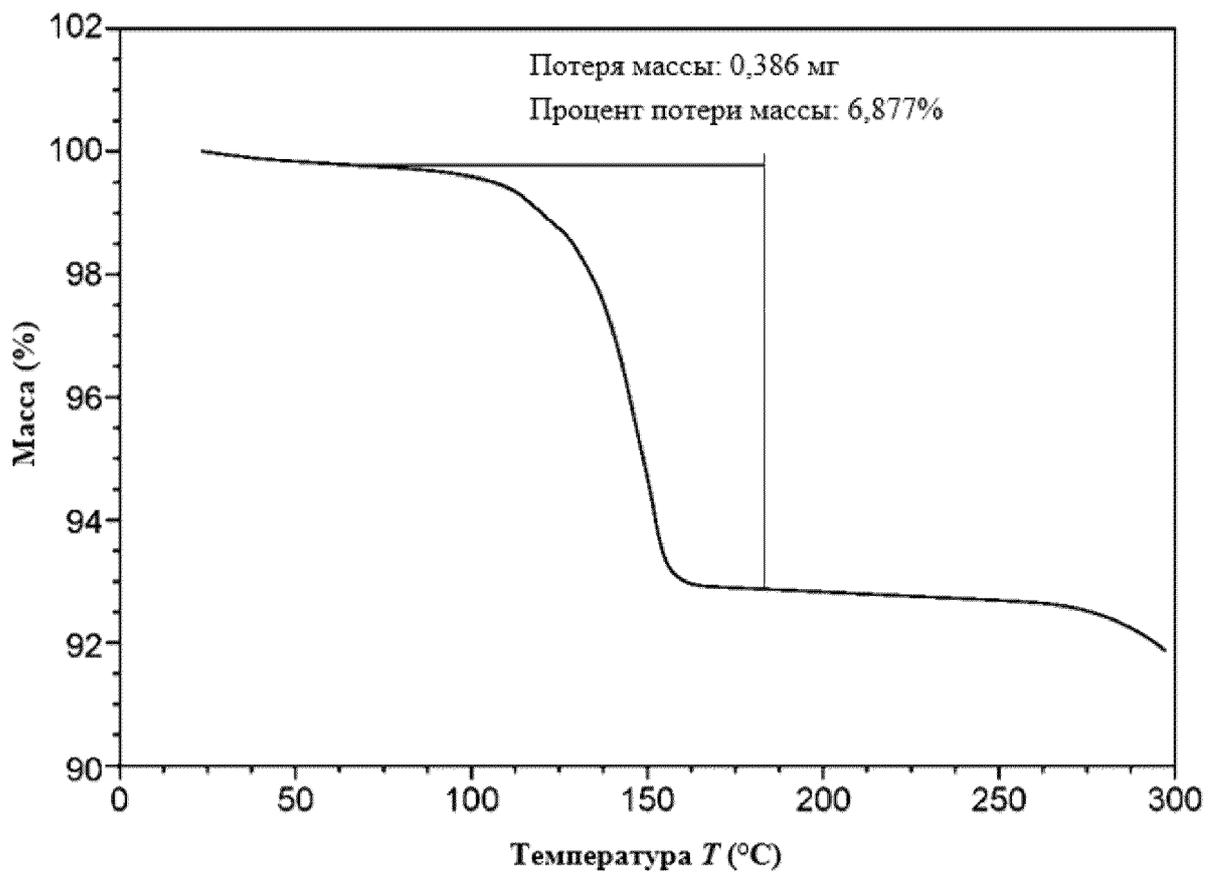
ФИГ. 3



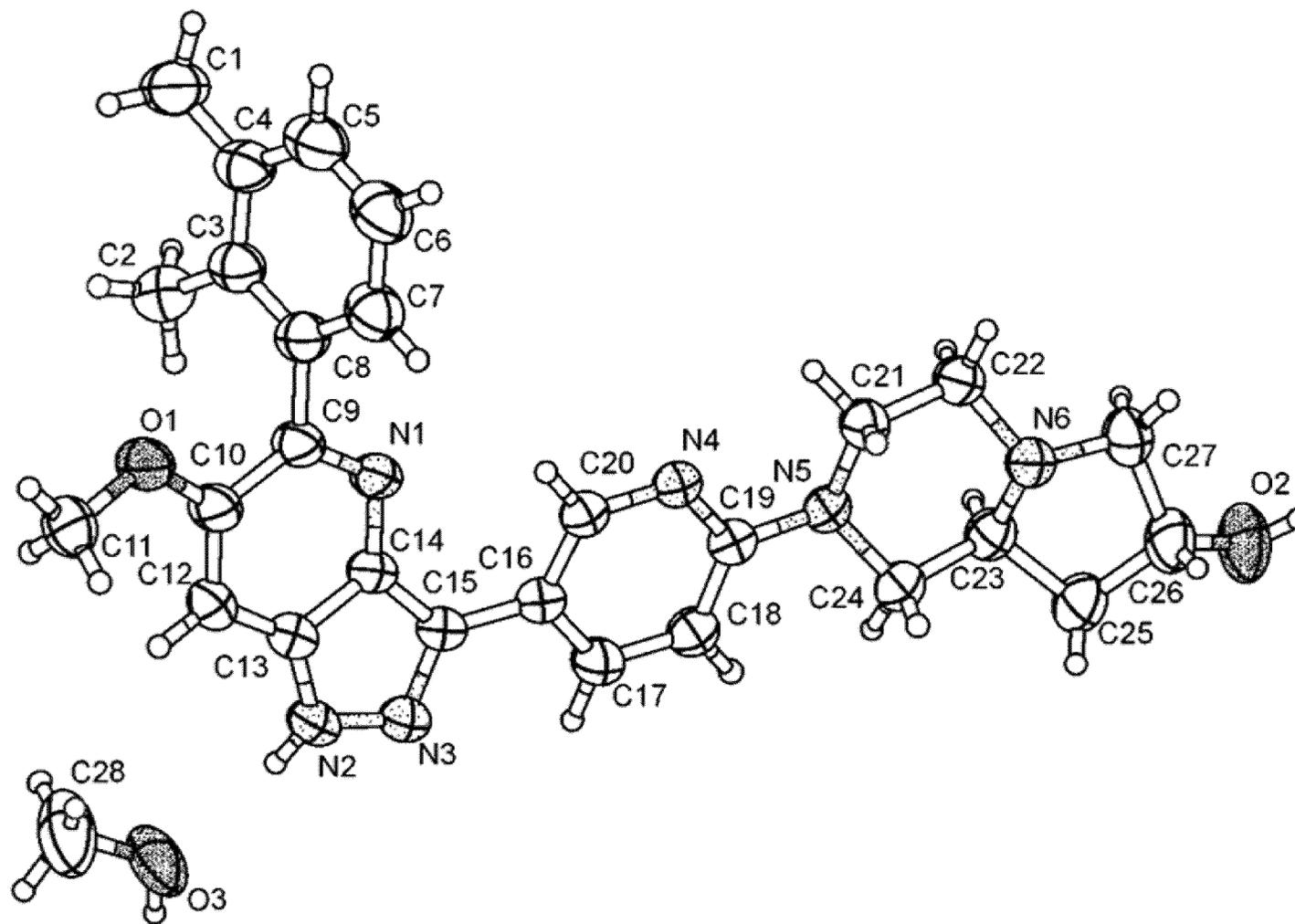
ФИГ. 4



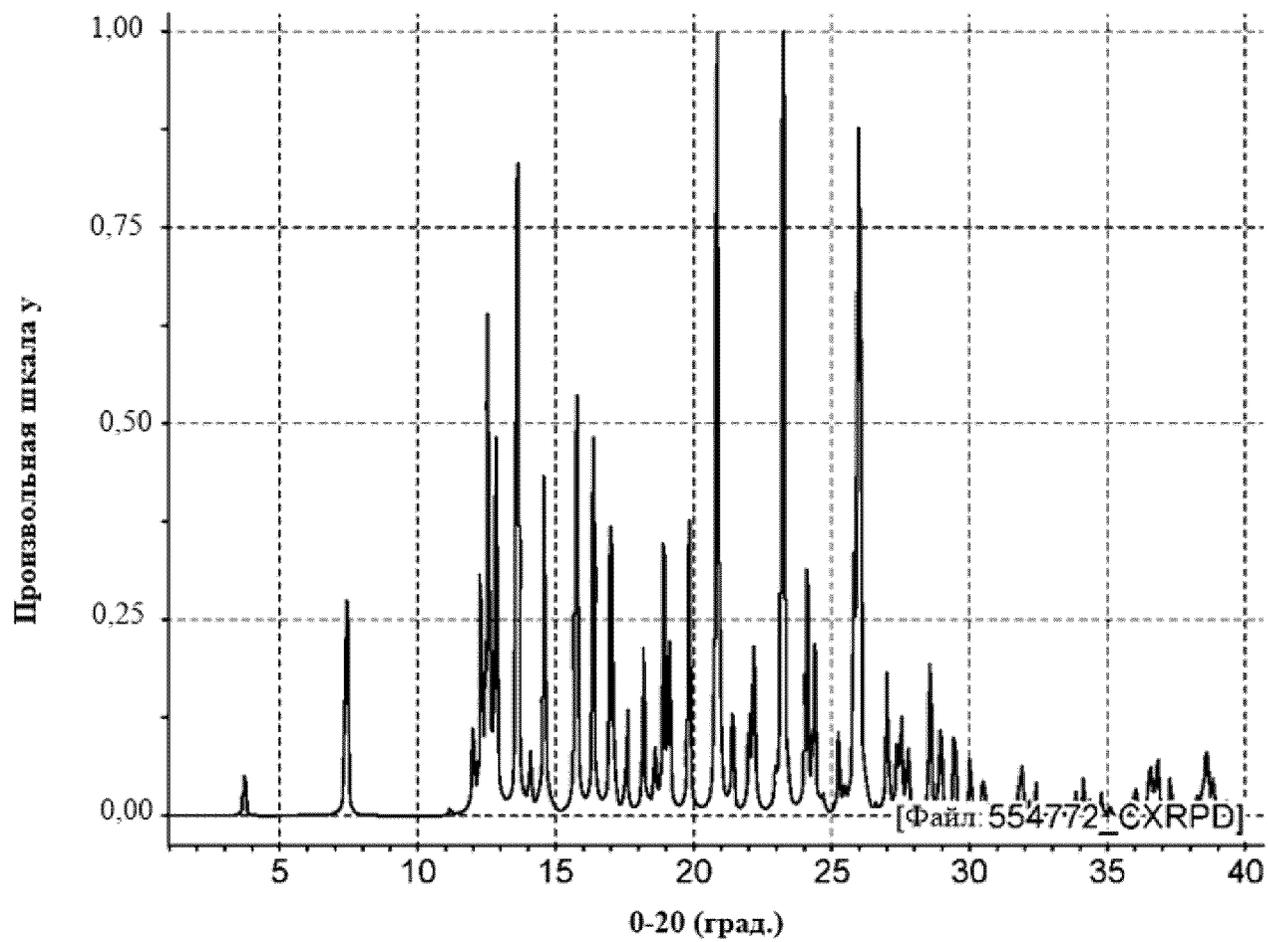
ФИГ. 5



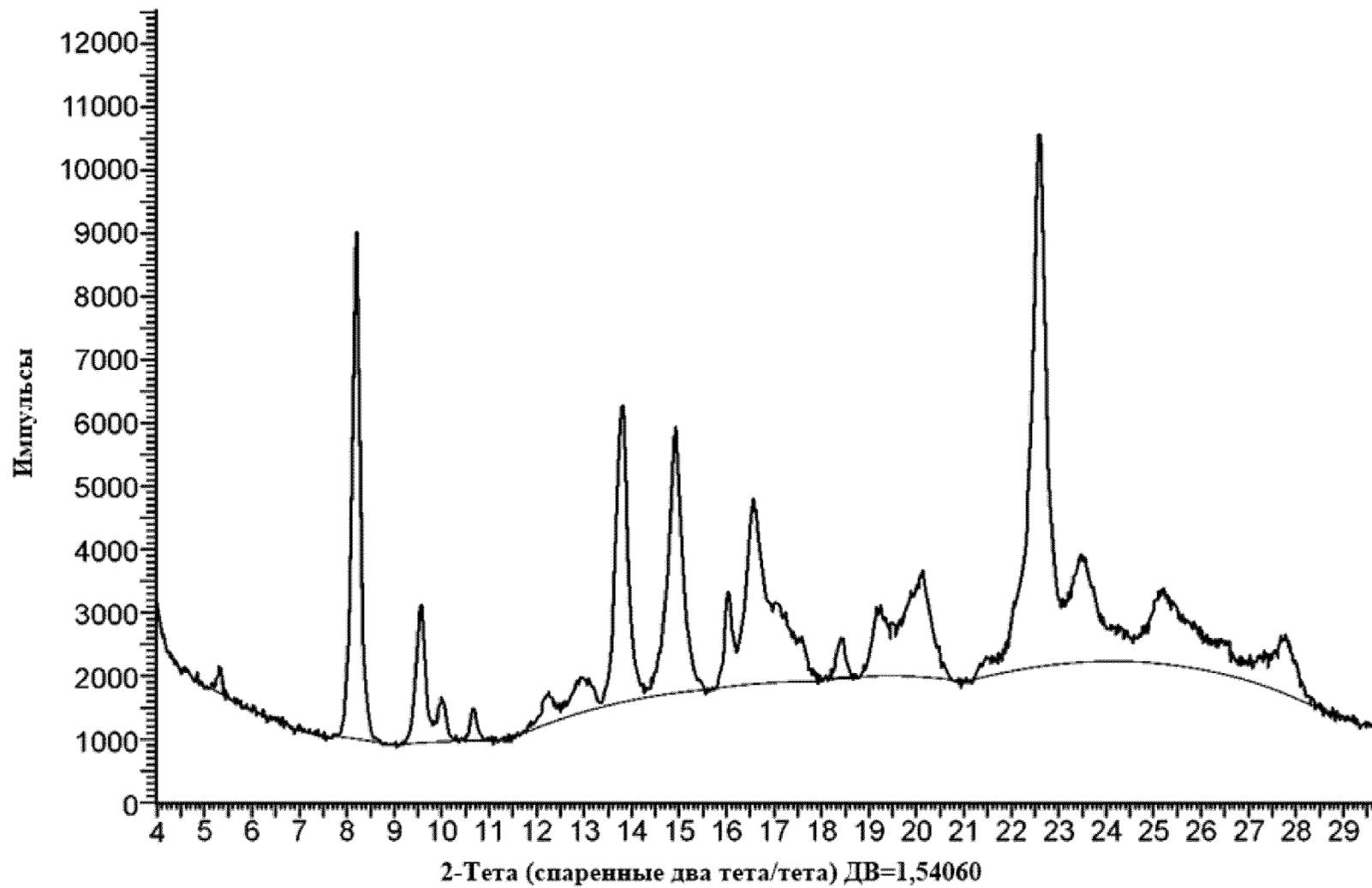
ФИГ. 6



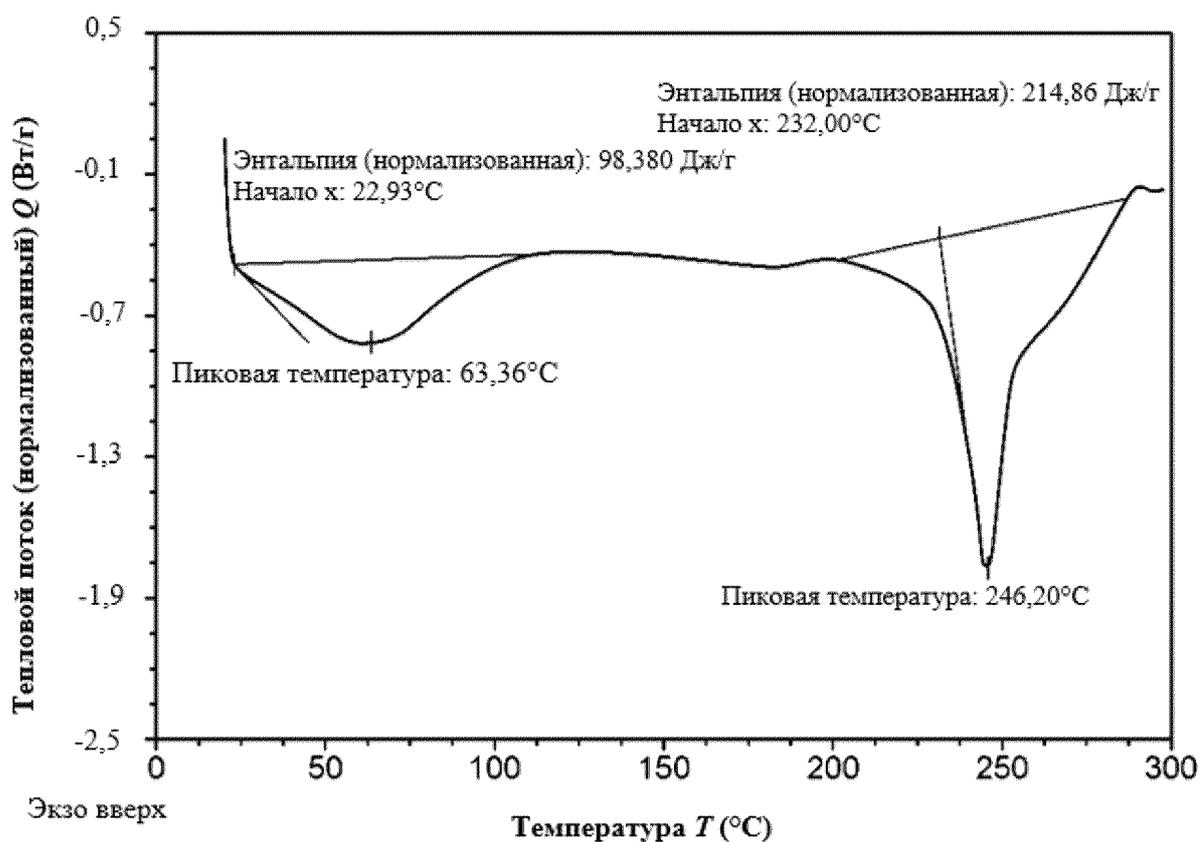
Фиг. 7



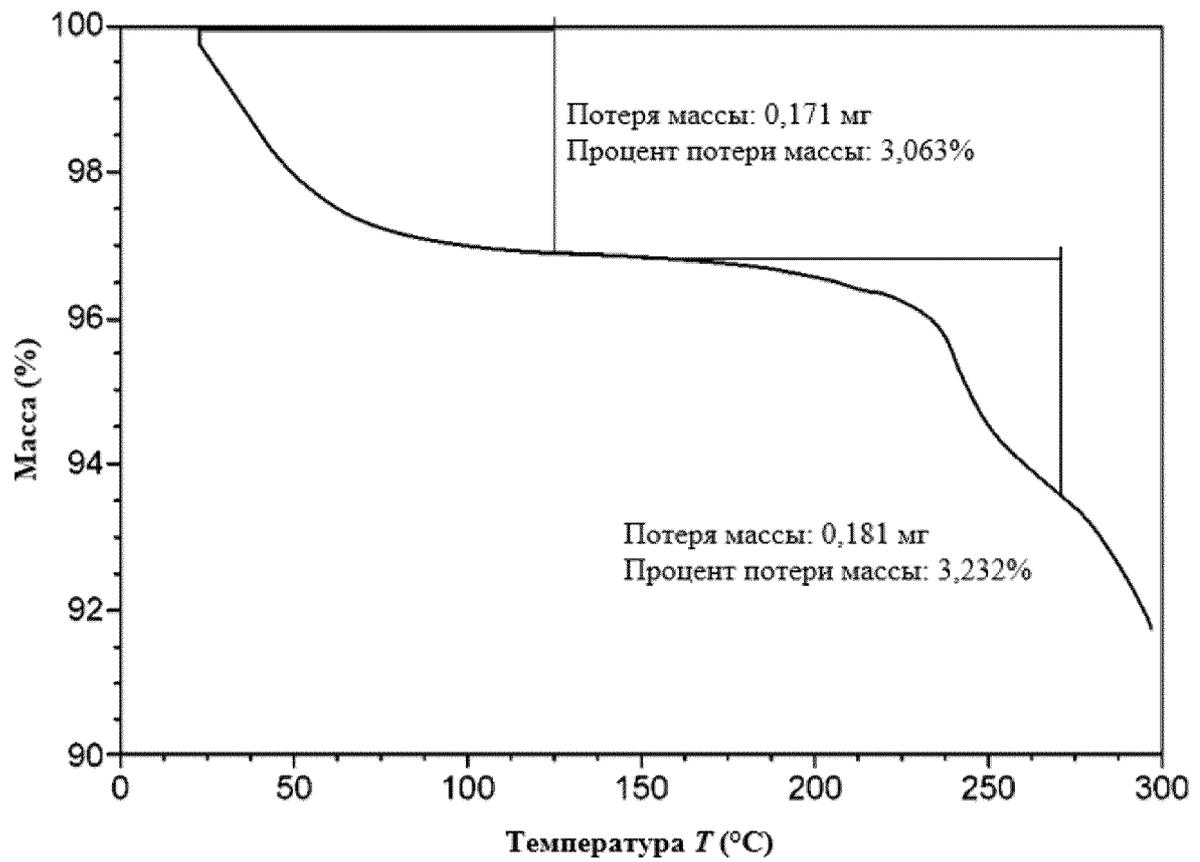
ФИГ. 8



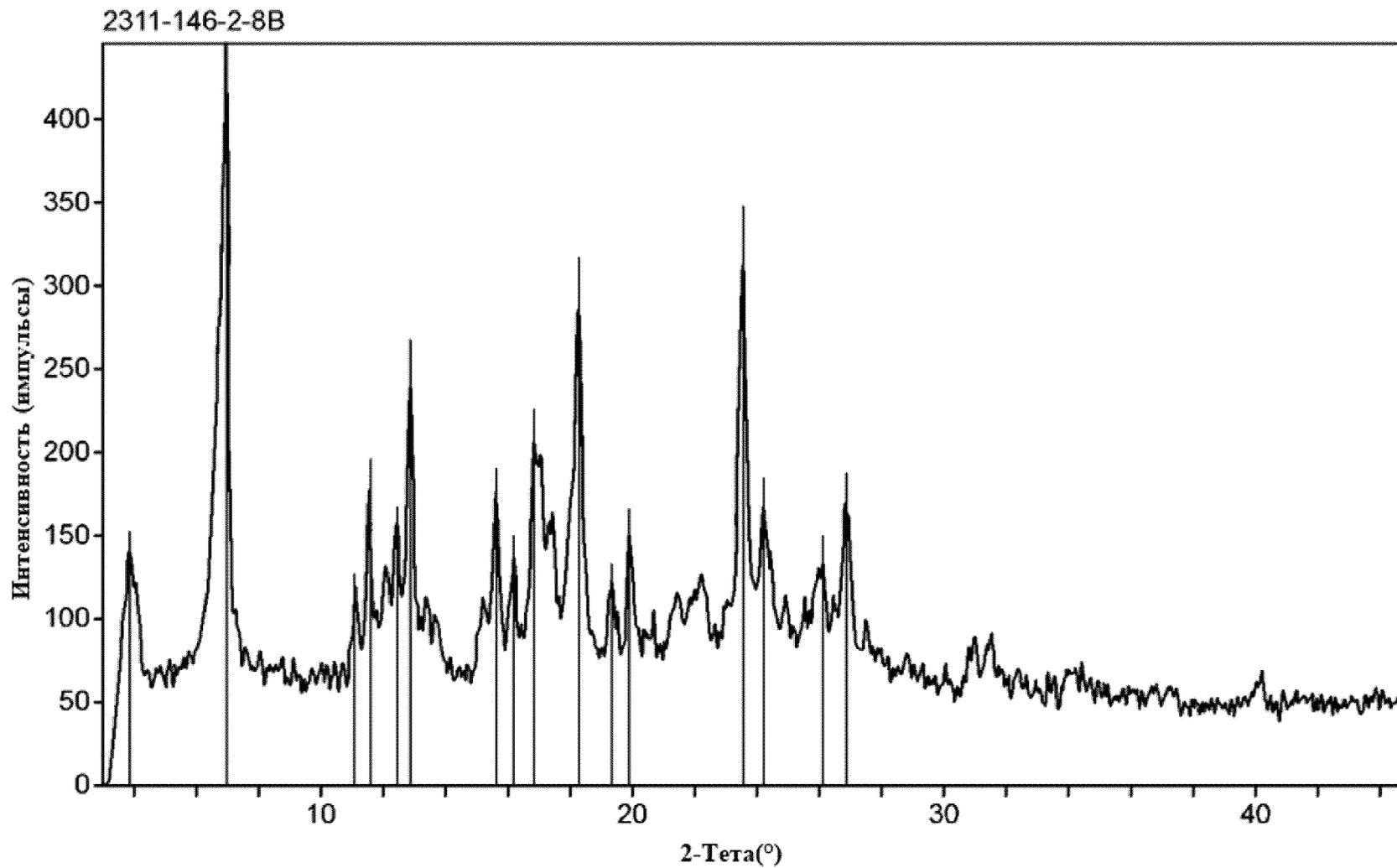
ФИГ. 9



ФИГ. 10



ФИГ. 11



ФИГ. 12

Образец: 2311-146-2-8В

Размер: 1,7000 мг

Способ: Скорость изменения температуры
10°C/мин. до 300°C

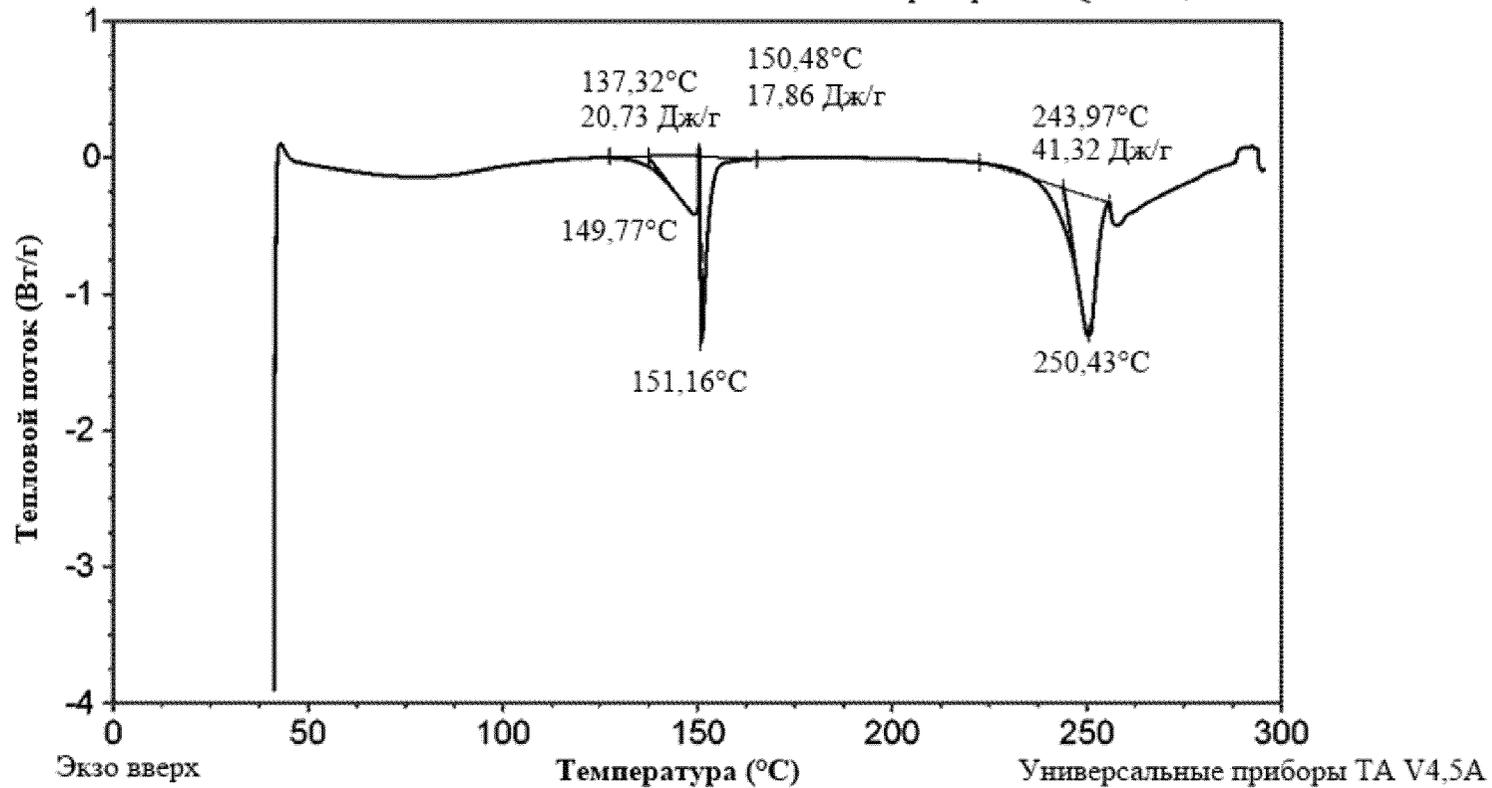
Файл: C:\DSC\Jane\WPT271\2311-146-2-8В.001

Оператор: Jane

Дата выполнения: 07 января 2021 11:19

Прибор: DSC Q20 V24.11 Build 124

ДСК

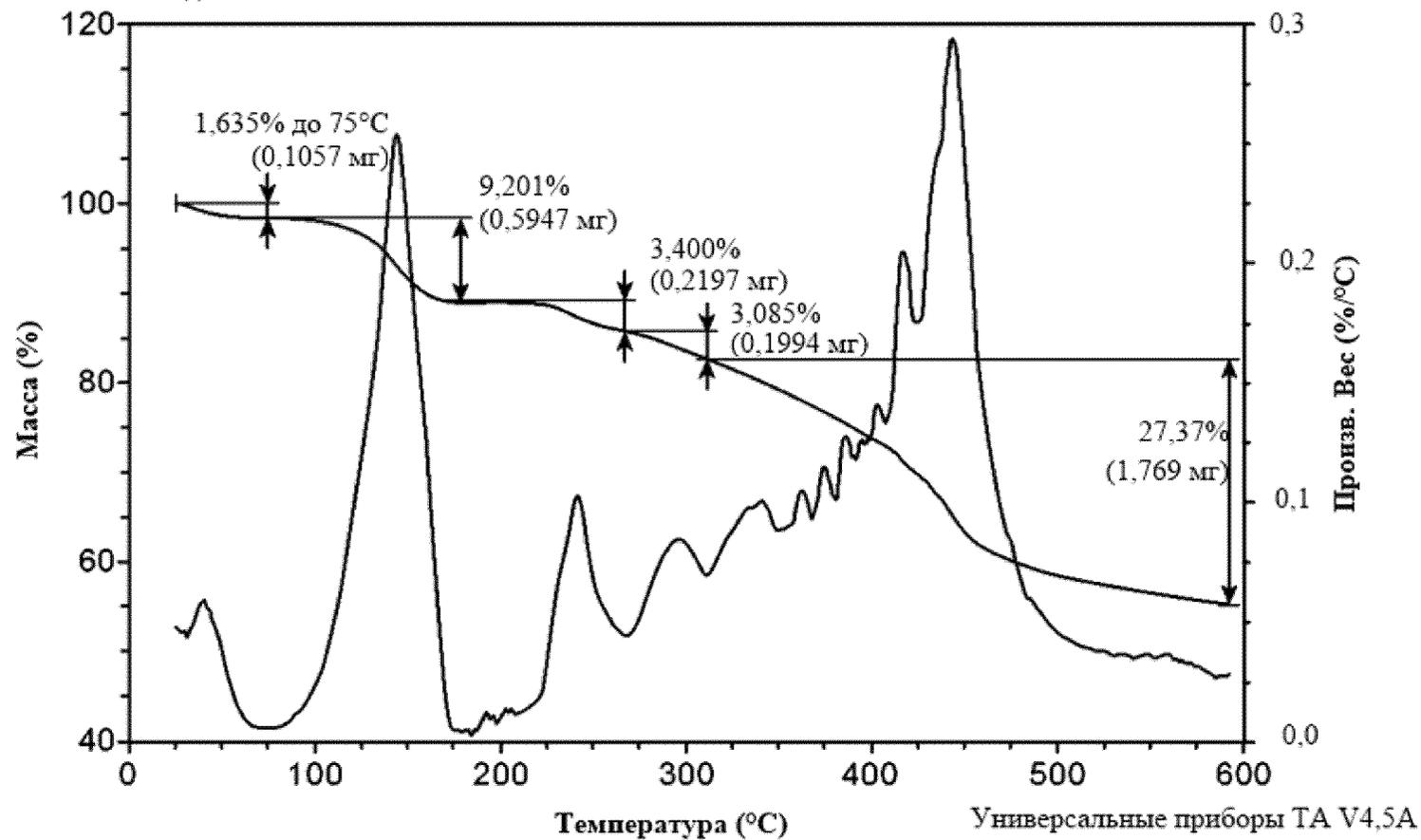


ФИГ. 13

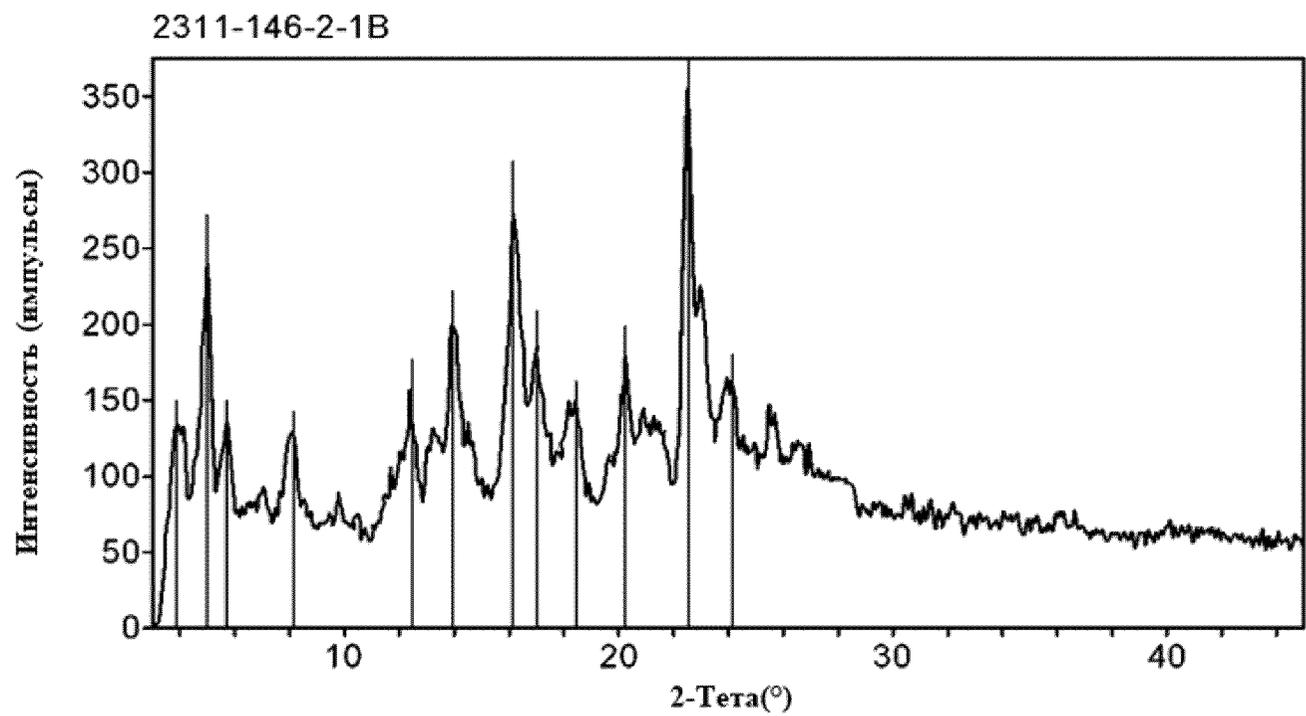
Образец: 2311-146-2-8В
Размер: 6,4630 мг
Способ: Скорость изменения температуры
20°C в мин. до 600°C

TGA

Файл: C:\TA\Data\TGA\Jane\2311-146-2-8В.001
Оператор: Qing
Дата выполнения: 22 января 2021 15:28
Прибор: TGA Q500 V20.13 Build 39



ФИГ. 14

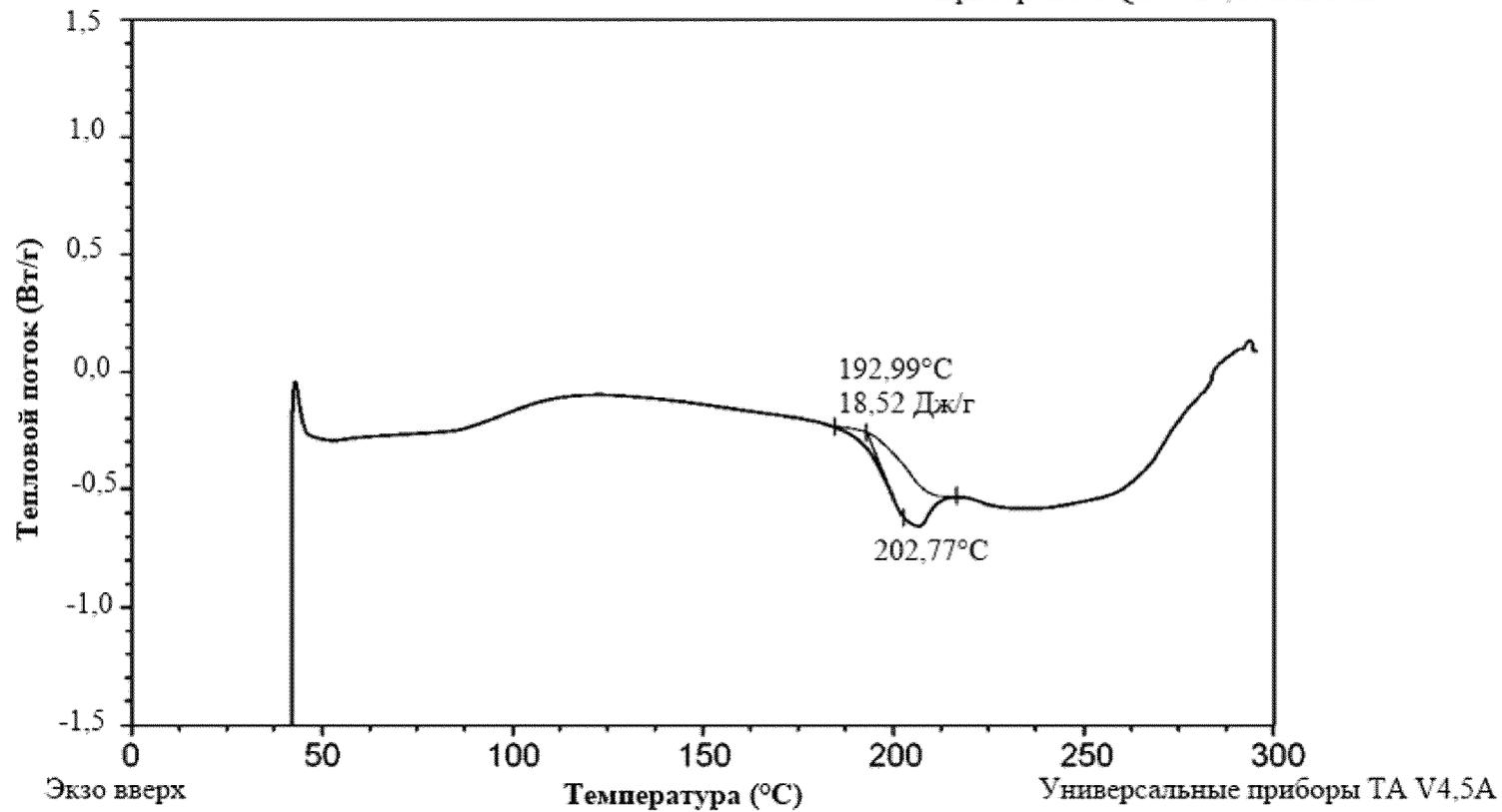


ФИГ. 15

Образец: 2311-146-2-1В
Размер: 1,1600 мг
Способ: Скорость изменения
температуры 10°C/мин. до 300°C

ДСК

Файл: C:\DSC\Jane\WPT271\2311-146-2-1 В.001
Оператор: Jane
Дата выполнения: 19 января 2021 11:37
Прибор: DSC Q20 V24.11 Build 124

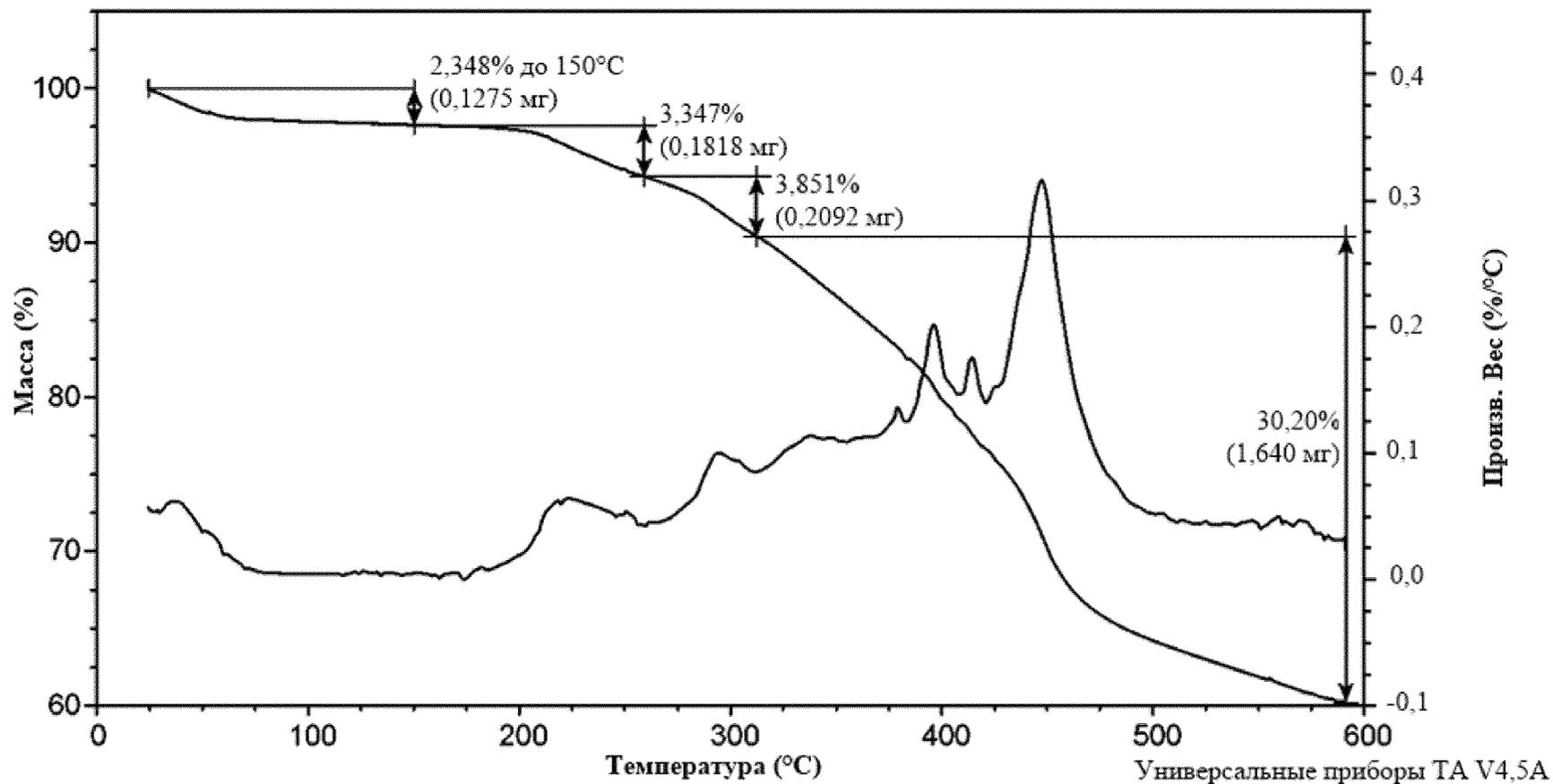


ФИГ. 16

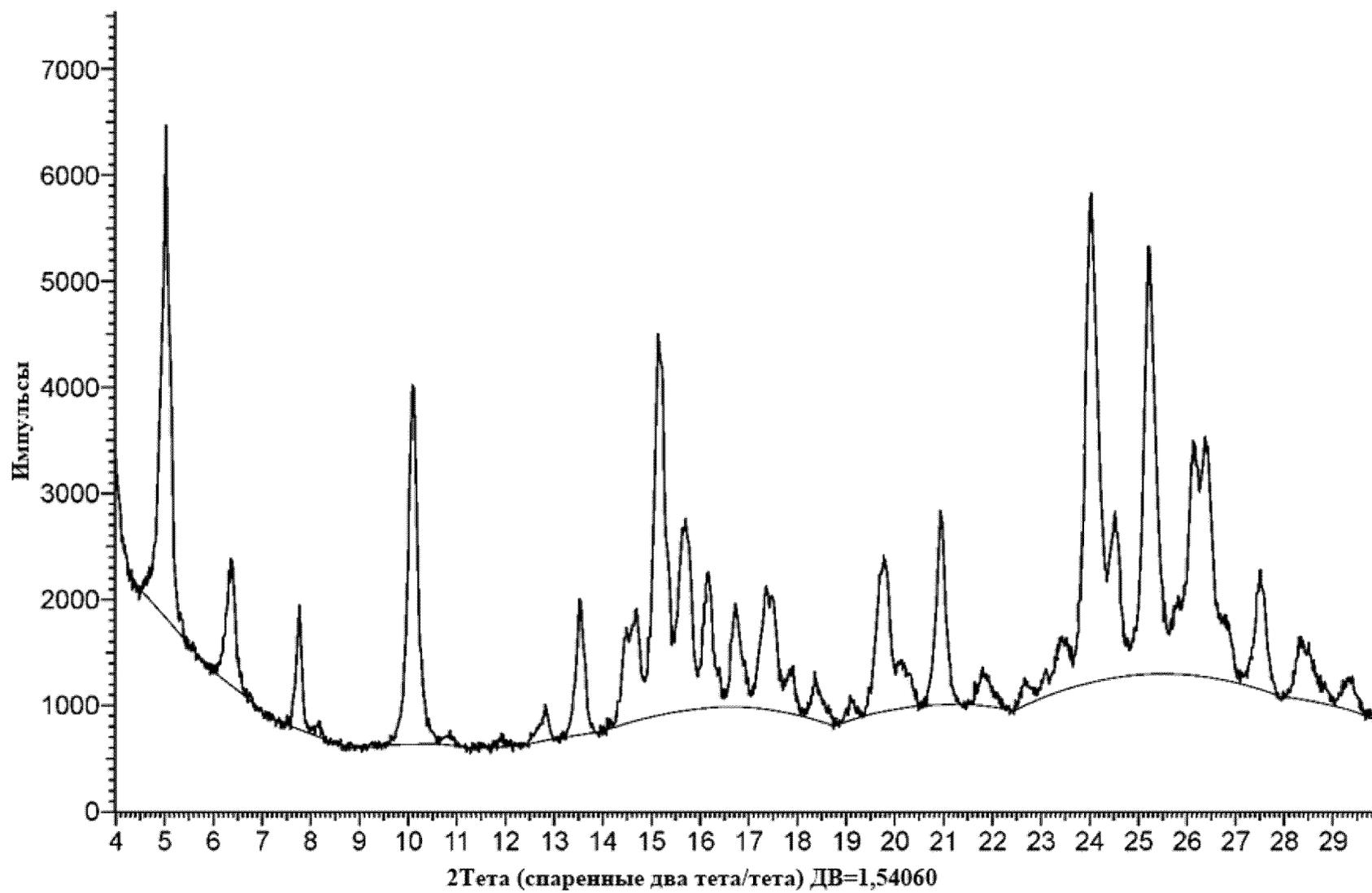
Образец: 2311-146-2-1В
Размер: 5,4310 мг
Способ: Скорость изменения температуры
20°C в мин. до 600°C

Файл: C:\TA\Data\TGA\Jane\2311-146-2-1В,001
Оператор: Qing
Дата выполнения: 22 января 2021 14:29
Прибор: TGA Q500 V20.13 Build 39

TGA

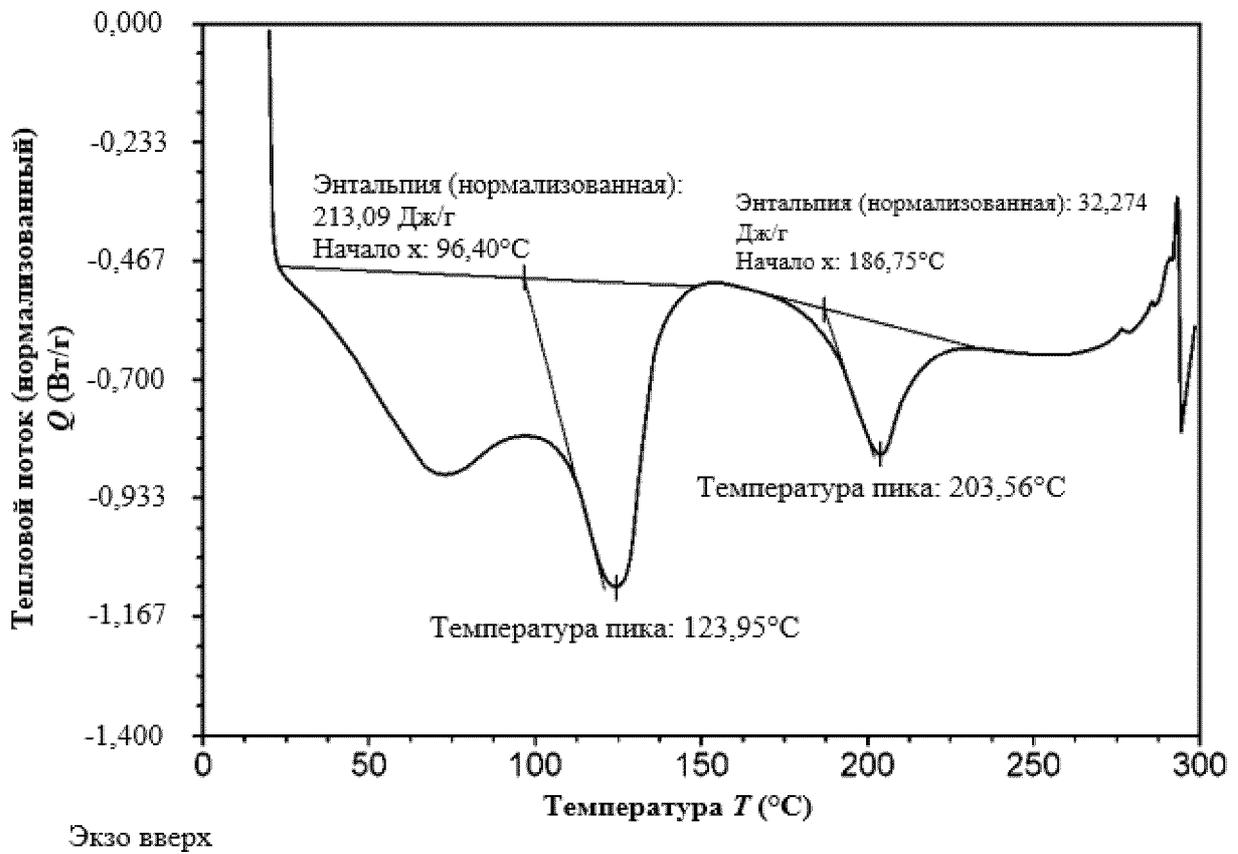


ФИГ. 17

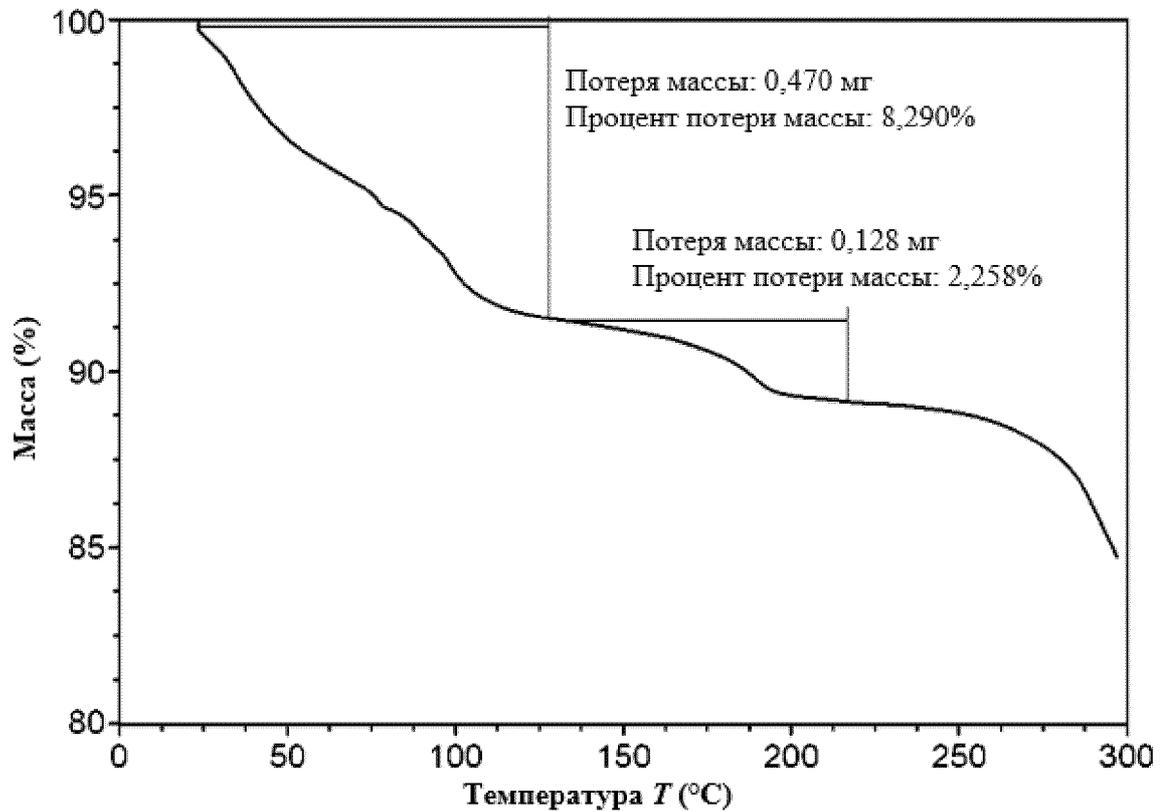


18/31

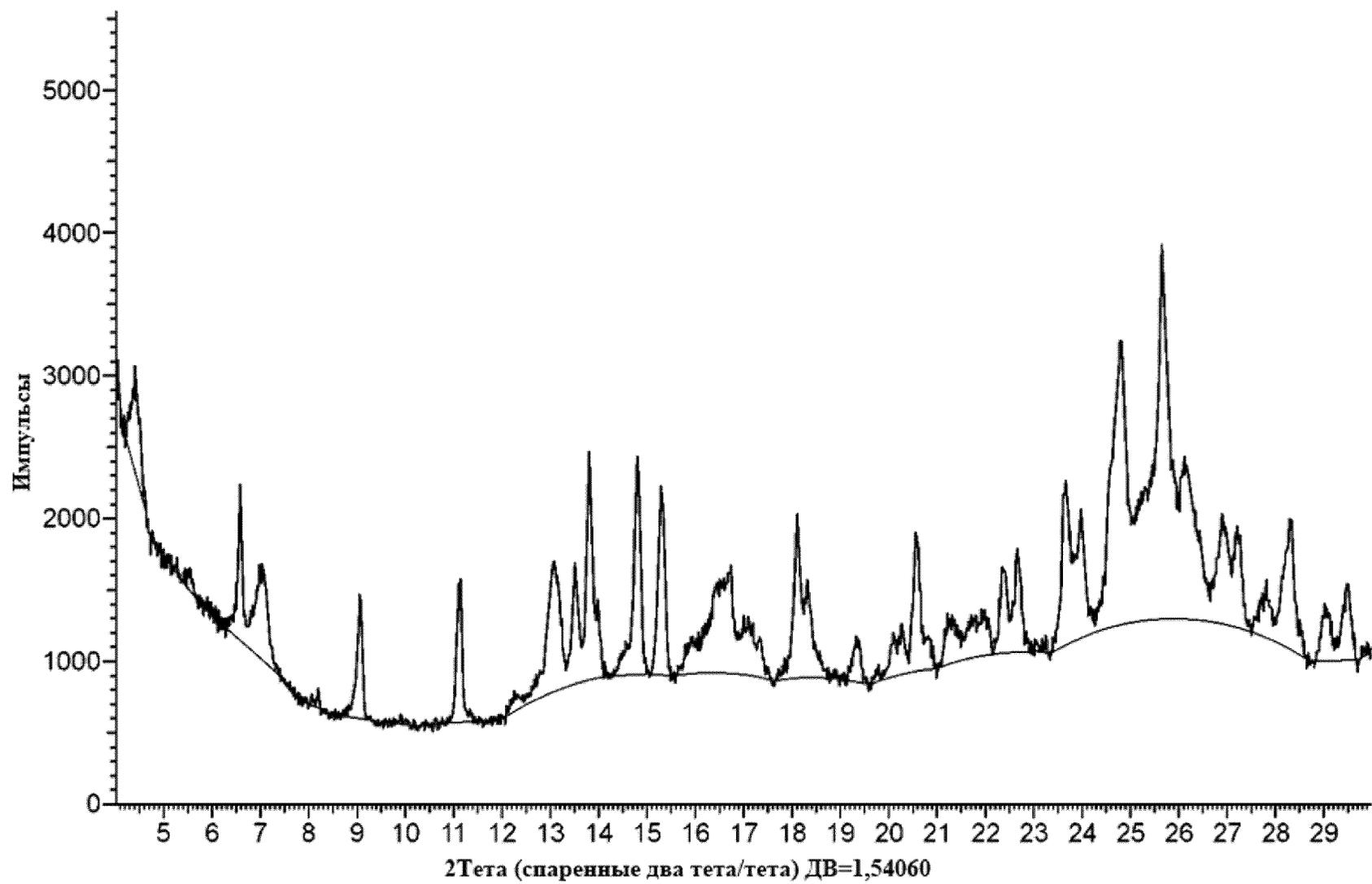
ФИГ. 18



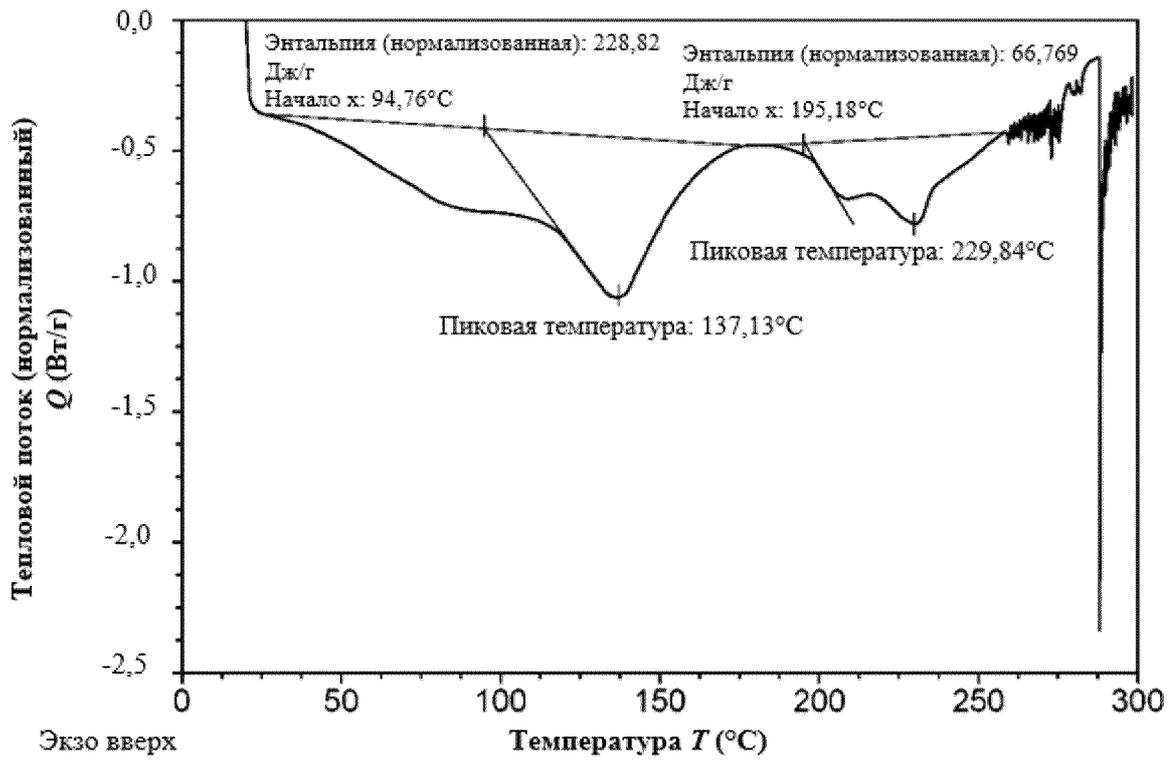
ФИГ. 19



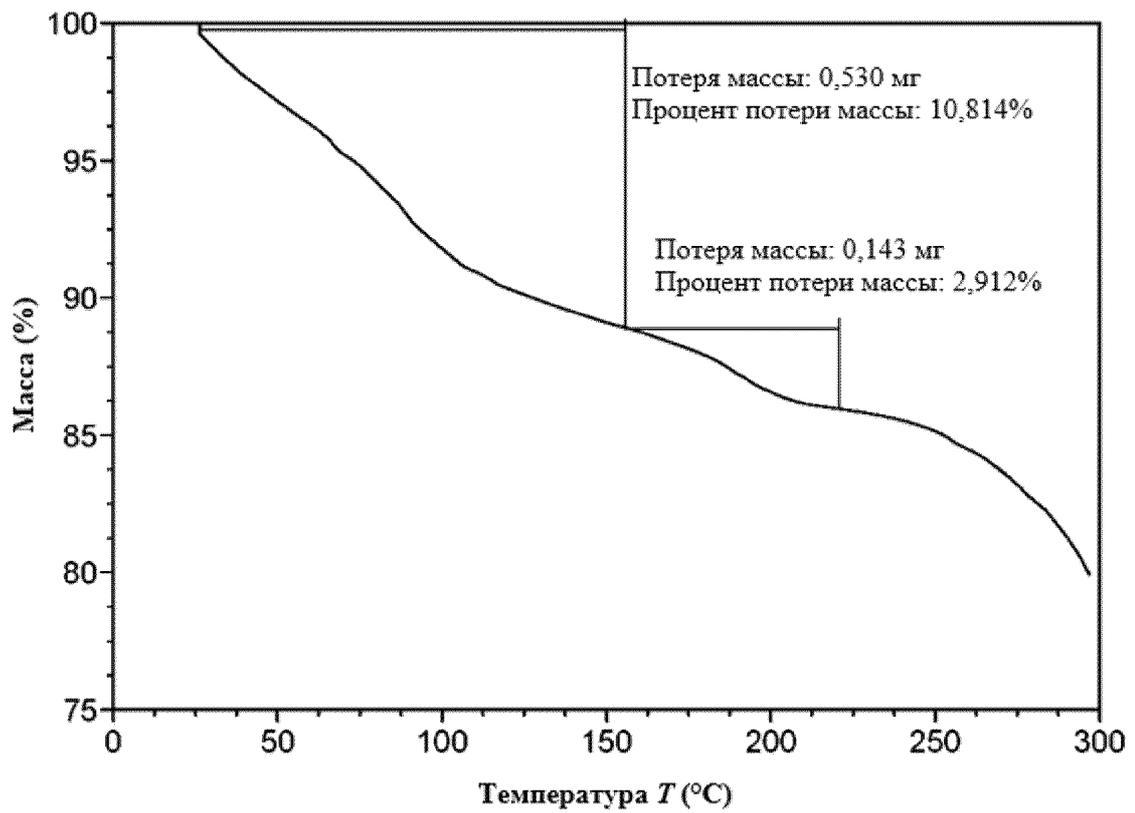
ФИГ. 20



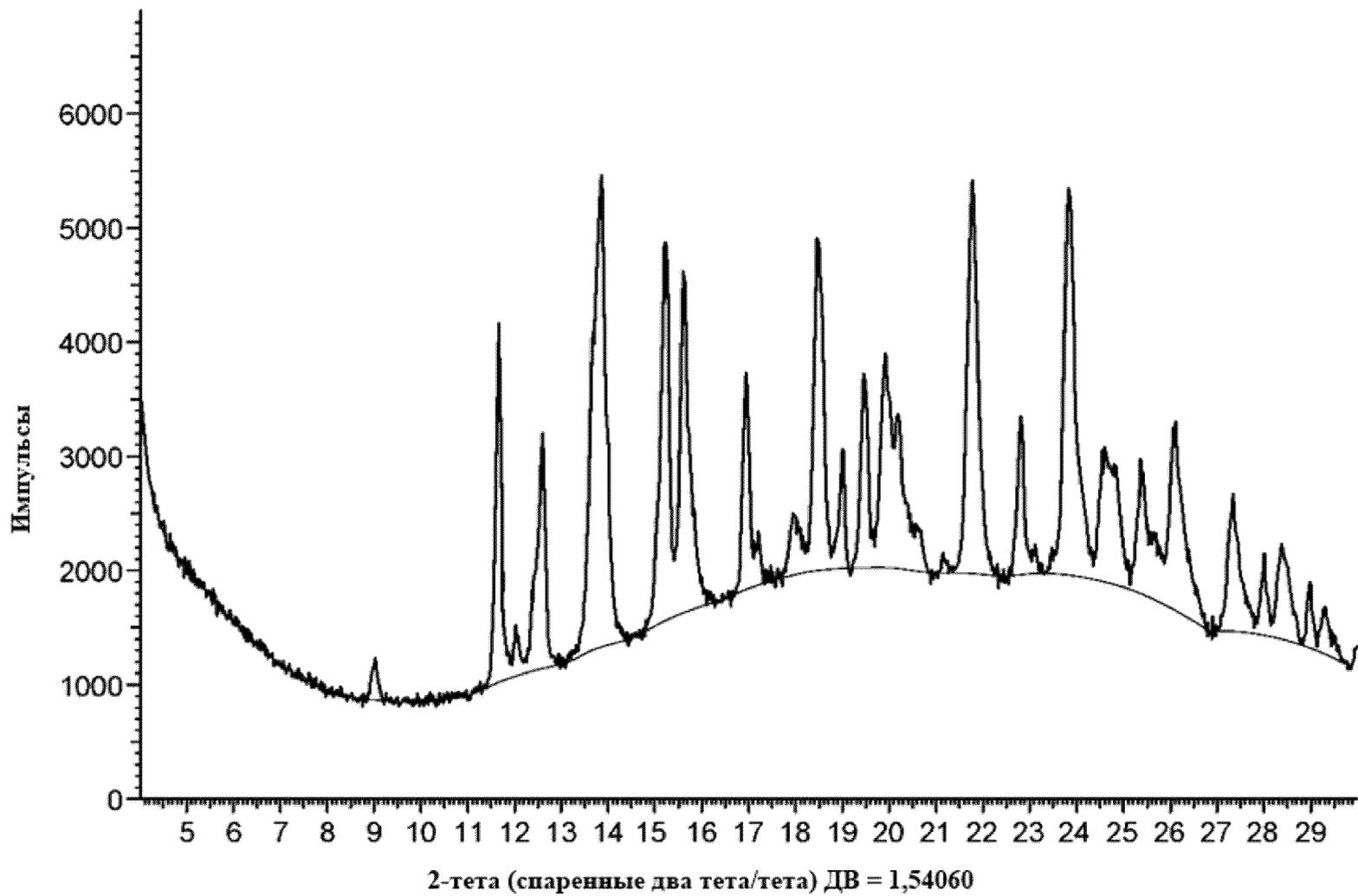
ФИГ. 21



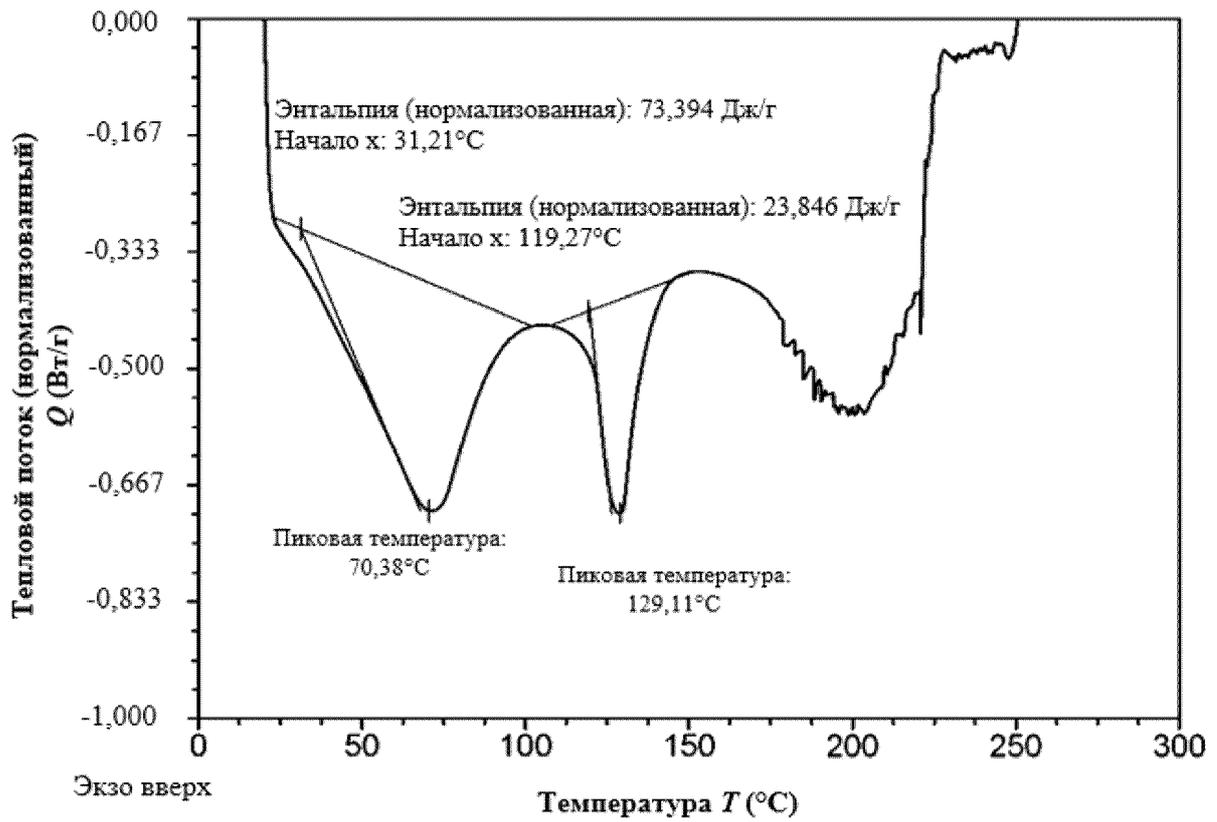
Фиг. 22



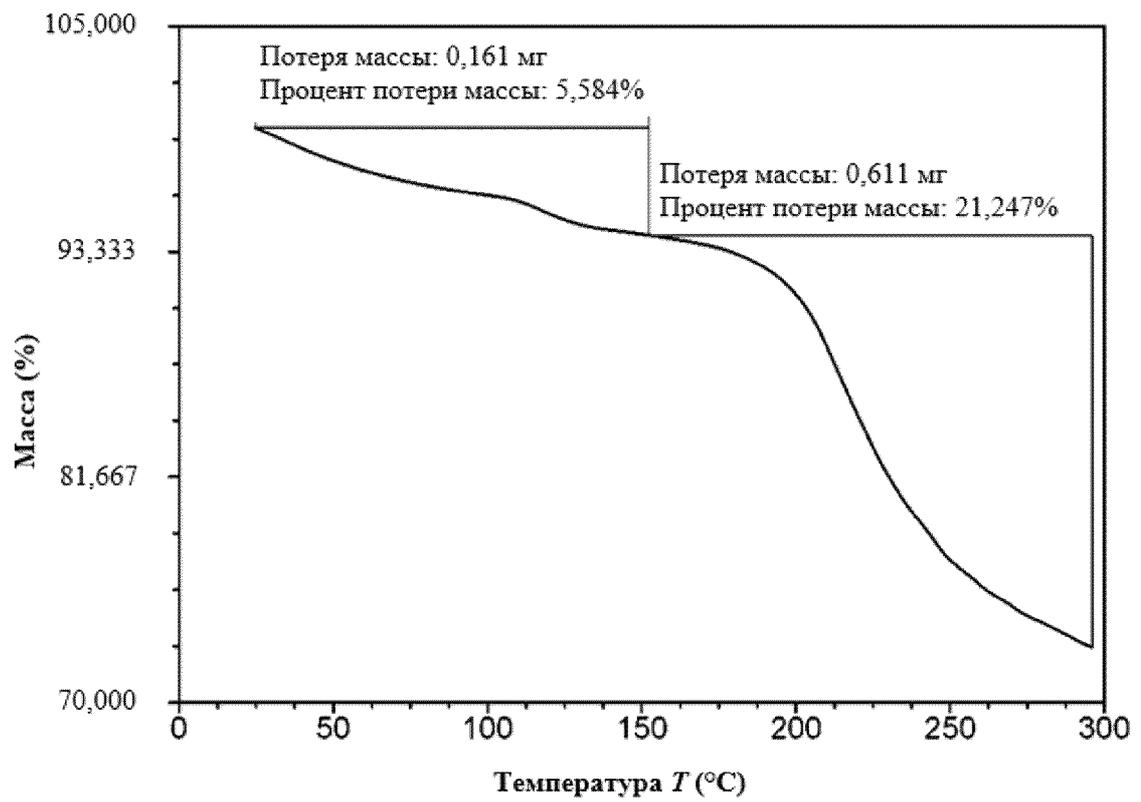
ФИГ. 23



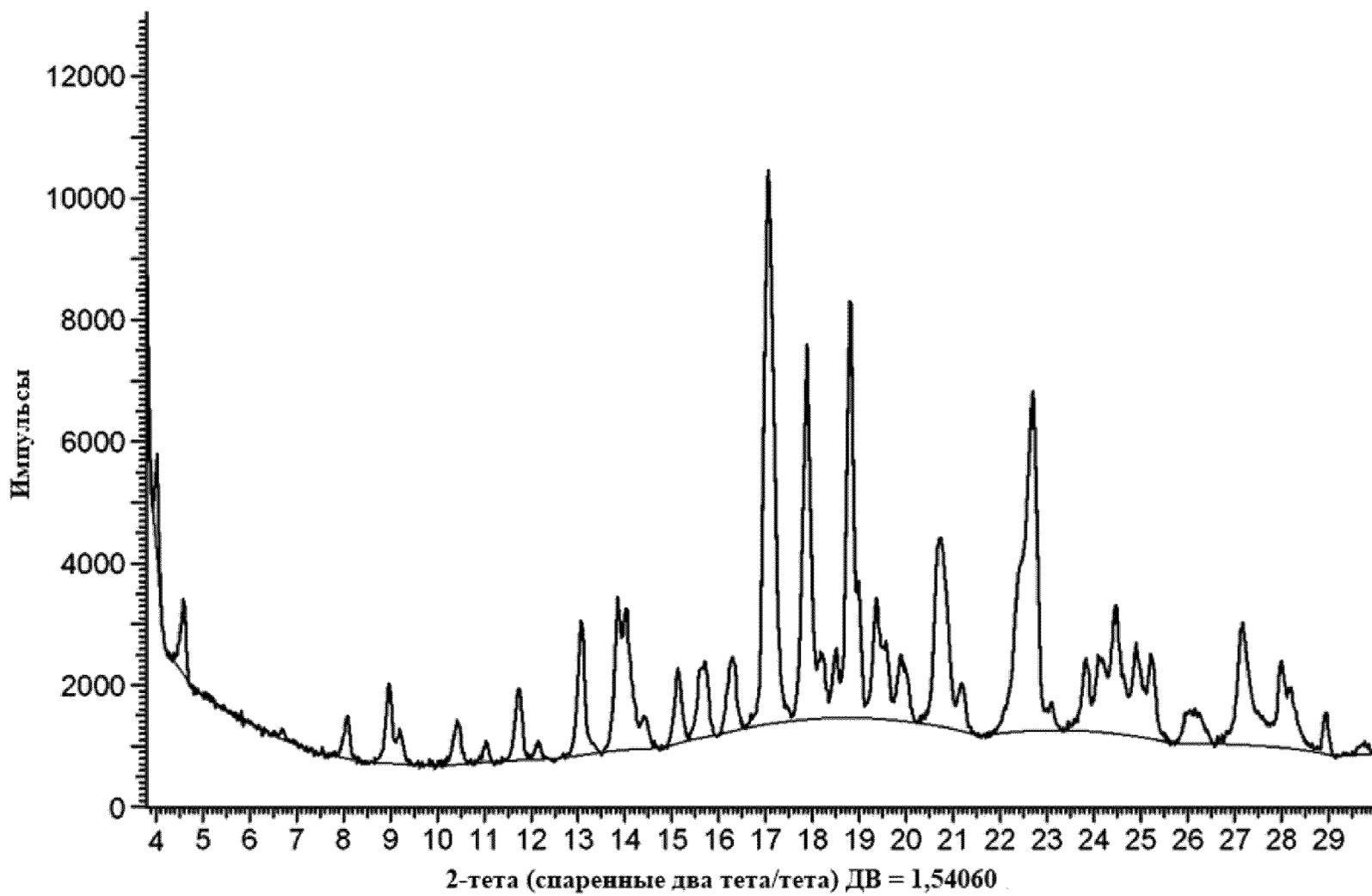
ФИГ. 24



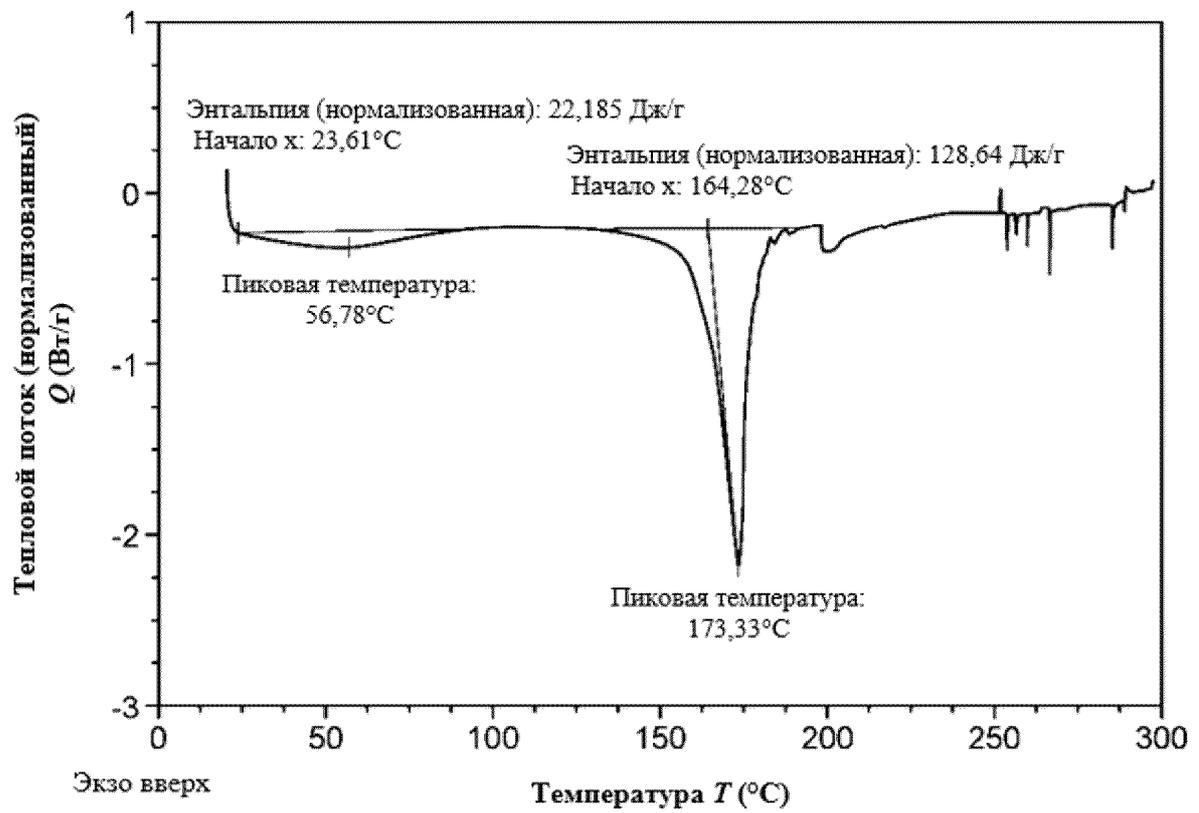
ФИГ. 25



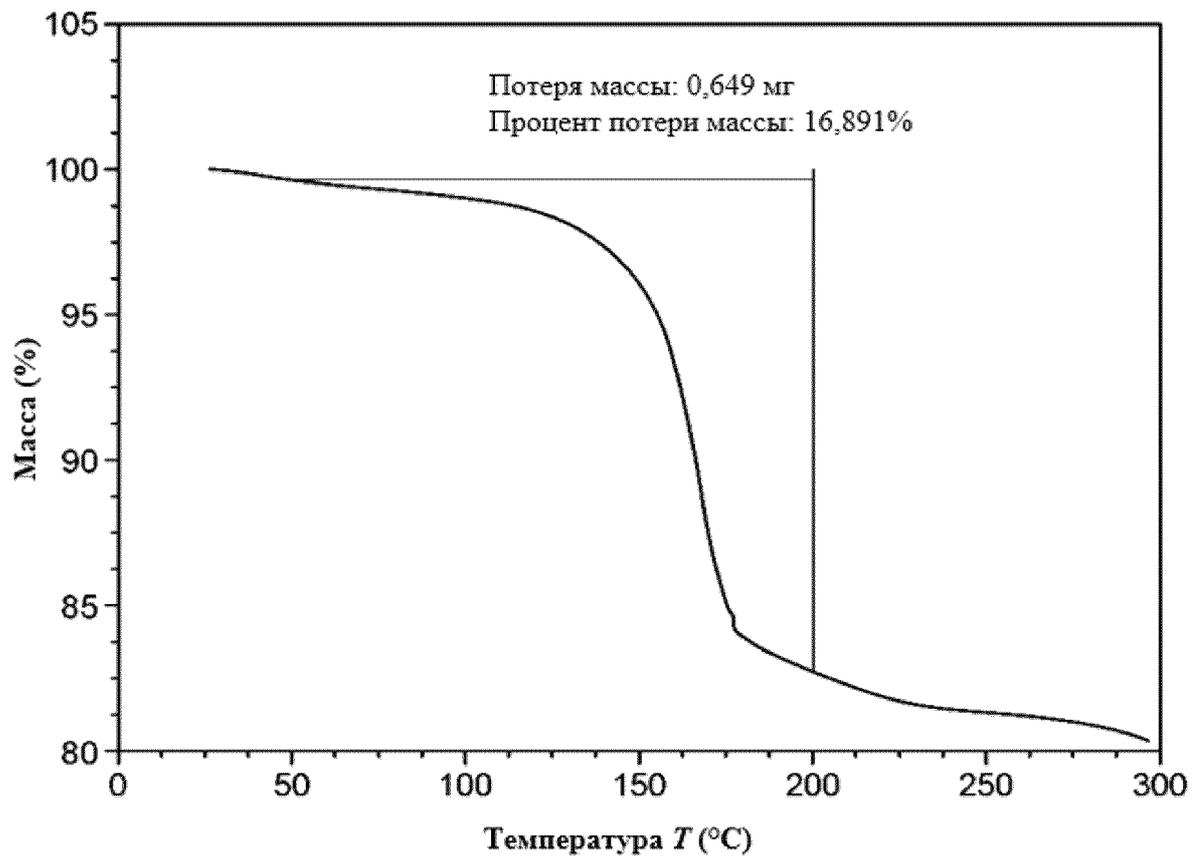
ФИГ. 26



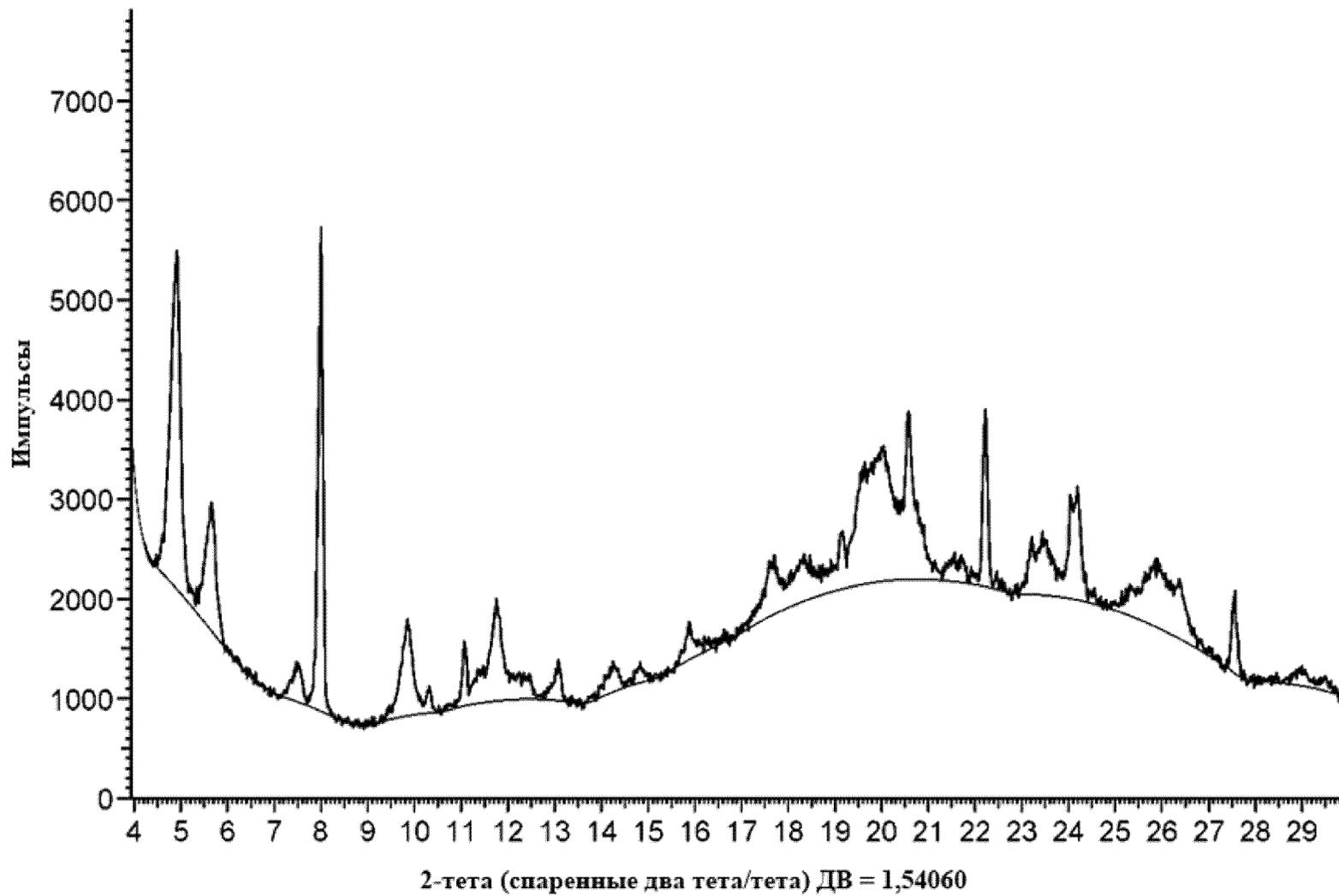
ФИГ. 27



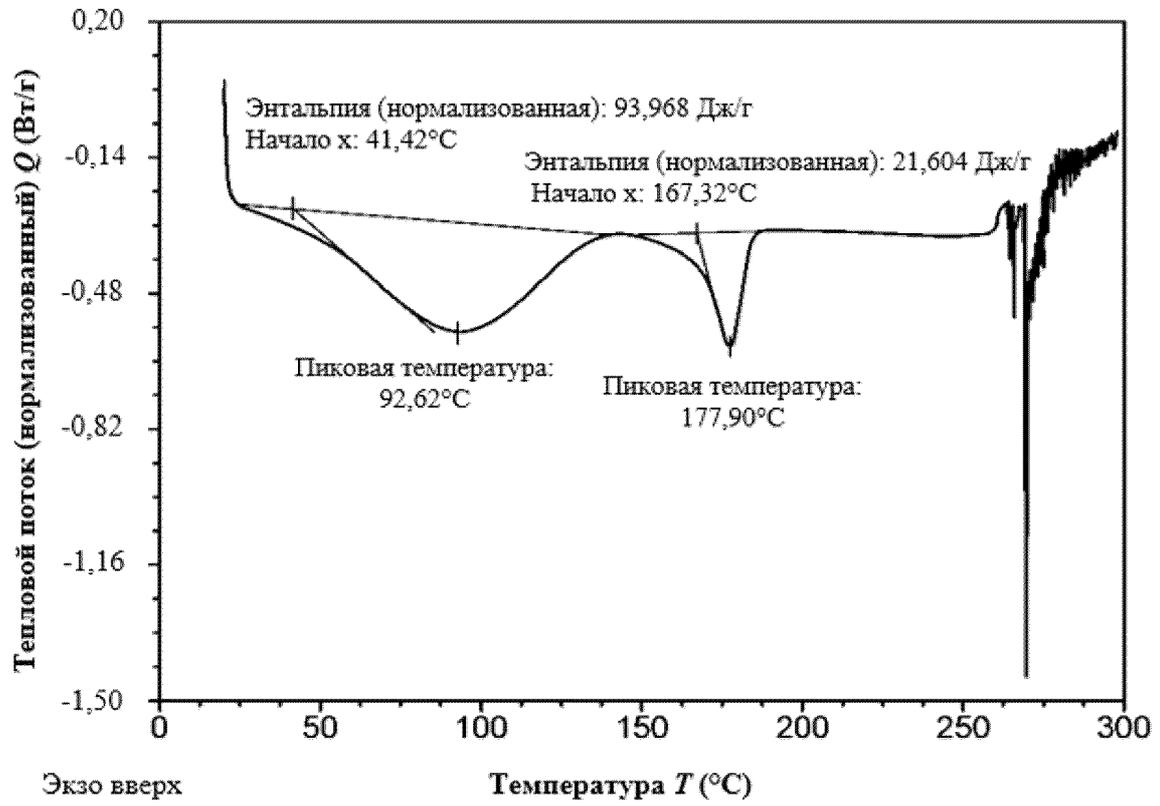
ФИГ. 28



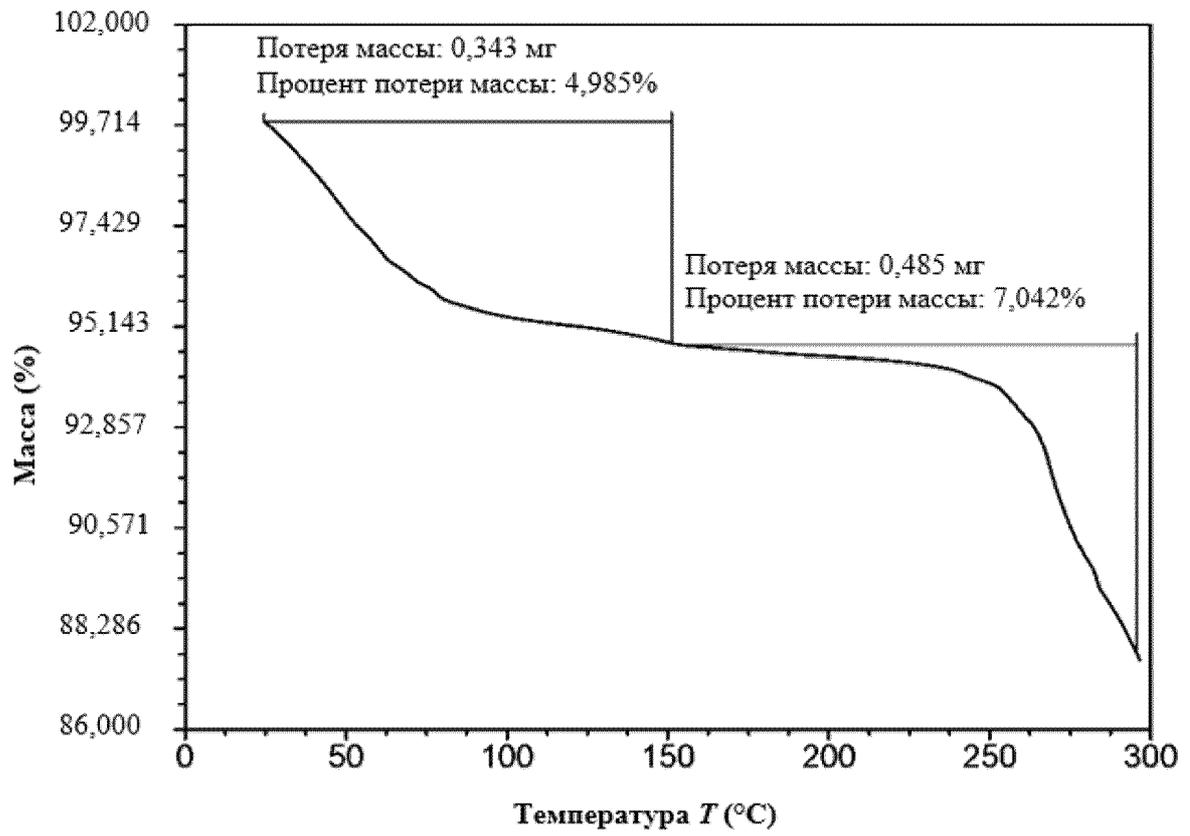
ФИГ. 29



ФИГ. 30



ФИГ. 31



ФИГ. 32