

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **031671**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2019.02.28

(51) Int. Cl. *A61K 31/505* (2006.01)

(21) Номер заявки
201691544

(22) Дата подачи заявки
2015.01.29

(54) ТВЕРДЫЕ ФОРМЫ 2-(ТРЕТ-БУТИЛАМИНО)-4-((1R,3R,4R)-3-ГИДРОКСИ-4-МЕТИЛЦИКЛОГЕКСИЛАМИНО)ПИРИМИДИН-5-КАРБОКСАМИДА, ЕГО КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ЕГО ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 61/933,636; 62/025,161

(32) 2014.01.30; 2014.07.16

(33) US

(43) 2017.01.30

(86) PCT/US2015/013412

(87) WO 2015/116755 2015.08.06

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**СИГНАЛ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,
ЭлЭлСи (US)**

(72) Изобретатель:
**Ферретти Антонио Кристиан, Мань
Хон-Вах, Муслехиддиноглу Джейл,
Сюй Джин, Йонг Келвин Хин-йеонг,
Бошамп Мари Джордж, Котар Мохит
Атул, Чжоу Наньфэй, Борсен Натан
Эндрю, Ли Ин, Хилграф Роберт,
Нэйджи Марк А., Цзоу Даочжун, Хуан
Ляньфэн (US)**

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

(56) WO-A1-2012145569

WO-A1-2010129802

US-A1-20120040968

US-A1-20120053346

WO-A1-2009145856

US-A1-20090281072

LIDDLE et al. Discovery of GSK143, a highly potent, selective and orally efficacious spleen tyrosine kinase inhibitor. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 21 (20) 6188-6194, 2011, [retrieved on 18 May 2015], Retrieved from the Internet, <URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960894X11010286>>, abstract

(57) В изобретении представлены композиции, процессы, твердые формы и способы применения, относящиеся к 2-(трет-бутиламино)-4-((1R,3R,4R)-3-гидрокси-4-метилциклогексиламино)пиримидин-5-карбоксамиду.

B1

031671

**031671
B1**

Перекрестные ссылки на родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает приоритет предварительной заявки на патент США № 61/933636, поданной 30 января 2014 г., и приоритет предварительной заявки на патент США № 62/025161, поданной 16 июля 2014 г., полное содержание которых включено сюда посредством ссылки.

Область техники, к которой относится изобретение

Представлены способы получения и твердые формы 2-(трет-бутиламино)-4-((1R,3R,4R)-3-гидрокси-4-метилциклогексиламино)пиримидин-5-карбоксамид, его композиции, способы их применения для лечения заболевания, расстройства или состояния, и твердые формы для применения в таких способах.

Уровень техники

Идентификация и выбор твердой формы фармацевтического соединения является сложной проблемой с учетом того, что изменение твердой формы может повлиять на множество физических и химических свойств, которые могут обеспечивать преимущества и недостатки при обработке, составлении, стабильности, биодоступности, хранении, манипуляциях (например, транспортировке), среди прочих важных фармацевтических характеристик. Полезные фармацевтические твердые формы включают кристаллические твердые формы и аморфные твердые формы в зависимости от продукта и его способа введения. Аморфные твердые формы характеризуются отсутствием длительной структурной упорядоченности, в то время как кристаллические твердые формы характеризуются структурной периодичностью. Желаемый класс фармацевтических твердых форм зависит от конкретного применения; аморфные твердые формы иногда выбирают на основе, например, улучшенного профиля растворения, в то время как кристаллические твердые формы могут быть желательны благодаря таким свойствам, как, например, физическая или химическая стабильность (см., например, S.R. Vippagunta et al., *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, (2001) 48:3-26; L. Yu, *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, (2001) 48:27-42).

Независимо от того, кристаллические они или аморфные, твердые формы фармацевтического соединения включают однокомпонентные и многокомпонентные твердые формы. Однокомпонентные твердые формы состоят в основном из фармацевтического соединения или активного ингредиента при отсутствии других соединений. Разнообразие среди однокомпонентных кристаллических материалов может, потенциально, возникать из явления полиморфизма, в то время как множественные трехмерные структуры существуют для конкретного фармацевтического соединения (см., например, S.R. Byrn et al., *Solid State Chemistry of Drugs*, (1999) SSCI, West Lafayette). Важность выявления полиморфов была недооценена в случае с Ritonavir™, ингибитором ВИЧ протеазы, который был составлен в виде мягких желатиновых капсул. Примерно через два года после того, как продукт был выпущен на рынок, непредвиденное осаждение нового, менее растворимого полиморфа в композиции вынудило отозвать продукт с рынка до тех пор, пока не будет разработана более подходящая композиция (см. S.R. Chemburkar et al., *Org. Process Res. Dev.*, (2000) 4:413-417).

Примечательно, что невозможно предсказать а priori существуют ли вообще кристаллические формы соединений, не говоря уже о том, как успешно получить их (см., например, Braga and Grepioni, 2005, "Making crystals from crystals: a green route to crystal engineering and polymorphism", *Chem. Commun.*: 3635-3645 (в том, что касается создания кристалла, если инструкции не очень точны и/или если на процесс влияют другие внешние факторы, результат может быть непредсказуем); Jones et al., 2006, *Pharmaceutical Cocrystals: An Emerging Approach to Physical Property Enhancement*", *MRS Bulletin* 31:875-879 (в настоящее время обычно невозможно вычислительно предсказать количество получаемых полиморфов даже простейших молекул); Price, 2004, "The computational prediction of pharmaceutical crystal structures and polymorphism", *Advanced Drug Delivery Reviews* 56:301-319 ("Price") и Bernstein, 2004, "Crystal Structure Prediction and Polymorphism", *ACA Transactions* 39:14-23 (многое еще должно быть изучено и сделано, прежде чем кто-то сможет с любой степенью уверенности предсказать кристаллическую структуру, в намного меньшей степени - полиморфные формы)).

Соединение, имеющее химическое наименование 2-(трет-бутиламино)-4-((1R,3R,4R)-3-гидрокси-4-метилциклогексиламино)пиримидин-5-карбоксамид (альтернативное наименование 2-[(1,1-диметилэтил)амино]-4-[[[(1R,3R,4R)-3-гидрокси-4-метилциклогексил]амино]-5-пиримидинкарбоксамид) и его таутомеры (вместе названные здесь "соединение 1") описано в публикации заявки на патент США № 2013/0029987, опубликованной 31 января 2013 г., и международной публикации № WO2012/145569, содержание каждой из которых включено сюда в качестве ссылки.

Множество возможных твердых форм создает потенциальное многообразие физических и химических свойств для данного фармацевтического соединения. Открытие и выбор твердых форм является очень важным для разработки эффективного, стабильного и продаваемого фармацевтического продукта.

Связь между аномальным фосфорилированием белка и причиной или следствием заболеваний известна уже более 20 лет. Следовательно, протеинкиназы стали очень важной группой мишеней для лекарственных средств (см. Cohen, *Nature*, 1:309-315 (2002), Gaestel et al. *Curr. Med. Chem.*, 14: 2214-223 (2007); Grimminger et al. *Nat. Rev. Drug Disc.* 9(12):956-970 (2010)). Различные ингибиторы протеинкиназы применяют клинически для лечения множества заболеваний, таких как рак и хронические воспалительные заболевания, включая ревматоидный артрит и псориаз" (см. Cohen, *Eur. J. Biochem.*, 268:5001-5010 (2001); *Protein Kinase Inhibitors for the Treatment of Disease: The Promise and the Problems*, Handbook

of Experimental Pharmacology, Springer Berlin Heidelberg, 167 (2005)).

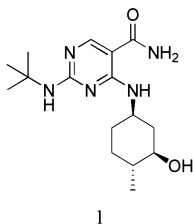
JNK является экспрессируемой везде серин/треонинкиназой, принадлежащей вместе с ERK (внеклеточно регулируемой киназой) и p38 к семейству митоген-активируемых протеинкиназ (МАПК) (Kyriakis J.M., Sci. STKE (48): pe1 (2000); Whitmarsh A.J., et al. Sci. STKE (1): pe1 (1999); Schramek H., News Physiol. Sci, 17:62-7 (2002); Ichijo H., Oncogene 18 (45): 6087-93 (1999)). МАПК являются важными медиаторами трансдукции сигнала с поверхности клетки в ядро с применением каскадов фосфорилирования для создания координированной реакции клетки на внешний стимул через фосфорилирование выбранных внутриклеточных белков, включая факторы транскрипции. Дополнительно, JNK также фосфорилирует не ядерные белки, например IRS-1, и члены семейства Bcl-2 (Davis R.J., Trends Biochem. Sci. 9(11):470-473 (1994); Seger R. et al., FASEB J.; 9(9):726-35 (1995); Fanger G.R. et al., Curr. Opin. Genet. Dev.; 7(1):67-74 (1997)).

Разъяснение сложности путей протеинкиназы и сложность взаимоотношений и взаимодействия среди и между различными протеинкиназами и киназными путями подчеркивает важность разработки фармацевтических агентов, способных действовать в качестве модуляторов, регуляторов или ингибиторов протеинкиназы, которые обладают благоприятным действием на множество киназных путей. Следовательно, остается необходимость в новых модуляторах киназы, например модуляторах JNK, и, в частности, твердых формах таких модуляторов киназы.

Цитирование и идентификация любых ссылок во 2 разделе данной заявки не должно рассматриваться как признание того, что ссылки являются известным уровнем техники по отношению к данной заявке.

Сущность изобретения

Представлены твердые формы соединения 1



1

имеющего наименование 2-(трет-бутиламино)-4-((1R,3R,4R)-3-гидрокси-4-метилциклогексиламино)пиримидин-5-карбоксамид, включая его таутомеры. Также представлены способы получения, выделения и определения характеристик твердых форм.

В другом аспекте представлены способы получения определенных соединений, включая описанное здесь соединение 1, а также промежуточных соединений, применяемых в таких способах.

В определенных аспектах твердые формы соединения 1 применяют для ингибирования киназы в клетках, экспрессирующих указанную киназу, например JNK1 или JNK2. В других аспектах твердые формы соединения 1 применяют для лечения или профилактики состояния, которое лечится или предотвращается ингибированием пути JNK, как описано здесь. В другом аспекте твердые формы соединения 1 применяют для лечения или профилактики одного или более расстройств, выбранных из интерстициального фиброза легких, системного склероза, склеродермы, хронической нефропатии аллографта, медианного антителом отторжения или волчанки. В еще одном аспекте твердые формы соединения 1 применяют для лечения или профилактики фиброзных расстройств печени или диабета и/или метаболического синдрома, приводящих к фиброзным расстройствам печени, как описано здесь.

Данные варианты могут быть поняты более полно из представленного подробного описания и примеров, которые предназначены для представления не ограничивающих вариантов.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 изображено совмещение порошковой рентгеновской дифрактограммы (ПРД) (верх) и смоделированной ПРД (низ) формы А.

На фиг. 2 изображена модель упаковки в кристалле и схема Н-связей формы А.

На фиг. 3 представлено изображение сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) формы А.

На фиг. 4 изображена термограмма термогравиметрического анализа (ТГА) формы А.

На фиг. 5 изображена термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) формы А.

На фиг. 6 изображен изотермический график изотермы динамической сорбции паров (ДСП) формы А.

На фиг. 7 изображен спектр ^1H ядерного магнитного резонанса (ЯМР) формы А.

На фиг. 8 изображено совмещение рентгенограмм ПРД формы А до и после ДСП (верх и низ).

На фиг. 9 изображена рентгенограмма ПРД формы А после прессования под давлением 2000 ф/д² в течение 1 мин.

На фиг. 10 изображена рентгенограмма ПРД формы В.

На фиг. 11 изображена термограмма ТГА формы В.

- На фиг. 12 изображена термограмма ДСК формы В.
На фиг. 13 изображен спектр ^1H ЯМР формы В.
На фиг. 14 изображена рентгенограмма ПРД формы С.
На фиг. 15 изображена термограмма ТГА формы С.
На фиг. 16 изображена термограмма ДСК формы С.
На фиг. 17 изображен спектр ^1H ЯМР формы С.
На фиг. 18 изображена рентгенограмма ПРД формы D.
На фиг. 19 изображена термограмма ТГА формы D.
На фиг. 20 изображена термограмма ДСК формы D.
На фиг. 21 изображен спектр ^1H ЯМР формы D.
На фиг. 22 изображена рентгенограмма ПРД формы E.
На фиг. 23 изображена термограмма ТГА формы E.
На фиг. 24 изображена термограмма ДСК формы E.
На фиг. 25 изображен спектр ^1H ЯМР формы E.
На фиг. 26 изображена рентгенограмма ПРД формы F.
На фиг. 27 изображена термограмма ТГА формы F.
На фиг. 28 изображена термограмма ДСК формы F.
На фиг. 29 изображен спектр ^1H ЯМР формы F.
На фиг. 30 изображена рентгенограмма ПРД формы G.
На фиг. 31 изображена термограмма ТГА формы G.
На фиг. 32 изображена термограмма ДСК формы G.
На фиг. 33 изображен спектр ^1H ЯМР формы G.
На фиг. 34 изображена рентгенограмма ПРД формы H.
На фиг. 35 изображена термограмма ТГА формы H.
На фиг. 36 изображена термограмма ДСК формы H.
На фиг. 37 изображено совмещение рентгенограмм ПРД форм A, B, C, D, E, F, G и H.
На фиг. 38 изображена рентгенограмма ПРД формы I.
На фиг. 39 изображена термограмма ДСК формы I.
На фиг. 40 изображен спектр ^1H ЯМР формы I.
На фиг. 41 изображена рентгенограмма ПРД аморфного твердого вещества.
На фиг. 42 изображена термограмма ДСК аморфного твердого вещества.
На фиг. 43 изображен спектр ^1H ЯМР аморфного твердого вещества.
На фиг. 44 изображена жидкостная хроматография с масс-спектроскопией аморфного твердого вещества.
На фиг. 45 изображены схемы форм A и H соединения 1 в % воды в ДМСО к температуре.

Подробное описание изобретения

Определения.

В данном описании, в спецификации и представленной формуле изобретения термины, представленные в единственном числе, включают множественное и единственное число, если контекст четко не указывает иначе.

В данном описании и если не указано иначе, термины "около" и "приблизительно", применяемые по отношению к дозам, количествам или массовым процентам ингредиентов композиции или лекарственной формы, означает дозу, количество или массовый процент, который признается специалистом в данной области техники как обеспечивающий фармакологическое действие, эквивалентное действию конкретной дозы, количества или массового процента. В определенных вариантах термины "около" и "приблизительно", применяемые в этом контексте, охватывают дозу, количество или массовый процент в пределах 30, в пределах 20, в пределах 15, в пределах 10 или в пределах 5% от указанной дозы, количества или массового процента.

В данном описании и если не указано иначе, термины "около" и "приблизительно", применяемые в отношении численного значения или интервала значений, которые представлены как характеристики конкретной твердой формы, например конкретной температуры или интервала температур, таких, которые описывают, например, плавление, дегидратацию, десольватирование или температуру стеклования; изменения массы, такого как, например, изменение массы в зависимости от температуры или влажности; содержания растворителя или воды, выраженного в виде, например, массы или процента; или положения пика, например, при анализе, например, ИК и рамановской спектроскопией, или ПРД; показывают, что значение или интервал значений может изменяться в той степени, которая будет считаться приемлемой специалистом в данной области техники при описании твердой формы. Методики получения характеристик кристаллических форм и аморфных твердых веществ включают, но не ограничены ими, тепловой гравиметрический анализ (ТГА), дифференциальную сканирующую калориметрию (ДСК), порошковую рентгеновскую диффрактометрию (ПРД), монокристаллическую рентгеновскую диффрактометрию, вибрационную спектроскопию, например инфракрасную (ИК) и рамановскую спектроскопию, спектроскопию ядерного магнитного резонанса (ЯМР) в твердом и жидком состоянии, оптическую микроскопию,

оптическую микроскопию в горячем состоянии, сканирующую электронную микроскопию (СЭМ), электронную кристаллографию и количественный анализ, анализ размер частиц (АРЧ), анализ площади поверхности, исследования растворимости и исследования растворения. В определенных вариантах термины "около" и "приблизительно", применяемые в этом контексте, означают, что численное значение или интервал значений может варьироваться в пределах 30, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1,5, 1, 0,5 или 0,25% от указанного значения или интервала значений. Например, в некоторых вариантах значения положения пика может варьироваться вплоть до $\pm 0,2^\circ 2\theta$ (или $\pm 0,2$ градус 2θ) для описания конкретного пика ПРД.

В данном описании и если не указано иначе, кристаллическое, то есть "чистое", т.е. практически не содержащее другие кристаллические или аморфные твердые вещества, содержит менее чем около 10 мас.% одного или более других кристаллических или аморфных твердых веществ, менее чем около 5 мас.% одного или более других кристаллических или аморфных твердых веществ, менее чем около 3 мас.% одного или более других кристаллических или аморфных твердых веществ или менее чем около 1 мас.% одного или более других кристаллических или аморфных твердых веществ.

В данном описании и если не указано иначе, твердая форма, которая "практически физически чистая" практически не содержит другие твердые формы. В определенных вариантах кристаллическая форма, которая практически физически чистая, содержит менее чем около 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1, 0,05 или 0,01% одной или более других твердых форм по отношению к массе. Определение других твердых форм может осуществляться любым способом, очевидным специалисту в данной области техники, включая, но не ограничиваясь ими, анализ дифракции, тепловой анализ, органический элементный анализ и/или спектроскопический анализ.

В данном описании и если не указано иначе, твердая форма, которая "практически химически чистая" практически не содержит другие химические соединения (т.е. химические примеси). В определенных вариантах твердая форма, которая является практически химически чистой, содержит менее чем около 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1, 0,05 или 0,01% одного или более химических соединений по отношению к массе. Определение других химических соединений может проводиться любым способом, очевидным специалисту в данной области техники, включая, но не ограничиваясь ими, способы химического анализа, такие как, например, массовая спектрометрия, спектроскопический анализ, тепловой анализ, органический элементный анализ и/или хроматографический анализ.

В данном описании и если не указано иначе, химическое соединение, твердая форма или композиция, которая "практически не содержит" другое химическое соединение, твердую форму или композицию, означает, что соединение, твердая форма или композиция содержит, в определенных вариантах, менее чем около 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1, 0,05 или 0,01 мас.% другого соединения, твердой формы или композиции.

Если не указано иначе, термины "сольват" и "сольватированный" в данном описании относятся к твердой форме вещества, которое содержит растворитель. Термины "гидрат" и "гидратированный" относятся к сольвату, в котором растворителем является вода. "Полиморфы сольватов" относятся к существованию более одной твердой формы для конкретной композиции сольвата. Также, "полиморфы гидратов" относятся к существованию более одной твердой формы для конкретной композиции гидрата. Термин "десольватированный сольват" в данном описании относится к твердой форме вещества, которая может быть получена удалением растворителя из сольвата. Термины "сольват" и "сольватированный" в данном описании также относятся к сольвату соли, сокристалла или молекулярного комплекса. Термины "гидрат" и "гидратированный" в данном описании также относятся к гидрату соли, сокристалла или молекулярного комплекса.

"Алкильная" группа представляет собой насыщенный, частично насыщенный или ненасыщенный прямой или разветвленный не циклический углеводород, содержащий от 1 до 10 атомов углерода, обычно от 1 до 8 атомов углерода или, в некоторых вариантах, от 1 до 6, от 1 до 4 или от 2 до 6 или от 2 до 4 атомов углерода. Типовые алкильные группы включают -метил, -этил, -н-пропил, -н-бутил, -н-пентил и -н-гексил; насыщенные разветвленные алкилы включают -изопропил, -втор-бутил, -изобутил, -трет-бутил, изопентил, -неопентил, -трет-пентил, -2-метилфенил, -3-метилфенил, -4-метилфенил, -2,3-диметилбутил и подобные. Примеры ненасыщенных алкильных групп включают, но не ограничены ими, винил, аллил, $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$ и $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, среди прочих. Алкильная группа может быть замещена или не замещена. Если описываемые здесь алкильные группы "замещены", они могут быть замещены любым заместителем или заместителями, найденными в типовых соединениях и вариантах, описанных здесь, а также галогеном (хлором, йодом, бромом или фтором); алкилом; гидроксильной группой; алкокси; алкоксиалкилом; амино; алкиламино; карбокси; нитро; циано; тиолом; тиоэфиром; имином; имидом; амидином; гуанидином; енамином; аминокарбонилем; ациламино; фосфонатом; фосфином; тиокарбонилем; сульфинилом; сульфеном; сульфонамидом; кетоном; альдегидом; сложным эфиром; мочевиной; уретаном; оксимом; гидроксиламином; алкоксиамином; аралкоксиамином; N-оксидом; гидразином; гидразидом; гидразоном; азидом; изоцианатом; изотиоцианатом; цианатом; тиоцианатом; $\text{V}(\text{OH})_2$ или O(алкил)аминокарбонилем.

"Циклоалкильная" группа представляет собой насыщенную или частично насыщенную циклическую алкильную группу, содержащую от 3 до 10 атомов углерода, имеющую одно циклическое кольцо или множество конденсированных или мостиковых колец, которые могут быть необязательно замещены от 1 до 3 алкильными группами. В некоторых вариантах циклоалкильная группа имеет от 3 до 8 членов в кольце, в других вариантах, количество атомов углерода в кольце варьируется от 3 до 5, от 3 до 6 или от 3 до 7. Такие циклоалкильные группы включают, например, структуры с одним кольцом, такие как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, 1-метилциклопропил, 2-метилциклопентил, 2-метилциклооктил и подобные, или структуры с множеством колец или мостиковыми кольцами, такие как 1-бицикло[1.1.1]пентил, бицикло[2.1.1]гексил, бицикло[2.2.1]гептил, бицикло[2.2.2]октил, адамантил и подобные. Примеры ненасыщенных циклоалкильных групп включают циклогексенил, циклопентенил, циклогексадиенил, бутадиенил, пентадиенил, гексадиенил, среди прочих. Циклоалкильная группа может быть замещена или не замещена. Такие замещенные циклоалкильные группы включают, например, циклогексанол и подобные.

"Арильная" группа представляет собой ароматическую карбоциклическую группу, содержащую от 6 до 14 атомов углерода, имеющую одно кольцо (например, фенил) или много конденсированных колец (например, нафтил или антрил). В некоторых вариантах арильные группы содержат 6-14 атомов углерода, и в других, от 6 до 12 или даже от 6 до 10 атомов углерода в кольцевых частях групп. Конкретные арилы включают фенил, бифенил, нафтил и подобные. Арильная группа может быть замещена или не замещена. Фраза "арильные группы" также включают группы, содержащие конденсированные кольца, такие как конденсированные ароматические-алифатические системы колец (например, инданил, тетрагидронафтил и подобные).

"Гетероарильная" группа представляет собой арильную систему колец, содержащую от одного до четырех гетероатомов в качестве атомов кольца в гетероароматической системе колец, где оставшиеся атомы являются атомами углерода. В некоторых вариантах гетероарильные группы содержат от 3 до 6 атомов в кольце, и в других - от 6 до 9 или даже от 6 до 10 атомов в кольцевых частях групп. Подходящие гетероатомы включают кислород, серу и азот. В определенных вариантах гетероарильная система колец является моноциклической или бициклической. Не ограничивающие примеры включают, но не ограничены ими, такие группы, как пирролил, пиразолил, имидазолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, бензизоксазолил (например, бензо[d]изоксазолил), тиазолил, пирилолил, придазинил, пиримидил, пиразинил, тиофенил, бензотиофенил, фуранил, бензофуранил, индолил (например, индолин-2-онил или изоиндолин-1-онил), азаиндолил (пирролопиридил или 1Н-пирроло[2,3-b]пиридил), индазолил, бензимидазолил (например, 1Н-бензо[d]имидазолил), имидазопиридил (например, азабензимидазолил или 1Н-имидазо[4,5-b]пиридил), пиразолопиридил, триазолопиридил, бензотриазолил (например, 1Н-бензо[d][1,2,3]триазолил), бензоксазолил (например, бензо[d]оксазолил), бензотиазолил, бензотиадиазолил, изоксазолпиридил, тианафталенил, пуринил, ксантинил, аденинил, гуанинил, хинолинил, изохинолинил (например, 3,4-дигидроизохинолин-1(2H)онил), тетрагидрохинолинил, хиноксалинил и хиназолинил.

"Гетероциклил" представляет собой ароматический (также называемый гетероарил) или не ароматический циклоалкил, в котором от одного до четырех атомов в кольце независимо замещены гетероатомом из группы, включающей O, S и N. В некоторых вариантах гетероциклильные группы включают от 3 до 10 членов в кольце, другие такие группы содержат от 3 до 5, от 3 до 6 или от 3 до 8 членов в кольце. Гетероциклилы также могут быть связаны с другими группами на любом атоме кольца (т.е. на любом атоме углерода или гетероатоме гетероциклического кольца). Гетероциклоалкильная группа может быть замещена или не замещена. Гетероциклильные группы охватывают ненасыщенные, частично насыщенные и насыщенные системы колец, такие как, например, имидазолильная, имидазолинильная и имидазолидинильная (например, имидазолидин-4-оновая или имидазолидин-2,4-дионильная) группы. Фраза гетероциклил включает конденсированные виды колец, включая такие, которые содержат конденсированные ароматические и не ароматические группы, такие как, например, 1- и 2-аминотетралин, бензотриазолил (например, 1Н-бензо[d][1,2,3]триазолил), бензимидазолил (например, 1Н-бензо[d]имидазолил), 2,3-дигидробензо[1,4]диоксинил и бензо[1,3]диоксолил. Фраза также включает мостиковые полициклические системы колец, содержащие гетероатом, такие как, но не ограничены ими, хинуклидил. Типовые примеры гетероциклильной группы включают, но не ограничены ими, азиридилильную, азетидинильную, азепанилильную, оксетанилильную, пирролидилильную, имидазолидинильную (например, имидазолидин-4-онильную или имидазолидин-2,4-дионильную), пиразолидинильную, тиазолидинильную, тетрагидро-тиофенилильную, тетрагидрофуранильную, диоксолилильную, фуранильную, тиофенилильную, пирролилильную, пирролинилильную, имидазолилильную, имидазолинилильную, пиразолилильную, пиразолинилильную, триазолилильную, тетразолилильную, оксазолилильную, изоксазолилильную, бензизоксазолилильную (например, бензо[d]изоксазолилильную), тиазолилильную, тиазолинилильную, изотиазолилильную, тиадиазолилильную, оксадиазолилильную, пиперидинильную, пиперазинильную (например, пиперазин-2-онильную), морфолинильную, тиоморфолинильную, тетрагидропиранильную (например, тетрагидро-2Н-пиранильную), тетрагидротиипиранильную, оксатианилильную, диоксильную, дитианилильную, пиранилильную, пиридилильную, пиримидильную, придазинильную, пиразинильную, триазинильную, дигидропиридильную, дигидродитии-

нильную, дигидродитионильную, 1,4-диоксаспиро[4.5]деканильную, гомопиперазинильную, хинуклидильную, индолильную (например, индолил-2-онильную или изоиндолин-1-онильную), индолинильную, изоиндолильную, изоиндолинильную, азаиндолильную (пирролопиридильную или 1Н-пирроло[2,3-b]пиридильную), индазолильную, индолизинильную, бензотриазолильную (например, 1Н-бензо[d][1,2,3]триазолильную), бензимидазолильную (например, 1Н-бензо[d]имидазолильную или 1Н-бензо[d]имидазол-2(3Н)онильную), бензофуранильную, бензотиофенильную, бензотиазолильную, бензоксазолильную, бензоксанильную, бензодитинильную, бензоксатинильную, бензотиазинильную, бензоксазолильную (т.е. бензо[d]оксазолильную), бензотиазолильную, бензотиадиазолильную, бензо[1,3]диоксолильную, пиразолопиридильную (например, 1Н-пиразоло[3,4-b]пиридильную, 1Н-пиразоло[4,3-b]пиридильную), имидазопиридильную (например, азабензимидазолильную или 1Н-имидазо[4,5-b]пиридильную), триазолопиридильную, изоксазолопиридильную, пуринильную, ксантинильную, аденинильную, гуанинильную, хиолинильную, изохиолинильную (например, 3,4-дигидроизохиолин-1(2Н)онильную), хиолизинильную, хиноксалинильную, хиназолинильную, циннолинильную, фталазинильную, нафтиридинильную, птеридинильную, тианафталеинильную, дигидробензотиазинильную, дигидробензофуранильную, дигидроиндолильную, дигидробензодоксинильную, тетрагидроиндолильную, тетрагидроиндазолильную, тетрагидробензимидазолильную, тетрагидробензотриазолильную, тетрагидропирролопиридильную, тетрагидропиразолопиридильную, тетрагидроимидазопиридильную, тетрагидротриазолопиридильную, тетрагидропиримидин-2(1Н)оновую и тетрагидрохиолинильную группы. Типовые не ароматические гетероциклические группы не включают конденсированные кольца, которые содержат конденсированную ароматическую группу. Примеры не ароматических гетероциклических групп включают азиридины, азетидины, азепаны, пирролидин, имидазолидин (например, имидазолидин-4-онил или имидазолидин-2,4-дионил), пиразолидин, тиазолидин, тетрагидротифенил, тетрагидрофуранил, пиперидил, пиперазинил (например, пиперазин-2-онил), морфолинил, тиоморфолинил, тетрагидропиранил (например, тетрагидро-2Н-пиранил), тетрагидротиипиранил, оксатианил, дитианил, 1,4-диоксаспиро[4.5]деканил, гомопиперазинил, хинуклидил или тетрагидропиримидин-2(1Н)он. Типовые замещенные гетероциклические группы могут быть монозамещены или замещены более одного раза, такие как, например, но не ограниченные ими, пиридильные или морфолинильные группы, которые являются 2-, 3-, 4-, 5- или 6-замещенными или дизамещенными различными заместителями, такими как перечислены ниже.

"Циклоалкилалкильная" группа представляет собой радикал формулы: -алкилциклоалкил, где алкил и циклоалкил такие, как определены выше. Замещенные циклоалкилалкильные группы могут быть замещены в алкильной, циклоалкильной или обеих, алкильной и циклоалкильной частях группы. Типовые циклоалкилалкильные группы включают, но не ограничены ими, метилциклопропил, метилциклобутил, метилциклопентил, метилциклогексил, этилциклопропил, этилциклобутил, этилциклопентил, этилциклогексил, пропилциклопентил, пропилциклогексил и подобные.

"Аралкильная" группа представляет собой радикал формулы: -алкиларил, где алкил и арил такие, как определены выше. Замещенные аралкильные группы могут быть замещены в алкильной, арильной или обеих, алкильной и арильной частях группы. Типовые аралкильные группы включают, но не ограничены ими, бензильные и фенэтильные группы и конденсированные (циклоалкиларил)алкильные группы, такие как 4-этилинданил.

"Гетероциклилалкильная" группа представляет собой радикал формулы: -алкилгетероциклил, где алкил и гетероциклил такие, как определены выше. Замещенные гетероциклилалкильные группы могут быть замещены в алкильной, гетероциклильной или обеих, алкильной и гетероциклильной частях группы. Типовые гетероциклилалкильные группы включают, но не ограничены ими, 4-этилморфолинил, 4-пропилморфолинил, фуран-2-илметил, фуран-3-илметил, пиридин-3-илметил, тетрагидрофуран-2-илэтил и индол-2-илпропил. Если сказано, что описанные здесь группы, за исключением алкильной группы, "замещены", они могут быть замещены любым подходящим заместителем или заместителями. Иллюстративные примеры заместителей такие, которые описаны для типовых соединений и вариантов, описанных здесь, а также включают галоген (хлор, йод, бром или фтор); алкил; гидроксил; алкокси; алкоксиалкил; амин; алкиламин; карбокси; нитро; циано; тиол; тиоэфир; имин; имид; амидин; гуанидин; енамин; аминокарбонил; ациламино; фосфонат; фосфин; тиокарбонил; сульфенил; сульфон; сульфонамид; кетон; альдегид; сложный эфир; мочевины; уретан; оксим; гидроксилламин; алкоксиламин; аралкоксиламин; N-оксид; гидразин; гидразид; гидразон; азид; изоцианат; изотиоцианат; цианат; тиоцианат; кислород (=O); В(OH)₂, O(алкил)аминокарбонил; циклоалкил, который может быть моноциклическим или конденсированным или не конденсированным полициклическим (например, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил) или гетероциклил, который может быть моноциклическим или конденсированным или не конденсированным полициклическим (например, пирролидин, пиперидил, пиперазинил, морфолинил или тиазинил); моноциклический или конденсированный или не конденсированный полициклический арил или гетероарил (например, фенил, нафтил, пирролил, индолил, фуранил, тиофенил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, триазолил, тетразолил, пиразолил, пиридил, хиолинил, изохиолинил, акридинил, пиразинил, иридазинил, пиримидил, бензимидазолил, бензотиофенил или бензофуранил) арилокси; аралкилокси; гетероциклилокси и гетероциклилалкокси.

"Галогеном" является хлор, йод, бром или фтор.

"Гидроксиалкильная" группа представляет собой алкильную группу, такую как описана выше, замещенную одной или более гидроксигруппами.

"Алкокси" группа представляет собой -O-(алкил), где алкил такой, как определен выше.

"Алкоксиалкильная" группа представляет собой -(алкил)-O-(алкил), где алкил такой, как определен выше.

"Аминовая" группа представляет собой радикал формулы: -NH_2 .

"Гидроксиламиновая" группа представляет собой радикал формулы: $\text{-N(R}^\#\text{)OH}$ или -NHOH , где $\text{R}^\#$ является замещенной или незамещенной алкильной, циклоалкильной, циклоалкилалкильной, арильной, аралкильной, гетероциклической или гетероциклической группой, такой как определена выше.

"Алкоксиаминовая" группа представляет собой радикал формулы: $\text{-N(R}^\#\text{)O-алкил}$ или -NHO-алкил , где $\text{R}^\#$ такой, как определен выше.

"Аралкоксиаминовая" группа представляет собой радикал формулы: $\text{-N(R}^\#\text{)O-арил}$ или -NHO-арил , где $\text{R}^\#$ такой, как определен выше.

"Алкиламиновая" группа представляет собой радикал формулы: -NH-алкил или -N(алкил)_2 , где каждый алкил независимо такой, как определен выше.

"Аминокарбонильная" группа представляет собой радикал формулы: $\text{-C(=O)N(R}^\#\text{)}_2$, $\text{-C(=O)NH(R}^\#\text{)}$ или -C(=O)NH_2 , где $\text{R}^\#$ такой, как определен выше.

"Ациламино" группа представляет собой радикал формулы: $\text{NHC(=O)(R}^\#\text{)}$ или $\text{-N(алкил)C(=O)(R}^\#\text{)}$, где каждый алкил и $\text{R}^\#$ независимо такие, как определены выше.

"О(алкил)аминокарбонильная" группа представляет собой радикал формулы: $\text{-O(алкил)C(=O)N(R}^\#\text{)}_2$, $\text{-O(алкил)C(=O)NH(R}^\#\text{)}$ или $\text{-O(алкил)C(=O)NH}_2$, где каждый $\text{R}^\#$ независимо такой, как определен выше.

"N-оксидная" группа представляет собой радикал формулы: $\text{N}^+\text{-O}^-$.

"Карбокси" группа представляет собой радикал формулы: -C(=O)OH .

"Кетонная" группа представляет собой радикал формулы: $\text{-C(=O)(R}^\#\text{)}$, где $\text{R}^\#$ такой, как определен выше.

"Альдегидная" группа представляет собой радикал формулы: -CH(=O) .

"Сложная эфирная" группа представляет собой радикал формулы: $\text{-C(=O)O(R}^\#\text{)}$ или $\text{-OC(=O)(R}^\#\text{)}$, где $\text{R}^\#$ такой, как определен выше.

"Мочевинная" группа представляет собой радикал формулы: $\text{-N(алкил)C(=O)N(R}^\#\text{)}_2$, $\text{N(алкил)C(=O)NH(R}^\#\text{)}$, $\text{-N(алкил)C(=O)NH}_2$, $\text{-NHC(=O)N(R}^\#\text{)}_2$, $\text{-NHC(=O)NH(R}^\#\text{)}$ или -NHC(=O)NH_2 , где каждый алкил и $\text{R}^\#$ независимо такие, как определены выше.

"Иминовая" группа представляет собой радикал формулы: $\text{N=C(R}^\#\text{)}_2$ или $\text{-C(R}^\#\text{)=N(R}^\#\text{)}$, где каждый $\text{R}^\#$ независимо такой, как определен выше.

"Имидная" группа представляет собой радикал формулы: $\text{C(=O)N(R}^\#\text{)C(=O)(R}^\#\text{)}$ или $\text{-N((C=O)(R}^\#\text{))}_2$, где каждый $\text{R}^\#$ независимо такой, как определен выше.

"Уретановая" группа представляет собой радикал формулы: $\text{OC(=O)N(R}^\#\text{)}_2$, $\text{-OC(=O)NH(R}^\#\text{)}$, $\text{-N(R}^\#\text{)C(=O)O(R}^\#\text{)}$ или $\text{-NHC(=O)O(R}^\#\text{)}$, где каждый $\text{R}^\#$ независимо такой, как определен выше.

"Амидиновая" группа представляет собой радикал формулы: $\text{-C(=N(R}^\#\text{))N(R}^\#\text{)}_2$, $\text{-C(=N(R}^\#\text{))NH(R}^\#\text{)}$, $\text{-C(=N(R}^\#\text{))NH}_2$, $\text{-C(=NH)N(R}^\#\text{)}_2$, $\text{-C(=NH)NH(R}^\#\text{)}$, -C(=NH)NH_2 , $\text{-N=C(R}^\#\text{)N(R}^\#\text{)}_2$, $\text{-N=C(R}^\#\text{)NH(R}^\#\text{)}$, $\text{N=C(R}^\#\text{)NH}_2$, $\text{-N(R}^\#\text{)C(R}^\#\text{)=N(R}^\#\text{)}$, $\text{-NHC(R}^\#\text{)=N(R}^\#\text{)}$, $\text{-N(R}^\#\text{)C(R}^\#\text{)=NH}$ или $\text{-NHC(R}^\#\text{)=NH}$, где каждый $\text{R}^\#$ независимо такой, как определен выше.

"Гуанидиновая" группа представляет собой радикал формулы: $\text{-N(R}^\#\text{)C(=N(R}^\#\text{))N(R}^\#\text{)}_2$, $\text{-NHC(=N(R}^\#\text{))N(R}^\#\text{)}_2$, $\text{-N(R}^\#\text{)C(=NH)N(R}^\#\text{)}_2$, $\text{-N(R}^\#\text{)C(=N(R}^\#\text{))NH(R}^\#\text{)}$, $\text{-N(R}^\#\text{)C(=N(R}^\#\text{))NH}_2$, $\text{-NHC(=NH)N(R}^\#\text{)}_2$, $\text{-NHC(=N(R}^\#\text{))NH(R}^\#\text{)}$, $\text{-NHC(=N(R}^\#\text{))NH}_2$, $\text{-NHC(=NH)NH(R}^\#\text{)}$, -NHC(=NH)NH_2 , $\text{-N=C(N(R}^\#\text{))}_2$, $\text{-N=C(NH(R}^\#\text{))}_2$ или $\text{-N=C(NH}_2)_2$, где каждый $\text{R}^\#$ независимо такой, как определен выше.

"Енаминовая" группа представляет собой радикал формулы: $\text{N(R}^\#\text{)C(R}^\#\text{)=C(R}^\#\text{)}_2$, $\text{-NHC(R}^\#\text{)=C(R}^\#\text{)}_2$, $\text{-C(N(R}^\#\text{))}_2=\text{C(R}^\#\text{)}_2$, $\text{-C(NH(R}^\#\text{))=C(R}^\#\text{)}_2$, $\text{-C(NH}_2)=\text{C(R}^\#\text{)}_2$, $\text{-C(R}^\#\text{)=C(R}^\#\text{)(N(R}^\#\text{))}_2$, $\text{-C(R}^\#\text{)=C(R}^\#\text{)(NH(R}^\#\text{))}$ или $\text{-C(R}^\#\text{)=C(R}^\#\text{)(NH}_2)$, где каждый $\text{R}^\#$ независимо такой, как определен выше.

"Оксимовая" группа представляет собой радикал формулы: $\text{C(=NO(R}^\#\text{))(R}^\#\text{)}$, $\text{-C(=NOH)(R}^\#\text{)}$, $\text{-CH(=NO(R}^\#\text{))}$ или -CH(=NOH) , где каждый $\text{R}^\#$ независимо такой, как определен выше.

"Гидразидная" группа представляет собой радикал формулы: $\text{-C(=O)N(R}^\#\text{)N(R}^\#\text{)}_2$, $\text{-C(=O)NHN(R}^\#\text{)}_2$, $\text{-C(=O)N(R}^\#\text{)NH(R}^\#\text{)}$,

$\text{C(=O)N(R}^\#\text{)NH}_2$, $\text{-C(=O)NHNH(R}^\#\text{)}_2$ или -C(=O)NHNH_2 , где каждый $\text{R}^\#$ независимо такой, как определен выше.

"Гидразиновая" группа представляет собой радикал формулы: $\text{-N(R}^\#\text{)N(R}^\#\text{)}_2$, $\text{-NHN(R}^\#\text{)}_2$, $\text{-N(R}^\#\text{)NH(R}^\#\text{)}$, $\text{-N(R}^\#\text{)NH}_2$, $\text{-NHNH(R}^\#\text{)}_2$ или -NHNH_2 , где каждый $\text{R}^\#$ независимо такой, как определен выше.

"Гидразоновая" группа представляет собой радикал формулы: $\text{-C(=N-N(R}^\#\text{)}_2)(\text{R}^\#\text{)}_2$, $\text{-C(=N-NH(R}^\#\text{))(\text{R}^\#\text{)}_2$, $\text{-C(=N-NH}_2)(\text{R}^\#\text{)}_2$, $\text{-N(R}^\#\text{)(N=C(R}^\#\text{))}_2$ или $\text{-NH(N=C(R}^\#\text{))}_2$, где каждый $\text{R}^\#$ независимо такой, как определен выше.

"Азидная" группа представляет собой радикал формулы: $-N_3$.

"Изоцианатная" группа представляет собой радикал формулы: $-N=C=O$.

"Изотиоцианатная" группа представляет собой радикал формулы: $-N=C=S$.

"Цианатная" группа представляет собой радикал формулы: OCN .

"Тиоцианатная" группа представляет собой радикал формулы: $-SCN$.

"Тиоэфирная" группа представляет собой радикал формулы: $-S(R^\#)$, где $R^\#$ такой, как определен выше.

"Тиокарбонильная" группа представляет собой радикал формулы: $-C(=S)(R^\#)$, где $R^\#$ такой, как определен выше.

"Сульфинильная" группа представляет собой радикал формулы: $-S(=O)(R^\#)$, где $R^\#$ такой, как определен выше.

"Сульфоновая" группа представляет собой радикал формулы: $-S(=O)_2(R^\#)$, где $R^\#$ такой, как определен выше.

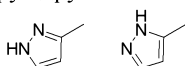
"Сульфоамино" группа представляет собой радикал формулы: $-NHSO_2(R^\#)$ или $N(\text{алкил})SO_2(R^\#)$, где каждый алкил и $R^\#$ такие, как определены выше.

"Сульфонамидная" группа представляет собой радикал формулы: $-S(=O)_2N(R^\#)_2$, $S(=O)_2NH(R^\#)$ или $-S(=O)_2NH_2$, где каждый $R^\#$ независимо такой, как определен выше.

"Фосфонатная" группа представляет собой радикал формулы: $-P(=O)(O(R^\#))_2$, $-P(=O)(OH)_2$, $-OP(=O)(O(R^\#))(R^\#)$ или $OP(=O)(OH)(R^\#)$, где каждый $R^\#$ независимо такой, как определен выше.

"Фосфиновая" группа представляет собой радикал формулы: $P(R^\#)_2$, где каждый $R^\#$ независимо такой, как определен выше.

"Таутомеры" относятся к изомерным формам соединения, которые находятся в равновесии друг с другом. Концентрации изомерных форм зависят от окружения, в котором находится соединение, и могут быть разными в зависимости от того, например, является ли соединение твердым или является органическим или водным раствором. Например, в водном растворе пиразолы могут иметь следующие изомерные формы, которые называются таутомерами друг друга:



Специалист в данной области техники легко определит множество функциональных групп и других структур, которые могут демонстрировать таутомеризм, и все таутомеры соединения 1 включены в объем данного изобретения.

Если не указано иначе, термин "композиция" в данном описании охватывает продукт, содержащий определенные ингредиенты (и в определенных количествах, если указаны), а также любой продукт, который получается, прямо или косвенно, при сочетании определенных ингредиентов в определенных количествах. Под "фармацевтически приемлемым" понимают то, что разбавитель, наполнитель или носитель в композиции должен быть совместим с другими ингредиентами композиции и не вредить пациенту.

Термин "твердая форма" относится к физической форме, которая не находится преимущественно в жидкой или газообразной форме. В данном описании и если не указано иначе, термин "твердая форма", применяемый относительно соединения 1, относится к физической форме, содержащей соединение 1, которая преимущественно не находится в жидком или газообразном состоянии. Твердая форма может быть кристаллической формой или ее смесью. В определенных вариантах твердой формой может быть жидкий кристалл. В определенных вариантах термин "твердые формы, содержащие соединение 1" включает кристаллические формы, содержащие соединение 1. В определенных вариантах твердой формой соединения 1 является форма А, форма В, форма С, форма D, форма Е, форма F, форма G, форма H, форма I, аморфное твердое вещество или их смесь.

В данном описании и если не указано иначе, термин "кристаллическое" при описании соединения, вещества, модификации, материала, компонента или продукта, если не указано иначе, означает, что соединение, вещество, модификация, материал, компонент или продукт является практически кристаллическим, что определено рентгеновской дифракцией; см., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, Lippincott, Williams and Wilkins, Baltimore, M.D. (2005); The United States Pharmacopeia, 23rd ed., 1843-1844 (1995).

Термин "кристаллическая форма" относится к твердой форме, которая является кристаллической. В определенных вариантах кристаллическая форма вещества может практически не содержать аморфные твердые вещества и/или другие кристаллические формы. В определенных вариантах кристаллическая форма вещества может содержать менее чем около 1, менее чем около 2, менее чем около 3, менее чем около 4, менее чем около 5, менее чем около 6, менее чем около 7, менее чем около 8, менее чем около 9, менее чем около 10, менее чем около 15, менее чем около 20, менее чем около 25, менее чем около 30, менее чем около 35, менее чем около 40, менее чем около 45 или менее чем около 50 мас.% одного или более аморфных твердых веществ и/или других кристаллических форм. В определенных вариантах кристаллическая форма вещества может быть физически и/или химически чистой. В определенных вариантах

тах кристаллическая форма вещества может быть на около 99, около 98, около 97, около 96, около 95, около 94, около 93, около 92, около 91 или около 90% физически и/или химически чистой.

Если не указано иначе, термин "аморфное" или "аморфное твердое вещество" означает, что рассматриваемое вещество, компонент или продукт практически не является кристаллическим по определению рентгеновской дифрактограммой. В частности, термин "аморфное твердое вещество" описывает беспорядочную твердую форму, т.е. твердую форму, в которой отсутствует длительный кристаллический порядок. В определенных вариантах аморфное твердое вещество может практически не содержать другие аморфные твердые вещества и/или кристаллические формы. В определенных вариантах аморфное твердое вещество может содержать менее чем около 1, менее чем около 2, менее чем около 3, менее чем около 4, менее чем около 5, менее чем около 10, менее чем около 15, менее чем около 20, менее чем около 25, менее чем около 30, менее чем около 35, менее чем около 40, менее чем около 45 или менее чем около 50 мас.% одного или более других аморфных твердых веществ и/или кристаллических форм по отношению к массе. В определенных вариантах аморфное твердое вещество может быть физически и/или химически чистым. В определенных вариантах аморфное твердое вещество может быть на около 99, около 98, около 97, около 96, около 95, около 94, около 93, около 92, около 91 или около 90% физически и/или химически чистое.

"JNK" означает белок или его изоформу, экспрессируемый JNK1, JNK2 или JNK3 геном (Gupta, S., Barrett, T., Whitmarsh, A.J., Cavanagh, J., Sluss, H.K., Derjard, B. and Davis, R.J. The EMBO J. 15:2760-2770 (1996)).

"Лечение" в данном описании означает облегчение, полное или частичное, расстройства, заболевания или состояния или одного или более симптомов, связанных с расстройством, заболеванием или состоянием, или замедление или остановку дальнейшего развития или ухудшения этих симптомов, или облегчение или устранение причины расстройства, заболевания или состояния. В одном варианте расстройством является состояние, лечимое или предотвращаемое ингибированием пути JNK, как описано здесь. В другом варианте расстройство выбирают из интерстициального фиброза легких, системного склероза, склеродермы, хронической нефропатии аллографта, медиованного антителом отторжения или волчанки. В еще одном варианте расстройством является фиброзное расстройство печени или диабет и/или метаболический синдром, приводящие к фиброзным расстройствам печени, как описано здесь. В некоторых вариантах расстройством является фиброзное расстройство печени, такое как не алкогольный стеатогепатит, стеатоз (т.е. жирная печень), цирроз, первичный склерозирующий холангит, первичный билиарный цирроз, гепатит, печеночно-клеточная карцинома или фиброз печени, совпадающий с хроническим или периодическим потреблением алкоголя (алкогольный гепатит), с инфекцией (например, вирусной инфекцией, такой как ВИЧ), с трансплантацией печени или с повреждением печени, вызванным приемом лекарственных средств (например, ацетаминофеновой токсичностью). В некоторых вариантах "лечение" означает облегчение, полное или частичное, расстройства, заболевания или состояния, или симптомов, связанных с диабетом или метаболическим синдромом, приводящим к фиброзным расстройствам печени, таким как не алкогольный стеатогепатит, стеатоз (т.е. жирная печень), гепатит или цирроз, или замедление или остановку дальнейшего развития или ухудшения симптомов. В одном варианте симптомом является разлитие желчи.

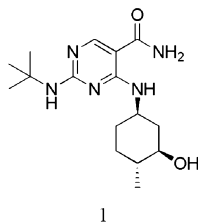
"Профилактика" в данном описании означает способ задержки и/или предотвращения наступления, повторного наступления или распространения, полностью или частично, расстройства, заболевания или состояния; защиты пациента от наступления расстройства, заболевания или состояния; или снижения у пациента риска наступления расстройства, заболевания или состояния. В одном варианте расстройством является состояние, лечимое или предотвращаемое ингибированием пути JNK, как описано здесь. В другом варианте расстройство выбирают из интерстициального фиброза легких, системного склероза, склеродермы, хронической нефропатии аллографта, медиованного антителом отторжения или волчанки. В одном варианте расстройством является фиброзное расстройство печени или диабет и/или метаболический синдром, приводящие к фиброзным расстройствам печени, как описано здесь, или их симптомы.

Термин "эффективное количество" относительно твердой формы соединения 1 означает количество, способное лечить или предотвращать расстройство, заболевание или состояние или их симптомы, описанные здесь.

"Пациент" или "субъект" в данном описании включает животных, таких как млекопитающие, включая, но не ограничиваясь ими, приматов (например, человека), коров, овец, коз, лошадей, собак, кошек, кроликов, мышей, обезьян, кур, индеек, перепелов и морских свинок и подобных, в одном варианте, млекопитающее, в другом варианте, человека. В одном варианте пациентом является человек, имеющий или подверженный риску интерстициального фиброза легких, системного склероза, склеродермы, хронической нефропатии аллографта, медиованного антителом отторжения или волчанки. В другом пациентом является человек, имеющий или подверженный риску фиброзного расстройства печени или диабета и/или метаболического синдрома, приводящих к фиброзным расстройствам печени, или состояния, лечимого или предотвращаемого ингибированием пути JNK, или его симптомов.

Соединение 1.

Твердые формы, композиции и способы применения, представленные здесь, относятся к твердым формам (например, полиморфам) соединения 1



1

имеющего альтернативные наименования 2-(трет-бутиламино)-4-((1R,3R,4R)-3-гидрокси-4-метилциклогексиламино)пиримидин-5-карбоксамид или 2-[(1,1-диметилэтил)амино]-4-[[1R,3R,4R)-3-гидрокси-4-метилциклогексил]амино]-5-пиримидинкарбоксамид, включая его таутомеры.

В другом аспекте представлены способы получения определенных соединений, включая соединение 1, как описано здесь, а также промежуточных соединений, применяемых в таких способах.

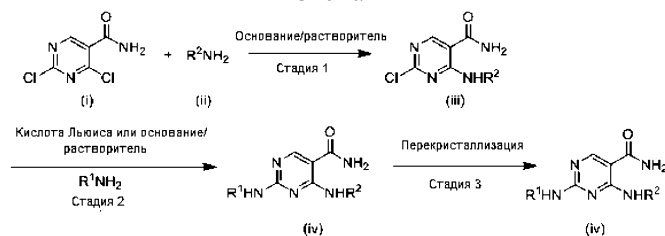
Соединение 1 может быть получено с применением реагентов и способов, известных в данной области техники, включая способы, описанные в публикации заявки на патент США № 2013/0029987, опубликованной 31 января 2013 г. и публикации международной заявки на патент № WO2012/145569, полное содержание каждой из которых включено сюда посредством ссылки.

Необходимо отметить, что если имеются расхождения между изображенной структурой и наименованием, данным этой структуре, изображенная структура имеет больший вес. Кроме того, если стереохимия структуры или части структуры не обозначена, например, сплошной или пунктирной линией, структура или часть структуры должна рассматриваться как включающая все ее стереоизомеры.

Способы получения соединения 1.

В качестве примера и без ограничений соединения диаминопиримидина формулы (iv) могут быть получены, как показано на схеме 1, представленной ниже, а также в представленных ниже примерах.

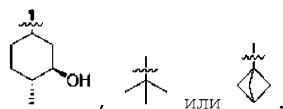
Схема 1



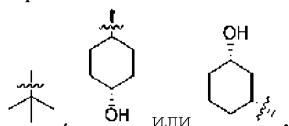
В определенных вариантах формулы (iv) R^2 является замещенным или не замещенным C_{1-8} алкилом или замещенным или не замещенным насыщенным циклоалкилом. В определенных вариантах формулы (iv) R^1 является замещенным или не замещенным C_{1-8} алкилом или замещенным или не замещенным циклоалкилом.

В некоторых вариантах R^2 является (1R,3R,4R)-3-гидрокси-4-метилциклогексил, трет-бутилом или 1-бицикло[1.1.1]пентилом.

В некоторых вариантах R^2 является



В некоторых вариантах R^1 является трет-бутилом, транс-4-гидроксициклогексил или (1R,3S)-3-гидроксициклогексил. В некоторых вариантах R^1 является

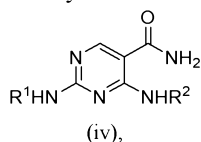


В одном варианте соединением формулы (iv) является соединение 1.

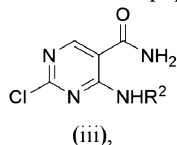
Обработка 2,4-дихлорпиримидин-5-карбоксамид (i) R^2NH_2 (ii) в растворителе (например, тетрагидрофуране (ТГФ), N-метил-2-пирролидоне (NMP) или воде) в присутствии основания (например, диизопропилэтиламина, карбоната калия, гидроортофосфата калия, ортофосфата калия или бикарбоната натрия) при температуре от около 0 до около 25°C позволяет ввести боковую цепь R^2 с получением соединений формулы (iii). Желаемый региоизомер соединения далее получают последующей обработкой R^1NH_2 в органическом растворителе (например, ацетонитриле, EtOAc, ТГФ, NMP, диметилсульфоксиде (ДМСО) или сульфолане) в присутствии основания (например, т-бутиламина или карбонате натрия) или кислоте Льюиса (например, $ZnCl_2$) при повышенной температуре (например, от около 60 до около 85°C), необязательно под давлением азота, что позволяет ввести боковую цепь R^1 с получением соединений

формулы (iv). Перекристаллизация соединений формулы (iv) в системе растворителей (например, 2-пропанол/вода или этанол/вода) дает соединения формулы (iv) с улучшенной чистотой.

В одном аспекте представлены способы получения соединения формулы (iv)



где способы включают взаимодействие соединения формулы (iii)



с R^1NH_2 в присутствии основания или кислоты Льюиса в растворителе;

где R^1 является замещенным или не замещенным C_{1-8} алкилом или замещенным или не замещенным насыщенным циклоалкилом;

R^2 является замещенным или не замещенным C_{1-8} алкилом или замещенным или не замещенным насыщенным циклоалкилом.

В некоторых вариантах растворителем является ДМСО, сульфолан, ацетонитрил, ДМФ, ДМАц, NMP, EtOH, n-PrOH, ИПС, n-BuOH, t-BuOH, EtOAc, ИПСс, толуол, 2-МеТГФ, ТГФ, ДХМ или смешанные растворители, такие как ТГФ/вода, ТГФ/NMP, сульфолан/вода, ДМСО/вода, ИПС/вода, EtOH/вода. В некоторых вариантах растворителем является ацетонитрил, EtOAc, ТГФ, NMP, ДМСО или сульфолан.

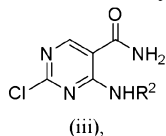
В некоторых вариантах основанием является N,N-диизопропилэтиламин, ДБУ, триэтиламин, трет-бутиламин, карбонат натрия, карбонат калия, гидрокарбонат натрия, ацетат натрия или фосфат калия. В некоторых вариантах основанием является трет-бутиламин или карбонат натрия.

В некоторых вариантах кислотой Льюиса является $ZnCl_2$, $ZnBr_2$, $AlCl_3$, $Zn(OTf)_2$. В некоторых вариантах кислотой Льюиса является $ZnCl_2$.

В некоторых вариантах взаимодействие проводят при повышенной температуре, например от около 60 до около 85°C.

В некоторых вариантах взаимодействие проводят под давлением азота.

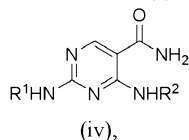
В некоторых вариантах способы также включают получение соединения формулы (iii)



где способы включают взаимодействие 2,4-дихлорпиримидин-5-карбоксамиды (i) с R^2NH_2 (ii) в присутствии основания в растворителе.

В некоторых вариантах растворителем является ТГФ, NMP, вода или смешанные растворители, такие как ТГФ/вода или NMP/вода. В одном варианте растворителем является ТГФ, NMP или ТГФ/вода. В некоторых вариантах основанием является N,N-диизопропилэтиламин, карбонат калия, гидроортофосфат калия, ортофосфат калия или бикарбонат натрия. В некоторых вариантах основанием является N,N-диизопропилэтиламин, карбонат калия или бикарбонат натрия. В некоторых вариантах взаимодействие проводят при температуре от около 0 до около 25°C.

В одном аспекте представлены способы очистки соединения формулы (iv)



где R^1 является замещенным или не замещенным C_{1-8} алкилом или замещенным или не замещенным циклоалкилом;

R^2 является замещенным или не замещенным C_{1-8} алкилом или замещенным или не замещенным циклоалкилом,

где способ включает 1) растворение соединения формулы (iv) в первом растворителе при первой температуре; 2) добавление второго растворителя в полученный раствор; 3) охлаждение раствора до второй температуры и 4) сбор твердого вещества.

В некоторых вариантах способ дополнительно включает затравку формой А. В определенных вариантах способ дополнительно включает затравку формой А после стадии 2) и перед стадией 3). В определенных вариантах способ дополнительно включает затравку формой А во время стадии 3). В определенных вариантах способ дополнительно включает затравку формой А после стадии 3) и до стадии 4). В некоторых вариантах форма А микронизирована. В определенных вариантах способ дополнительно вклю-

чает заправку микронизированной формой А после стадии 2) и до стадии 3).

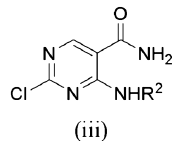
В некоторых вариантах первым растворителем является: i) смесь 2-пропанола и воды (например, где объемное соотношение 2-пропанола и воды составляет около 3:1); ii) ДМСО или iii) этанол.

В некоторых вариантах вторым растворителем является вода.

В некоторых вариантах первая температура составляет от около 60 до около 70°C.

В некоторых вариантах вторая температура составляет от около 0 до около 25°C.

Представлены соединения, имеющие следующую формулу (iii)

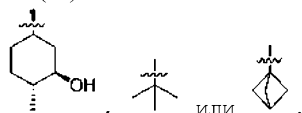


и их таутомеры,

где R² является замещенным или не замещенным C₁₋₈ алкилом или замещенным насыщенным циклоалкилом.

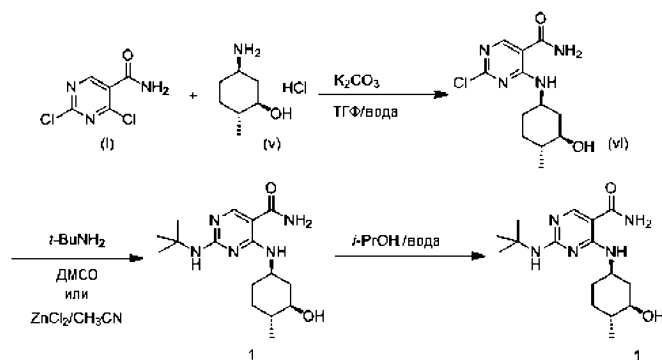
В определенных вариантах формулы (iii) R² является (1R,3R,4R)-3-гидрокси-4-метилциклогексиллом, трет-бутилом или 1-бицикло[1.1.1]пентилом.

В определенных вариантах формулы (iii) R² является



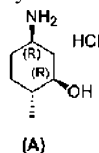
В одном варианте представлен способ получения соединения 1, как описано на схеме 2, показанной ниже, а также в представленных здесь примерах.

Схема 2

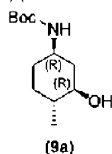


В одном варианте обработка 2,4-дихлорпиримидин-5-карбоксамидом (i) гидрохлоридом (1R,2R,5R)-5-амино-2-метилциклогексанола (v) в ТГФ в присутствии карбоната калия при температуре от около 0 до около 25°C позволяет ввести боковую цепь (1R,2R,5R)-5-амино-2-метилциклогексанола с получением соединения (vi). Последующая обработка t-BuNH₂ в ДМСО при температуре около 68°C или t-BuNH₂ в присутствии ZnCl₂ в АЦН позволяет ввести боковую цепь t-BuNH₂ с получением соединения 1. Перекристаллизация соединения 1 в смеси ИПС и воды при температуре 70°C дает соединение 1 с улучшенной чистотой.

В одном аспекте представлены способы получения соединения формулы (A)



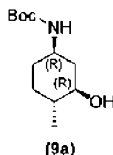
где способы включают взаимодействие соединения формулы (9a)



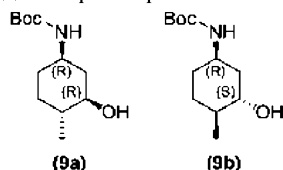
с хлористоводородной кислотой в растворителе.

В некоторых вариантах растворителем является метанол, 2-пропанол, простой эфир или диоксан.

В некоторых вариантах способы также включают получение соединения формулы (9a)



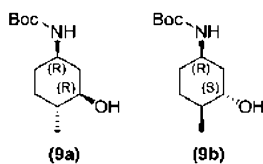
где способы включают разделение диастереомерной смеси соединений формул (9a и 9b)



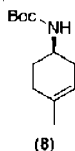
с применением метода хирального разделения.

В одном варианте методом хирального разделения является хиральная сверхкритическая жидкостная хроматография (СЖХ), перекристаллизация, хиральная ВЭЖХ, хиральная ЖХ или хиральное разделение. В одном варианте методом хирального разделения является хиральная сверхкритическая жидкостная хроматография (СЖХ). В одном варианте диастереомерной смесью является смесь 1:1.

В некоторых вариантах способы также включают получение диастереомерной смеси соединений формул (9a и 9b)



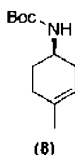
где способы включают взаимодействие соединения формулы (8)



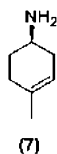
с гидроборирующим агентом с последующей обработкой окислителем, в растворителе, в присутствии основания.

В одном варианте гидроборирующим агентом является $\text{BH}_3/\text{TГФ}$, B_2H_6 , 9-BBN, $\text{BCl}_3/\text{Me}_3\text{SiH}$ или (+)-диизопинокамфеилборан. В одном варианте гидроборирующим агентом является $\text{BH}_3/\text{TГФ}$. В одном варианте окислителем является H_2O_2 или оксон. В другом окислителем является H_2O_2 . В другом варианте растворителем является ТГФ или EtOH. В другом варианте растворителем является ТГФ. В еще одном варианте основанием является NaOH.

В некоторых вариантах способы также включают получение соединения формулы (8)

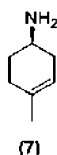


где способы включают взаимодействие соединения формулы (7)

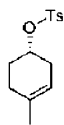


с Boc_2O в органическом растворителе, необязательно в присутствии основания. В одном варианте органическим растворителем является ДХМ или простой эфир. В одном варианте основанием является триэтиламин.

В некоторых вариантах способы также включают получение соединения формулы (7)



где способы включают взаимодействие соединения формулы (6)

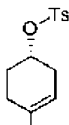


(6)

с азидирующим агентом в органическом растворителе с последующим восстановлением полученного производного азида в органическом растворителе.

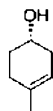
В одном варианте азидирующим агентом является NaN_3 . В другом восстанавливающим агентом является LiAlH_4 . В некоторых вариантах растворитель выбирают из ДМФ, толуола, АЦН, ДХМ, ТГФ или простого эфира.

В некоторых вариантах способы также включают получение соединения формулы (6)



(6)

где способы включают взаимодействие соединения формулы (5)

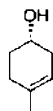


(5)

с тозилхлоридом в органическом растворителе, в присутствии основания.

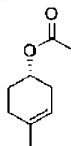
В некоторых вариантах органический растворитель выбирают из ДМФ, толуола, АЦН, ДХМ, ТГФ или простого эфира. В других, основанием является триэтиламин или пиридин.

В некоторых вариантах способы также включают получение соединения формулы (5)



(5)

где способы включают взаимодействие соединения формулы (4)

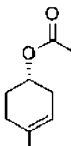


(4)

с восстанавливающим агентом в растворителе.

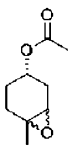
В некоторых вариантах восстанавливающим агентом является LiAlH_4 . В других растворителем является ТГФ или простой эфир.

В некоторых вариантах способы также включают получение соединения формулы (4)



(4)

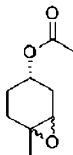
где способы включают взаимодействие соединения формулы (3)



(3)

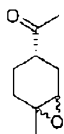
с Zn и NaI , в присутствии уксусной кислоты.

В некоторых вариантах способы также включают получение соединения формулы (3)



(3)

где способы включают взаимодействие соединения формулы (2)

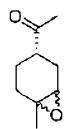


(2)

с перекислотой, в растворителе.

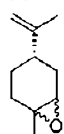
В некоторых вариантах перекислотой является м-ХПБК. В других растворителем является ДХМ.

В некоторых вариантах способы также включают получение соединения формулы (2)



(2)

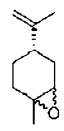
где способы включают озонлирование соединения формулы (Y)



(Y)

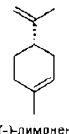
в присутствии озона.

В некоторых вариантах способы также включают получение соединения формулы (Y)



(Y)

где способы включают взаимодействие (-)-лимонена, имеющего формулу

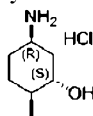


(-)-лимонен

с перекислотой, в растворителе.

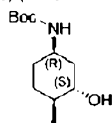
В некоторых вариантах перекислотой является м-ХПБК. В других растворителем является ДХМ.

В одном аспекте представлены способы получения соединения формулы (10)



(10)

где способы включают взаимодействие соединения формулы (9b)

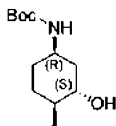


(9b)

с хлороводородной кислотой в растворителе.

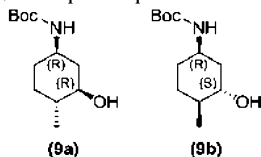
В некоторых вариантах растворителем является 2-пропанол, метанол, простой эфир или диоксан.

В некоторых вариантах способы также включают получение соединения формулы (9b)



(9b)

где способы включают разделение диастереомерной смеси соединений формул (9a и 9b)



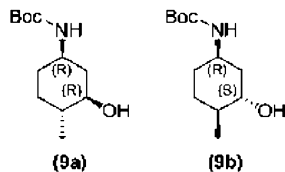
(9a)

(9b)

с применением метода хирального разделения.

В одном варианте методом хирального разделения является хиральная сверхкритическая жидкостная хроматография (СЖХ), перекристаллизация, хиральная ВЭЖХ, хиральная ЖХ или хиральное разделение. В одном варианте методом хирального разделения является хиральная сверхкритическая жидкостная хроматография (СЖХ). В одном варианте диастереомерной смесью является смесь 1:1.

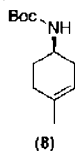
В некоторых вариантах способы также включают получение диастереомерной смеси соединений формул (9a и 9b)



(9a)

(9b)

где способы включают взаимодействие соединения формулы (8)

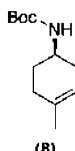


(8)

с гидроборирующим агентом с последующей обработкой окислителем, в присутствии основания, в растворителе.

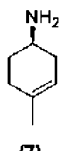
В одном варианте гидроборирующим агентом является $\text{BH}_3/\text{ТГФ}$, B_2H_6 , 9-BBN, $\text{BCl}_3/\text{Me}_3\text{SiH}$ или (+)-диизопинокамфеилборан. В одном варианте гидроборирующим агентом является $\text{BH}_3/\text{ТГФ}$. В одном варианте окислителем является H_2O_2 или оксон. В другом окислителем является H_2O_2 . В еще одном варианте основанием является NaOH . В другом варианте растворителем является ТГФ или EtOH . В другом варианте растворителем является ТГФ.

В некоторых вариантах способы также включают получение соединения формулы (8)



(8)

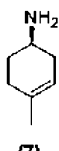
где способы включают взаимодействие соединения формулы (7)



(7)

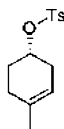
с Boc_2O в органическом растворителе, необязательно в присутствии основания. В одном варианте органическим растворителем является ДХМ или простой эфир. В одном варианте основанием является триэтиламин.

В некоторых вариантах способы также включают получение соединения формулы (7)



(7)

где способы включают взаимодействие соединения формулы (6)

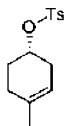


(6)

с азидирующим агентом в органическом растворителе с последующим восстановлением полученного производного азиды в органическом растворителе.

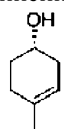
В одном варианте азидирующим агентом является NaN_3 . В другом восстанавливающим агентом является LiAlH_4 . В некоторых вариантах растворитель выбирают из ДМФ, толуола, АЦН, ДХМ, ТГФ или простого эфира.

В некоторых вариантах способы также включают получение соединения формулы (6)



(6)

где способы включают взаимодействие соединения формулы (5)

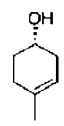


(5)

с тозилхлоридом в органическом растворителе, в присутствии основания.

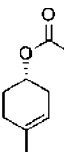
В некоторых вариантах органический растворитель выбирают из ДМФ, толуола, АЦН, ДХМ, ТГФ или простого эфира. В других, основанием является триэтиламин или пиридин.

В некоторых вариантах способы также включают получение соединения формулы (5)



(5)

где способы включают взаимодействие соединения формулы (4)

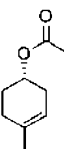


(4)

с восстанавливающим агентом в растворителе.

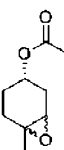
В некоторых вариантах восстанавливающим агентом является LiAlH_4 . В других растворителем является ТГФ или простой эфир.

В некоторых вариантах способы также включают получение соединения формулы (4)



(4)

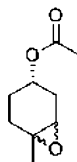
где способы включают взаимодействие соединения формулы (3)



(3)

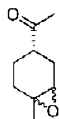
с Zn и NaI , в присутствии уксусной кислоты.

В некоторых вариантах способы также включают получение соединения формулы (3)



(3)

где способы включают взаимодействие соединения формулы (2)

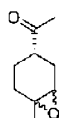


(2)

с перекислотой, в растворителе.

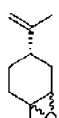
В некоторых вариантах перекислотой является м-ХПБК. В других растворителем является ДХМ.

В некоторых вариантах способы также включают получение соединения формулы (2)



(2)

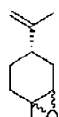
где способы включают озонлизирование соединения формулы (Y)



(Y)

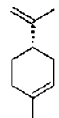
в присутствии озона.

В некоторых вариантах способы также включают получение соединения формулы (Y)



(Y)

где способы включают взаимодействие (-)-лимонена, имеющего формулу

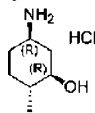


(-)-лимонен

с перекислотой, в растворителе.

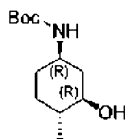
В некоторых вариантах перекислотой является м-ХПБК. В других, растворителем является ДХМ.

В одном аспекте представлены способы получения соединения формулы (A)



(A)

где способы включают взаимодействие соединения формулы (9a)

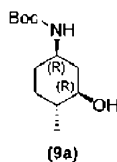


(9a)

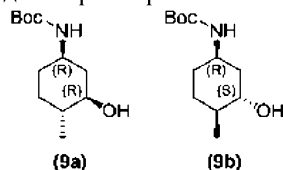
с хлористоводородной кислотой в растворителе.

В некоторых вариантах растворителем является 2-пропанол, метанол, простой эфир или диоксан.

В некоторых вариантах способы также включают получение соединения формулы (9a)



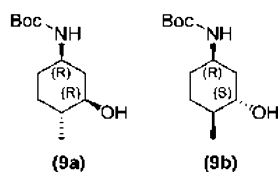
где способы включают разделение диастереомерной смеси соединений формул (9a и 9b)



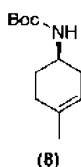
с применением метода хирального разделения.

В одном варианте методом хирального разделения является хиральная сверхкритическая жидкостная хроматография (СЖХ), перекристаллизация, хиральная ВЭЖХ, хиральная ЖХ или хиральное разделение. В одном варианте методом хирального разделения является перекристаллизация в растворителе и растворителем является МТБЭ.

В некоторых вариантах способы также включают получение диастереомерной смеси соединений формул (9a и 9b)



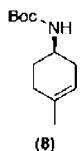
где способы включают взаимодействие соединения формулы (8)



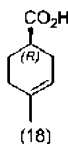
с гидроборирующим агентом с последующей обработкой окислителем, в растворителе, в присутствии водного основания.

В одном варианте гидроборирующим агентом является $\text{BH}_3/\text{ТГФ}$, B_2H_6 , 9-BBN, $\text{BCl}_3/\text{Me}_3\text{SiH}$ или (+)-диизопинокамфеилборан. В другом варианте гидроборирующим агентом является (+)-диизопинокамфеилборан. В другом варианте растворителем является ТГФ или EtOH . В другом варианте растворителем является ТГФ. В некоторых вариантах окислителем является H_2O_2 или оксон. В некоторых вариантах окислителем является H_2O_2 . В других основаниями является NaOH .

В некоторых вариантах способы также включают получение соединения формулы (8)



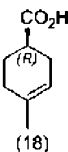
где способы включают взаимодействие соединения формулы (18)



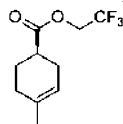
с дифенилфосфорилазидом в органическом растворителе, необязательно в присутствии основания с последующим добавлением т-бутанола и CuCl .

В некоторых вариантах органическим растворителем является толуол. В других основаниями является триэтиламин.

В некоторых вариантах способы также включают получение соединения формулы (18)



где способы включают взаимодействие соединения формулы (17)

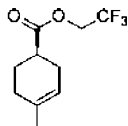


(17)

с водным основанием, в растворителе.

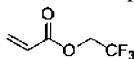
В одном варианте основанием является LiOH или NaOH. В другом растворителем является MeOH.

В некоторых вариантах способы также включают получение соединения формулы (17)



(17)

где способы включают взаимодействие соединения формулы (11)



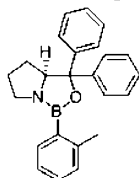
(11)

с соединением формулы (12)

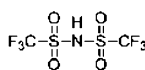


(12)

в растворителе, в присутствии катализаторов формул (15 и 16)



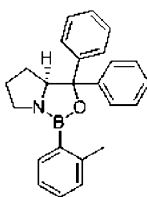
(15)



(16)

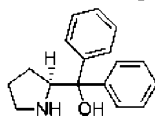
В одном варианте количество катализатора (16), применяемое в реакции, меньше чем количество катализатора (15). В другом загрузка катализатора (15) составляет 5-20 мол.%. В некоторых вариантах растворителем является толуол. В других, взаимодействие проводят при температуре от около -20 до около 0°C. В еще одном варианте взаимодействие проводят при температуре около -15°C.

В некоторых вариантах способы также включают получение соединения формулы (15)



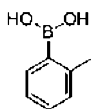
(15)

где способы включают взаимодействие соединения формулы (13)



(13)

с соединением формулы (14)

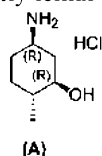


(14)

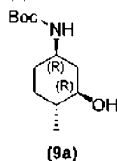
в растворителе.

В одном варианте растворителем является толуол. В другом взаимодействие проводят при температуре кипения с обратным холодильником.

В одном аспекте представлены способы получения соединения формулы (A)



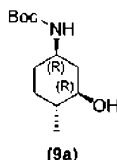
где способы включают взаимодействие соединения формулы (9a)



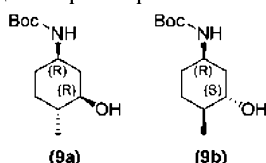
с хлороводородной кислотой в растворителе.

В некоторых вариантах растворителем является 2-пропанол, метанол, простой эфир или диоксан.

В некоторых вариантах способы также включают получение соединения формулы (9a)



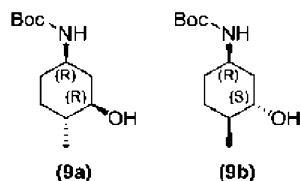
где способы включают разделение диастереомерной смеси соединений формул (9a и 9b)



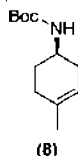
с применением метода хирального разделения.

В одном варианте методом хирального разделения является хиральная сверхкритическая жидкостная хроматография (СЖХ), перекристаллизация, хиральная ВЭЖХ, хиральная ЖХ или хиральное разделение. В одном варианте методом хирального разделения является перекристаллизация в растворителе. В одном варианте растворителем перекристаллизации является МТБЭ.

В некоторых вариантах способы также включают получение диастереомерной смеси соединений формул (9a и 9b)



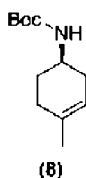
где способы включают взаимодействие соединения формулы (8)



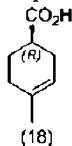
с гидроборирующим агентом с последующей обработкой окислителем, в растворителе, в присутствии основания.

В одном варианте гидроборирующим агентом является $\text{BH}_3/\text{ТГФ}$, B_2H_6 , 9-BBN, $\text{BCl}_3/\text{Me}_3\text{SiH}$ или (+)-диизопинокамфеилборан. В одном варианте гидроборирующим агентом является B_2H_6 , 9-BBN, $\text{BCl}_3/\text{Me}_3\text{SiH}$ или (+)-диизопинокамфеилборан. В другом окислителем является H_2O_2 или оксон. В другом варианте растворителем является ТГФ или EtOH. В другом варианте растворителем является ТГФ. В еще одном варианте основанием является NaOH.

В некоторых вариантах способы также включают получение соединения формулы (8)

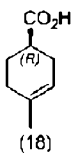


где способы включают проведение перегруппировки Курциуса соединения формулы (18)

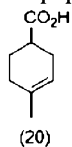


с применением CDI, NH₂OH и tBuOH.

В некоторых вариантах способы также включают получение соединения формулы (18)



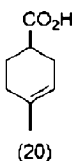
где способы включают разделение соединения формулы (20)



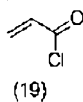
с применением хирального амина.

В одном варианте хиральным амином является (S)-фенилэтанамин или (R)-фенилэтанамин.

В некоторых вариантах способы также включают получение соединения формулы (20)



где способы включают взаимодействие соединения формулы (19)

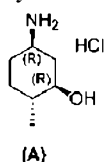


с соединением формулы (12)

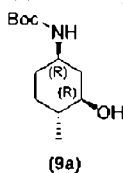


с последующей обработкой основанием, с последующей обработкой кислотой. В одном варианте основанием является NaOH. В другом кислотную обработку проводят с H₂SO₄. В некоторых вариантах взаимодействие проводят при температуре около 25°C.

В одном аспекте представлены способы получения соединения формулы (A)



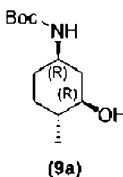
где способы включают взаимодействие соединения формулы (9a)



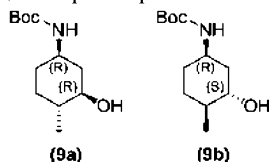
с хлористоводородной кислотой в растворителе.

В некоторых вариантах растворителем является 2-пропанол, метанол, простой эфир или диоксан.

В некоторых вариантах способы также включают получение соединения формулы (9a)



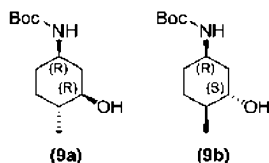
где способы включают разделение диастереомерной смеси соединений формул (9a и 9b)



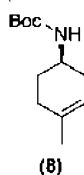
с применением метода хирального разделения.

В одном варианте методом хирального разделения является хиральная сверхкритическая жидкостная хроматография (СЖХ), перекристаллизация, хиральная ВЭЖХ, хиральная ЖХ или хиральное разделение. В одном варианте методом хирального разделения является перекристаллизация в растворителе. В одном варианте растворителем перекристаллизации является МТБЭ.

В некоторых вариантах способы также включают получение диастереомерной смеси соединений формул (9a и 9b)



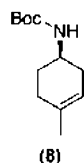
где способы включают взаимодействие соединения формулы (8)



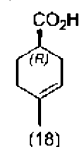
с гидроборирующим агентом с последующей обработкой окислителем, в растворителе, в присутствии основания.

В одном варианте гидроборирующим агентом является $\text{BH}_3/\text{ТГФ}$, B_2H_6 , 9-BBN, $\text{BCl}_3/\text{Me}_3\text{SiH}$ или (+)-диизопинокамфеилборан. В другом варианте гидроборирующим агентом является B_2H_6 , 9-BBN, $\text{BCl}_3/\text{Me}_3\text{SiH}$ или (+)-диизопинокамфеилборан. В другом окислителем является H_2O_2 или оксон. В другом варианте растворителем является ТГФ или EtOH. В другом варианте растворителем является ТГФ. В еще одном варианте основанием является NaOH.

В некоторых вариантах способы также включают получение соединения формулы (8)



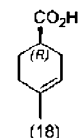
где способы включают взаимодействие соединения формулы (18)



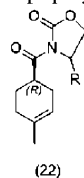
с дифенилфосфилазидом в органическом растворителе, необязательно в присутствии основания с последующим добавлением т-бутанола и CuCl.

В некоторых вариантах органическим растворителем является толуол. В других основанием является триэтиламин.

В некоторых вариантах способы также включают получение соединения формулы (18)



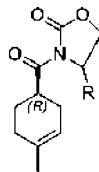
где способы включают гидролиз соединения формулы (22)



обработкой основанием и окислителем.

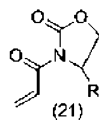
В одном варианте R является *i*Pr или CH₂Ph. В одном варианте основанием является LiOH. В другом варианте окислителем является H₂O₂.

В некоторых вариантах способы также включают получение соединения формулы (22)



(22)

где способы включают взаимодействие соединения формулы (21)



(21)

с соединением формулы (12)



(12)

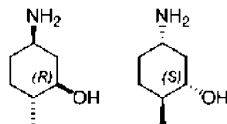
в условиях, подходящих для реакции Дильса-Альдера.

В одном аспекте представлены способы получения соединения формулы (A)



(A)

где способы включают разделение энантиомеров формул (26a и 26b)



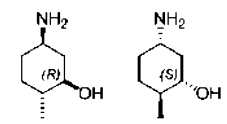
(26a)

(26b)

с применением метода хирального разделения.

В одном варианте методом хирального разделения является хиральная сверхкритическая жидкостная хроматография (СЖХ), перекристаллизация, хиральная ВЭЖХ, хиральная ЖХ или хиральное разделение. В другом варианте методом хирального разделения является хиральная сверхкритическая жидкостная хроматография (СЖХ) или хиральное разделение.

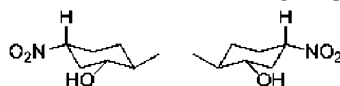
В некоторых вариантах способы также включают получение смеси энантиомеров формул (26a и 26b)



(26a)

(26b)

где способы включают взаимодействие смеси энантиомеров формулы (25a и 25b)



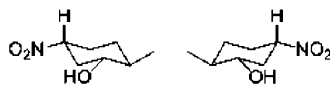
(25a)

(25b)

с восстанавливающим агентом.

В одном варианте восстанавливающим агентом является водород в присутствии Pd/C. В другом восстанавливающим агентом является Zn в EtOH в присутствии уксусной кислоты.

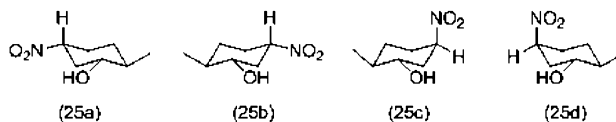
В некоторых вариантах способы также включают получение смеси энантиомеров формул (25a и 25b)



(25a)

(25b)

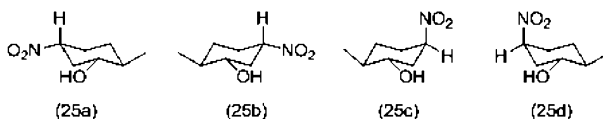
где способы включают рацемизацию смеси четырех диастереомеров формул (25a-25d)



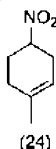
обработкой основанием.

В некоторых вариантах основание выбирают из NaOH, NaOEt или tBuOK.

В некоторых вариантах способы также включают получение смеси четырех диастереомеров формул (25a-25d)



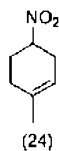
где способы включают взаимодействие соединения формулы (24)



с гидроборирующим агентом с последующей обработкой окислителем, в растворителе, в присутствии основания.

В одном варианте гидроборирующим агентом является $\text{BH}_3/\text{ТГФ}$, B_2H_6 , 9-BBN, $\text{BCl}_3/\text{Me}_3\text{SiH}$ или (+)-диизопинокамфеилборан. В одном варианте гидроборирующим агентом является BH_3 . В другом окислителем является H_2O_2 или оксон. В другом окислителем является H_2O_2 . В другом варианте растворителем является ТГФ или EtOH. В другом варианте растворителем является ТГФ. В еще одном варианте основанием является NaOH.

В некоторых вариантах способы также включают получение соединения формулы (24)



где способы включают взаимодействие соединения формулы (23)

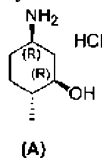


с соединением формулы (12)

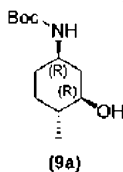


в условиях, подходящих для реакции Дильса-Альдера.

В одном аспекте представлены способы получения соединения формулы (A)



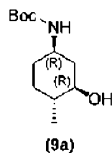
где способы включают взаимодействие соединения формулы (9a)



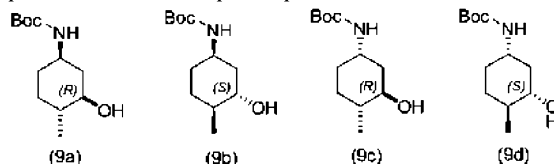
с хлористоводородной кислотой в растворителе.

В некоторых вариантах растворителем является 2-пропанол, метанол, простой эфир или диоксан.

В некоторых вариантах способы также включают получение соединения формулы (9a)



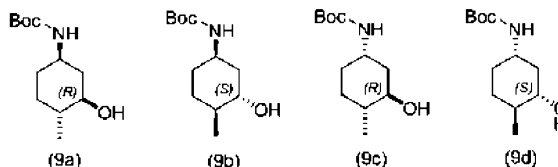
где способы включают разделение диастереомерной смеси соединений формул (9a-9d)



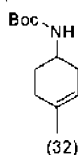
с применением метода хирального разделения.

В одном варианте методом хирального разделения является хиральная сверхкритическая жидкостная хроматография (СЖХ), перекристаллизация, хиральная ВЭЖХ, хиральная ЖХ или хиральное разделение. В одном варианте методом хирального разделения является хиральная сверхкритическая жидкостная хроматография (СЖХ).

В некоторых вариантах способы также включают получение диастереомерной смеси соединений формул (9a-9d)



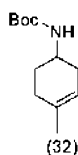
где способы включают взаимодействие соединения формулы (32)



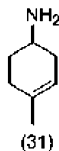
с гидроборирующим агентом с последующей обработкой окислителем, в растворителе, в присутствии основания.

В одном варианте гидроборирующим агентом является BH_3/TGF , B_2H_6 , 9-BBN, $\text{BCl}_3/\text{Me}_3\text{SiH}$ или (+)-диизопинокамфеилборан. В одном варианте гидроборирующим агентом является BH_3 . В другом варианте растворителем является ТГФ или EtOH . В другом растворителем является ТГФ. В другом окислителем является H_2O_2 или оксон. В некоторых вариантах окислителем является H_2O_2 . В другом основании является NaOH . В еще одном варианте растворителем является EtOH .

В некоторых вариантах способы также включают получение соединения формулы (32)



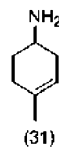
где способы включают взаимодействие соединения формулы (31)



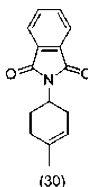
с Boc_2O в растворителе, необязательно в присутствии основания.

В одном варианте растворителем является ДХМ. В другом основании является триэтиламин.

В некоторых вариантах способы также включают получение соединения формулы (31)

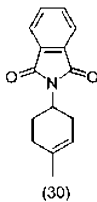


где способы включают взаимодействие соединения формулы (30)

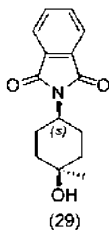


с гидразином.

В некоторых вариантах способы также включают получение соединения формулы (30)



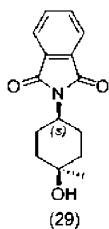
где способы включают взаимодействие соединения формулы (29)



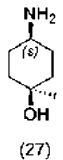
с дегидратирующим агентом.

В одном варианте дегидратирующим агентом является KHSO_4 или H_2SO_4 .

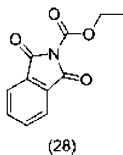
В некоторых вариантах способы также включают получение соединения формулы (29)



где способы включают взаимодействие соединения формулы (27)

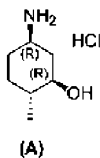


с соединением формулы (28)

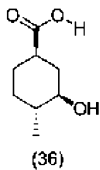


в присутствии основания.

В одном варианте основанием является K_2CO_3 . В одном аспекте представлены способы получения соединения формулы (A)

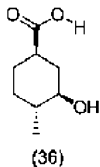


где способы включают взаимодействие соединения формулы (36)

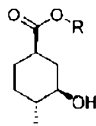


с дифенилфосфорилизидом в присутствии воды.

В некоторых вариантах способы также включают получение соединения формулы (36)



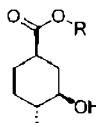
где способы включают взаимодействие соединения формулы (35)



(35)

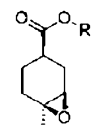
с основанием, где R=Me или iPr.

В некоторых вариантах основанием является NaOH. В некоторых вариантах способы также включают получение соединения формулы (35)



(35)

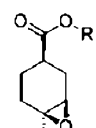
где способы включают взаимодействие соединения формулы (34)



(34)

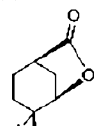
с $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$, Mg и TMS-Cl, где R=Me или iPr.

В некоторых вариантах способы также включают получение соединения формулы (34)



(34)

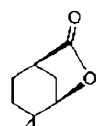
где способы включают взаимодействие соединения формулы (33)



(33)

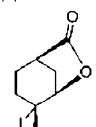
с алкоксидом.

В одном варианте алкоксидом является NaOMe или NaOiPr. В некоторых вариантах способы также включают получение соединения формулы (33)



(33)

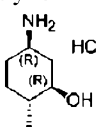
где способы включают взаимодействие соединения формулы (18)



(33)

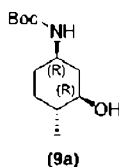
с KI_3 в присутствии NaHCO_3 .

В одном аспекте представлены способы получения соединения формулы (A)



(A)

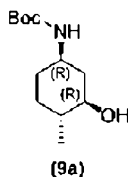
где способы включают взаимодействие соединения формулы (9a)



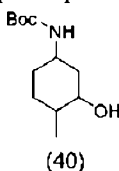
с хлористоводородной кислотой в растворителе.

В некоторых вариантах растворителем является 2-пропанол, метанол, простой эфир или диоксан.

В некоторых вариантах способы также включают получение соединения формулы (9a)



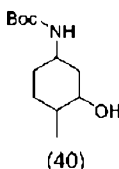
где способы включают разделение диастереомерной смеси соединений формулы (40)



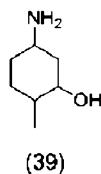
с применением метода хирального разделения.

В одном варианте методом хирального разделения является хиральная сверхкритическая жидкостная хроматография (СЖХ), перекристаллизация, хиральная ВЭЖХ, хиральная ЖХ или хиральное разделение. В одном варианте методом хирального разделения является хиральная сверхкритическая жидкостная хроматография (СЖХ).

В некоторых вариантах способы также включают получение соединения формулы (40)



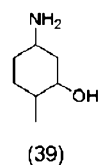
где способы включают взаимодействие соединения формулы (39)



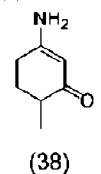
с Boc_2O в растворителе, необязательно в присутствии основания.

В одном варианте растворителем является ДХМ. В другом основанием является триэтиламин.

В некоторых вариантах способы также включают получение соединения формулы (39)



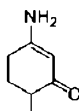
где способы включают взаимодействие соединения формулы (38)



с восстанавливающим агентом.

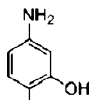
В одном варианте восстанавливающим агентом является NaBH_4 .

В некоторых вариантах способы также включают получение соединения формулы (38)



(38)

где способы включают взаимодействие соединения формулы (37)

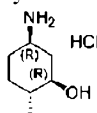


(37)

с водородом, в присутствии катализатора.

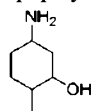
В некоторых вариантах катализатором является Pd/C или Pd(OH)₂/C.

В одном аспекте представлены способы получения соединения формулы (A)



(A)

где способы включают очистку соединения формулы (39)

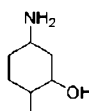


(39)

с применением метода хирального разделения.

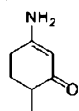
В одном варианте методом хирального разделения является хиральная сверхкритическая жидкостная хроматография (СЖХ), перекристаллизация, хиральная ВЭЖХ, хиральная ЖХ или хиральное разделение. В одном варианте методом хирального разделения является хиральная сверхкритическая жидкостная хроматография (СЖХ).

В некоторых вариантах способы также включают получение соединения формулы (39)



(39)

где способы включают взаимодействие соединения формулы (38)

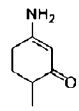


(38)

с восстанавливающим агентом.

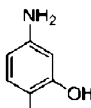
В одном варианте восстанавливающим агентом является NaBH₄.

В некоторых вариантах способы также включают получение соединения формулы (38)



(38)

где способы включают взаимодействие соединения формулы (37)

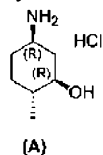


(37)

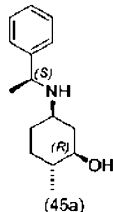
с водородом, в присутствии катализатора.

В некоторых вариантах катализатором является Pd/C или Pd(OH)₂/C.

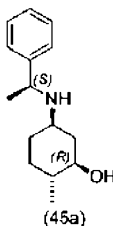
В одном аспекте представлены способы получения соединения формулы (A)



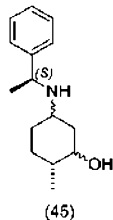
где способы включают взаимодействие соединения формулы (45a)



с водородом, в присутствии катализатора. В некоторых вариантах катализатором является Pd/C. В некоторых вариантах способы также включают получение соединения формулы (45a)



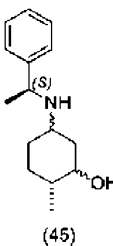
где способы включают разделение диастереомеров соединения формулы (45)



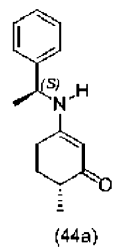
с применением метода хирального разделения.

В одном варианте методом хирального разделения является хиральная сверхкритическая жидкостная хроматография (СЖХ), перекристаллизация, хиральная ВЭЖХ, хиральная ЖХ или хиральное разделение. В одном варианте методом хирального разделения является хиральная сверхкритическая жидкостная хроматография (СЖХ).

В некоторых вариантах способы также включают получение соединения формулы (45)



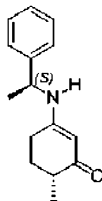
где способы включают взаимодействие соединения формулы (44a)



с восстанавливающим агентом.

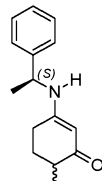
В одном варианте восстанавливающим агентом является NaBH₄.

В некоторых вариантах способы также включают получение соединения формулы (44a)



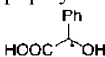
(44a)

где способы включают разделение диастереомерной смеси соединения формулы (44)

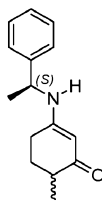


(44)

с применением разделения с соединением формулы

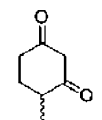


В некоторых вариантах способы также включают получение соединения формулы (44)



(44)

где способы включают взаимодействие соединения формулы (43)

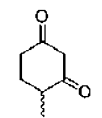


(43)

с хиральным амином.

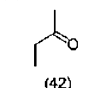
В одном варианте хиральным амином является (S)-фенилэтанамин или (R)-фенилэтанамин.

В некоторых вариантах способы также включают получение соединения формулы (43)



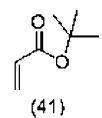
(43)

где способы включают взаимодействие соединения формулы (42)



(42)

с соединением формулы (41)

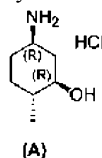


(41)

в присутствии основания.

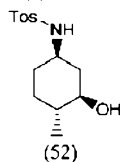
В одном варианте основанием является KOtBu.

В одном аспекте представлены способы получения соединения формулы (A)



(A)

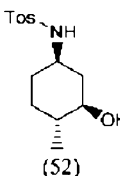
где способы включают детозилирование соединения формулы (52)



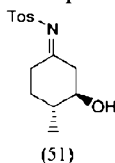
обработкой основанием и тиофенолом.

В одном варианте основанием является K_2CO_3 или ДБУ.

В некоторых вариантах способы также включают получение соединения формулы (52)



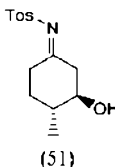
где способы включают восстановление асимметрически соединения формулы (51)



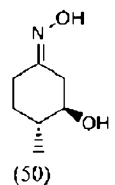
обработкой $Pd(CF_3CO_2)_2$ и S-SegPhos в атмосфере водорода, в растворителе.

В одном варианте растворителем является TFE.

В некоторых вариантах способы также включают получение соединения формулы (51)



где способы включают взаимодействие соединения формулы (50)

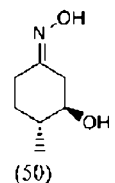


с $TosCN$ в растворителе, в присутствии основания.

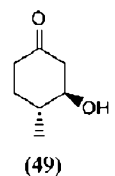
В некоторых вариантах растворителем является CCl_4 . В других основанием является триэтиламин.

В некоторых вариантах способ проводят при температуре около $-23^\circ C$.

В некоторых вариантах способы также включают получение соединения формулы (50)



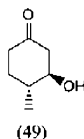
где способы включают взаимодействие соединения формулы (49)



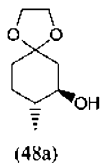
с NH_4Cl и Amberlyst A21, в растворителе.

В некоторых вариантах растворителем является этанол.

В некоторых вариантах способы также включают получение соединения формулы (49)



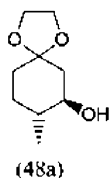
где способы включают взаимодействие соединения формулы (48a)



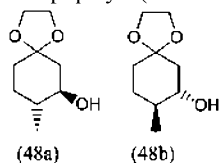
с FeCl_3 , в растворителе.

В некоторых вариантах растворителем является ДХМ.

В некоторых вариантах способы также включают очистку соединения формулы (48a)



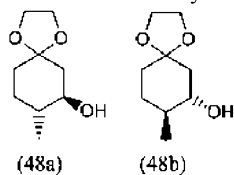
где способы включают разделение смеси формул (48a и 48b)



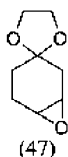
с применением метода хирального разделения.

В одном варианте методом хирального разделения является хиральная сверхкритическая жидкостная хроматография (СЖХ), перекристаллизация, хиральная ВЭЖХ, хиральная ЖХ или хиральное разделение. В одном варианте методом хирального разделения является хиральная сверхкритическая жидкостная хроматография (СЖХ) или хиральное разделение.

В некоторых вариантах способы также включают получение смеси соединений формул (48a и 48b)



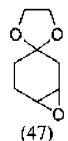
где способы включают взаимодействие соединения формулы (47)



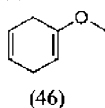
с MeLi , в присутствии AlMe_3 , в растворителе.

В одном варианте растворителем является гептан.

В некоторых вариантах способы также включают получение соединения формулы (47)



где способы включают взаимодействие соединения формулы (46)



с каталитическим количеством $p\text{-TsOH}$, в растворителе, с последующей обработкой окислителем.

В одном варианте окислителем является $m\text{-ХПБК}$. В некоторых вариантах растворителем является ДХМ.

Твердые формы соединения 1.

В определенных вариантах представлены твердые формы соединения 1. В определенных вариантах твердая форма является кристаллической. В определенных вариантах твердая форма является однокомпонентной твердой формой. В определенных вариантах твердой формой является сольват.

Не будучи привязанными к какой-либо конкретной теории, определенные твердые формы характеризуются физическими свойствами, например стабильностью, растворимостью и скоростью растворения, подходящими для фармацевтических и терапевтических лекарственных форм. Более того, не желая быть привязанными к какой-либо конкретной теории, определенные твердые формы характеризуются физическими свойствами (например, плотностью, прессуемостью, твердостью, морфологией, расщеплением, липкостью, растворимостью, поглощение воды, электрическими свойствами, тепловым поведением, реакционной способностью в твердом состоянии, физической стабильностью и химической стабильностью) влияющими на определенные процессы (например, выход, фильтрацию, промывание, сушку, измельчение, смешивание, таблетирование, текучесть, растворение, составление композиций и лиофилизацию) которые делают определенные твердые формы подходящими для производства твердых лекарственных форм. Такие свойства могут быть определены с применением определенных методов химического анализа, включая методы анализа в твердом состоянии (например, рентгеновскую дифракцию, микроскопию, спектроскопию и тепловой анализ), как описано здесь и известно в данной области техники.

Представленные здесь твердые формы (например, формы A, B, C, D, E, F, G, H, I и аморфное твердое вещество соединения 1) могут быть охарактеризованы множеством способов, известных специалисту в данной области техники, включая, но не ограничиваясь ими, монокристаллическую рентгеновскую дифракцию, порошковую рентгеновскую дифракцию (ПРД), микроскопию (например, сканирующую электронную микроскопию (СЭМ)), тепловой анализ (например, дифференциальную сканирующую калориметрию (ДСК), динамическую сорбцию паров (ДСП), тепловой гравиметрический анализ (ТГА) и горячую микроскопию), спектроскопию (например, инфракрасную, рамановскую и ядерный магнитный резонанс твердого вещества), ультра-высокоэффективную жидкостную хроматографию (УВЭЖХ) и спектр протонного ядерного магнитного резонанса (^1H ЯМР). Размер частиц и гранулометрический состав представленной здесь твердой формы может быть определен обычными методами, такими как метод рассеяния лазерного излучения.

Чистота представленных здесь твердых форм может быть определена стандартными методами анализа, такими как тонкослойная хроматография (ТСХ), гель-электрофорез, газовая хроматография, ультра-высокоэффективная жидкостная хроматография (УВЭЖХ) и масс спектрометрия (МС).

Необходимо понимать, что численные значения пиков порошковой рентгенограммы могут незначительно варьироваться от машины к машине или от образца к образцу, и поэтому представленные значения не должны рассматриваться как абсолютные, но с допустимой вариабельностью, такой как $\pm 0,2^\circ 2\theta$ (см. Фармакопея США, с. 2228 (2003)).

В определенных вариантах здесь представлены способы получения твердой формы соединения 1, включающие: 1) получение суспензии формы A в растворителе; 2) перемешивание суспензии в течение некоторого периода времени (например, около 24 ч) при определенной температуре (например, около 25°C или около 50°C); и 3) сбор твердых веществ из суспензии фильтрацией и, необязательно, сушкой. В определенных вариантах здесь представлены способы получения твердой формы соединения 1, включающие: 1) получение суспензии формы A в растворителе; 2) перемешивание суспензии в течение около 24 ч при около 25 или около 50°C и 3) сбор твердых веществ из суспензии фильтрацией через $0,45$ мкм ПТФЭ шприцевые фильтры и, необязательно, сушка на воздухе. В определенных вариантах способы получения твердой формы соединения 1 представляют собой эксперименты с равновесием, такие как эксперименты с суспензией.

В определенных вариантах здесь представлены способы получения твердой формы соединения 1, включающие: 1) растворение формы A в растворителе с получением раствора; 2) фильтрацию раствора, если форма A не растворилась полностью; и 3) выпаривание раствора под определенным давлением воздуха (например, около 1 атм) при определенной температуре (например, около 25 или около 50°C) с получением твердого вещества. В определенных вариантах здесь представлены способы получения твердой формы соединения 1, включающие: 1) растворение формы A в растворителе с получением раствора; 2) фильтрацию раствора через $0,45$ мкм ПТФЭ шприцевые фильтры, если форма A не растворилась полностью; и 3) выпаривание раствора под давлением воздуха около 1 атм при температуре около 25 или около 50°C под азотом с получением твердого вещества. В определенных вариантах способы получения твердой формы соединения 1 представляют собой эксперименты по выпариванию.

В определенных вариантах здесь представлены способы получения твердой формы соединения 1, включающие 1) получение насыщенного раствора формы A в растворителе при первой температуре (например, около 60°C); 2) перемешивание раствора при первой температуре в течение некоторого периода времени (например, 10 мин); 3) фильтрацию раствора; 4) медленное охлаждение раствора до второй температуры (например, от около -5 до около 15°C) и 5) выделение твердых веществ из раствора и, необязательно, сушку. В определенных вариантах здесь представлены способы получения твердой формы соединения 1, включающие: 1) получение насыщенного раствора формы A в растворителе при температуре

около 60°C; 2) перемешивание раствора при около 60°C в течение 10 мин; 3) фильтрацию раствора через 0,45 мкм ПТФЭ шприцевые фильтры; 4) медленное охлаждение раствора до около 5°C и 5) выделение твердых веществ из раствора и, необязательно, сушку воздухом. В определенных вариантах способы получения твердой формы соединения 1 представляют собой эксперименты по перекристаллизации при охлаждении.

В определенных вариантах здесь представлены способы получения твердой формы соединения 1, включающие: 1) получение насыщенного раствора формы А в растворителе при первой температуре (например, около 60°C); 2) добавление антирастворителя в насыщенный раствор при первой температуре; 3) охлаждение до второй температуры (например, от около -5 до около 15°C) и 4) сбор твердого вещества, если есть осадок и выпаривание растворителя для сбора твердого вещества, если осадка нет; и 5) необязательно, сушку. В определенных вариантах здесь представлены способы получения твердой формы соединения 1, включающие: 1) получение насыщенного раствора формы А в растворителе при около 60°C; 2) добавление антирастворителя в насыщенный раствор при около 60°C; 3) охлаждение до около 5°C и 4) сбор твердого вещества, если есть осадок и выпаривание растворителя для сбора твердого вещества, если осадка нет; и 5) необязательно, сушку воздухом. В определенных вариантах объемное соотношение растворителя и антирастворителя составляет около 1:9. В определенных вариантах способы получения твердой формы соединения 1 представляют собой эксперименты по перекристаллизации из антирастворителя.

В определенных вариантах растворителем является ацетон, ДХМ, EtOAc, EtOH, EtOH/H₂O (около 1:1), H₂O, гептан, ИПС, АЦН, АЦН/H₂O (около 1:1), МЭК, MeOH, МТБЭ, n-BuOH, ТГФ, ТГФ/H₂O (около 1:1), толуол или сульфолан.

В определенных вариантах антирастворителем является АЦН, гептан, МТБЭ или вода.

Форма А.

В определенных вариантах представлена форма А.

В одном варианте формой А является твердая форма соединения 1. В одном варианте формой А является не стехиометрический направленный гидрат твердой формы соединения 1. В другом варианте форма А является кристаллической.

В определенных вариантах представленную форму А получают экспериментами с равновесием, экспериментами с выпариванием и экспериментами перекристаллизации из антирастворителя (см. табл. 1-3). В определенных вариантах форму А получают из определенной системы растворителей, включающей МТБЭ, гептан, воду, EtOH/H₂O (около 1:1), MeOH с водой в качестве антирастворителя, EtOH с водой в качестве антирастворителя, EtOH с МТБЭ в качестве антирастворителя и ИПС с гептаном в качестве антирастворителя.

В одном варианте способ получения формы А включает стадии: 1) смешивания формы Н со смесью растворителя (например, ДМСО), содержащей воду (например, по меньшей мере около 70 об.% воды); 2) перемешивания при температуре (например, от около 20 до около 25°C, например около 22°C) в течение некоторого периода времени (например, от около 1 до около 6 ч, например около 3 ч) и 3) сбора твердых веществ и, необязательно, сушки.

В одном варианте способ получения формы А включает стадии: 1) смешивания формы Н со смесью растворителя (например, ДМСО), содержащей воду (например, по меньшей мере около 50 об.% воды); 2) нагревания при температуре (например, от около 60 до около 100°C, например около 60 или около 70°C) в течение некоторого периода времени (например, от около 1 до около 6 ч, например около 3 ч); 3) охлаждения до второй температуры (например, от около 10 до около 40°C, например около 25°C) и 4) сбора твердых веществ и, необязательно, сушки.

В одном варианте способ получения формы А включает стадии: 1) смешивания формы Н со смесью растворителя (например, ДМСО), содержащей воду (например, по меньшей мере около 70 об.% воды); 2) нагревания полученной смеси до первой температуры (например, от около 60 до около 100°C, например около 60 или около 70°C) в течение некоторого периода времени (например, от около 1 до около 6 ч, например около 3 ч); 3) охлаждения смеси до второй температуры (например, от около 10 до около 40°C, например около 25°C) и 4) сбора твердых веществ и, необязательно, сушки.

В другом варианте способ получения формы А включает стадии: 1) смешивания формы Н со смесью растворителя (например, ДМСО), содержащей по меньшей мере около 70 об.% воды; 2) нагревания полученной смеси до температуры (например, от около 60 до около 100°C, например около 60 или около 70°C) в течение от около 1 ч до около 6 ч, например около 3 ч; 3) охлаждения смеси до температуры (например, от около 10 до около 40°C, например около 25°C) и 4) сбора твердых веществ и, необязательно, сушки.

В определенных вариантах представленная здесь твердая форма, например форма А, является практически кристаллической, как показано, например, в измерениях порошковой рентгеновской дифракции. В одном варианте форма А имеет порошковую рентгенограмму практически такую, как показана на фиг. 1. В одном варианте форма А имеет один или более характеристических пиков порошковой рентгеновской дифракции приблизительно на 9,74, 10,55, 11,86, 12,98, 13,61, 15,90, 16,41, 17,20, 17,85, 18,04, 18,54, 19,29, 19,56, 19,84, 20,19, 21,37, 21,83, 22,90, 23,46, 23,84, 24,36, 24,88, 25,29, 26,14, 26,92, 27,83, 28,30,

28,69, 29,21, 30,50, 31,63, 32,11, 32,63, 33,17, 34,32, 34,74, 36,00, 36,56, 36,95, 37,26, 37,61, 38,40, 39,07, 39,34 или $39,64^\circ 2\theta$, как показано на фиг. 1. В конкретном варианте форма А имеет один, два, три, четыре, пять, шесть, семь или восемь характеристических пиков порошковой рентгеновской дифракции приблизительно на $10,55, 13,61, 17,20, 17,85, 18,04, 19,84, 22,90$ или $24,36^\circ 2\theta$. В другом варианте форма А имеет один, два, три или четыре характеристических пиков порошковой рентгеновской дифракции приблизительно на $10,55, 13,61, 17,20$ или $19,84^\circ 2\theta$. В другом варианте форма А имеет один, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать, пятнадцать, шестнадцать, семнадцать, восемнадцать, девятнадцать, двадцать, двадцать один, двадцать два, двадцать три, двадцать четыре, двадцать пять, двадцать шесть, двадцать семь, двадцать восемь, двадцать девять, тридцать, тридцать один, тридцать два, тридцать три, тридцать четыре, тридцать пять, тридцать шесть, тридцать семь, тридцать восемь, тридцать девять, сорок, сорок один, сорок два, сорок три, сорок четыре или сорок пять характеристических пиков порошковой рентгеновской дифракции, как показано в табл. 8.

В табл. 7 представлены суммарные кристаллографические данные определения монокристаллической структуры. В одном варианте форма А имеет схему упаковки в кристалле практически такую, как показана на фиг. 2. В одном варианте формой А является твердая форма, кристаллизующая в пространственной группе $P2(1)2(1)2(1)$. В одном варианте формой А является не стехиометрический направленный гидрат.

В одном варианте форма А имеет изображение СЭМ практически такое, как оказано на фиг. 3.

В одном варианте представлена форма А, имеющая термограмму ТГА, практически соответствующую типовой термограмме ТГА, изображенной на фиг. 4. В определенных вариантах кристаллическая форма имеет термограмму ТГА, содержащую потерю общей массы приблизительно 0,45% от общей массы образца между от приблизительно 30 до приблизительно 150°C при нагревании от приблизительно 20 до приблизительно 300°C . Таким образом, в определенных вариантах кристаллическая форма теряет от около 0,1 до около 5%, например около 0,45 или около 3,3%, своей общей массы при нагревании от температуры окружающей среды до около 300°C .

В одном варианте представлена форма А, имеющая термограмму ДСК практически такую, как изображена на фиг. 5, содержащую эндотермическое событие с температурой наступления 223°C при нагревании от приблизительно 25 до приблизительно 300°C .

В одном варианте представлена форма А, имеющая изотермический график ДСП практически такой, как изображен на фиг. 6.

В одном варианте представлена форма А, имеющая спектр ^1H ЯМР практически такой, как изображен на фиг. 7.

В еще одном варианте форма А является практически чистой. В определенных вариантах практически чистая форма А практически не содержит другие твердые формы, например аморфное твердое вещество. В определенных вариантах чистота практически чистой формы А составляет не менее чем около 95, не менее чем около 96, не менее чем около 97, не менее чем около 98, не менее чем около 98,5, не менее чем около 99, не менее чем около 99,5 или не менее чем около 99,8%.

Форма В.

В определенных вариантах представлена форма В.

В одном варианте формой В является твердая форма соединения 1. В другом варианте форма В является кристаллической. В одном варианте формой В является сольватированная форма соединения 1. В одном варианте формой В является сольватированная в ацетоне форма соединения 1. В одном варианте формой В является полусольватированная в ацетоне форма соединения 1.

В определенных вариантах представленную здесь форму В получают в экспериментах с равновесием, экспериментах с выпариванием и эксперименте с перекристаллизацией в антирастворителе (см. табл. 1-3). В определенных вариантах форму В получают из определенной системы растворителей, включающей ацетон, МЭК, ДХМ, ТГФ, ТГФ/ H_2O (около 1:1) и ИПС с гептаном в качестве антирастворителя.

В определенных вариантах представленная здесь твердая форма, например форма В, является практически кристаллической, как показывают измерения порошковой рентгеновской дифракцией. В одном варианте форма В имеет порошковую рентгенограмму такую, как представлена на фиг. 10. В одном варианте форма В имеет один или более характеристических пиков порошковой рентгеновской дифракции приблизительно на $9,80, 10,30, 12,23, 14,62, 16,70, 17,29, 18,23, 18,59, 19,61, 20,19, 20,66, 20,94, 21,74, 23,03, 23,84, 24,32, 24,58, 25,88, 26,27, 26,86, 27,52, 28,35, 28,62, 29,63, 30,55, 30,87, 31,44, 32,12, 33,71, 33,95, 34,96, 35,94, 36,14, 36,56, 37,22$ или $38,76^\circ 2\theta$, как показано на фиг. 10. В конкретном варианте форма В один, два, три, четыре, пять, шесть, семь или восемь характеристических пиков порошковой рентгеновской дифракции приблизительно на $9,80, 10,30, 14,62, 17,29, 18,23, 20,66, 21,74$ или $30,55^\circ 2\theta$. В другом варианте форма В имеет один, два, три или четыре характеристических пиков порошковой рентгеновской дифракции приблизительно на $9,80, 17,29, 18,23$ или $21,74^\circ 2\theta$. В другом варианте форма В имеет один, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать, пятнадцать, шестнадцать, семнадцать, восемнадцать, девятнадцать, двадцать, два-

дцать один, двадцать два, двадцать три, двадцать четыре, двадцать пять, двадцать шесть, двадцать семь, двадцать восемь, двадцать девять, тридцать, тридцать один, тридцать два, тридцать три, тридцать четыре, тридцать пять или тридцать шесть характеристических пиков порошковой рентгеновской дифракции, как показано в табл. 9.

В одном варианте представлена кристаллическая форма соединения 1, имеющая термограмму ТГА, практически соответствующую типовой термограмме ТГА, изображенной на фиг. 11. В определенных вариантах кристаллическая форма имеет термограмму ТГА, содержащую потерю общей массы приблизительно 8,5% от общей массы образца между от приблизительно 75 до приблизительно 175°C при нагревании от приблизительно 25 до приблизительно 300°C. Таким образом, в определенных вариантах, кристаллическая форма теряет около 8,5% от своей общей массы при нагревании от около температуры окружающей среды до около 300°C. В определенных вариантах кристаллическая форма содержит 0,5 мол.экв. растворителя в кристаллической матрице, соответствующие приблизительно 0,5 моль ацетона на 1 моль соединения 1. Теоретическое содержание ацетона в полусольвате ацетона соединения 1 составляет 8,3 мас.%, что соответствует наблюдаемой по ТГА потере массы. В определенных вариантах кристаллической формой является полусольват в ацетоне соединения 1.

В одном варианте представлена кристаллическая форма соединения 1, имеющая термограмму ДСК, такую как изображена на фиг. 12, содержащую эндотермическое событие максимально при 147°C при нагревании от приблизительно 25 до приблизительно 300°C.

В одном варианте представлена кристаллическая форма соединения 1, имеющая термограмму ДСК, такую как изображена на фиг. 12, содержащую эндотермическое событие с температурой наступления около 223°C при нагревании от приблизительно 25 до приблизительно 300°C.

В одном варианте представлена форма В, имеющая спектр ¹Н ЯМР, практически такой, как изображен на фиг. 13.

В еще одном варианте форма В является практически чистой. В определенных вариантах практически чистая форма В практически не содержит другие твердые формы, например аморфное твердое вещество. В определенных вариантах чистота практически чистой формы В составляет не менее чем около 95, не менее чем около 96, не менее чем около 97, не менее чем около 98, не менее чем около 98,5, не менее чем около 99, не менее чем около 99,5 или не менее чем около 99,8%.

Форма С.

В определенных вариантах представлена форма С.

В одном варианте формой С является твердая форма соединения 1. В другом варианте форма С является кристаллической. В одном варианте форма С является сольватированной формой соединения 1. В одном варианте формой С является сольватированная в этаноле форма соединения 1. В одном варианте формой С является полусольватированная в этаноле форма соединения 1.

В определенных вариантах представленную здесь форму С получают в экспериментах с равновесием, экспериментах с выпариванием, экспериментах с перекристаллизацией при охлаждении и эксперименте с перекристаллизацией в антирастворителе (см. табл. 1-3). В определенных вариантах форму В получают из определенной системы растворителей, включающей АЦН, АЦН/Н₂О (около 1:1), EtOH, EtOH/Н₂О (около 1:1), ИПС, МЭК, EtOH с МТБЭ в качестве антирастворителя, EtOH с гептаном в качестве антирастворителя, EtOH с АЦН в качестве антирастворителя и ИПС с гептаном в качестве антирастворителя.

В определенных вариантах представленная здесь твердая форма, например форма С, является практически кристаллической, как показывают измерения порошковой рентгеновской дифракцией. В одном варианте форма С имеет порошковую рентгенограмму такую, как представлена на фиг. 14. В одном варианте форма С имеет один или более характеристических пиков порошковой рентгеновской дифракции приблизительно на 9,83, 10,21, 12,16, 14,66, 15,52, 16,50, 17,26, 17,61, 17,91, 18,18, 18,65, 19,67, 19,99, 20,46, 21,86, 23,32, 23,78, 24,44, 25,65, 25,81, 26,28, 26,72, 27,46, 28,04, 28,30, 28,60, 29,56, 30,47, 30,70, 31,29, 31,77, 32,16, 32,94, 33,55, 34,00, 34,85, 35,14, 35,57, 35,90, 36,62, 37,76 или 38,93° 2θ, как показано на фиг. 14. В конкретном варианте форма С имеет один, два, три, четыре, пять, шесть, семь или восемь характеристических пиков порошковой рентгеновской дифракции приблизительно на 9,83, 10,21, 12,16, 17,26, 17,61, 18,18, 20,46 или 21,86° 2θ. В другом варианте форма С имеет один, два, три или четыре характеристических пиков порошковой рентгеновской дифракции приблизительно на 9,83, 10,21, 17,26 или 21,86° 2θ. В другом варианте форма С имеет один, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать, пятнадцать, шестнадцать, семнадцать, восемнадцать, девятнадцать, двадцать, двадцать один, двадцать два, двадцать три, двадцать четыре, двадцать пять, двадцать шесть, двадцать семь, двадцать восемь, двадцать девять, тридцать, тридцать один, тридцать два, тридцать три, тридцать четыре, тридцать пять, тридцать шесть, тридцать семь, тридцать восемь, тридцать девять, сорок, сорок один или сорок два характеристических пиков порошковой рентгеновской дифракции, как показано в табл. 10.

В одном варианте представлена кристаллическая форма соединения 1, имеющая термограмму ТГА, практически соответствующую типовой термограмме ТГА, изображенной на фиг. 15. В определенных

вариантах кристаллическая форма имеет термограмму ТГА, содержащую потерю общей массы приблизительно 7,3% от общей массы образца между от приблизительно 75°C до приблизительно 175°C при нагревании от приблизительно 25°C до приблизительно 300°C. Таким образом, в определенных вариантах, кристаллическая форма теряет около 7,3% от своей общей массы при нагревании от около температуры окружающей среды до около 300°C. В определенных вариантах кристаллическая форма содержит 0,5 мол.экв. растворителя в кристаллической решетке, соответствующие приблизительно 0,5 моль этанола на 1 моль соединения 1. Теоретическое содержание этанола в полусольвате в этаноле соединения 1 составляет 6,7 мас.%, что соответствует наблюдаемой по ТГА потере массы. В определенных вариантах кристаллической формой является полусольват в этаноле соединения 1.

В одном варианте представлена кристаллическая форма соединения 1, имеющая термограмму ДСК, изображенную на фиг. 16, содержащую эндотермическое событие максимально при около 143°C при нагревании от приблизительно 25 до приблизительно 300°C.

В одном варианте представлена кристаллическая форма соединения 1 имеющая термограмму ДСК, изображенную на фиг. 16, содержащую эндотермическое событие с температурой наступления около 224°C при нагревании от приблизительно 25 до приблизительно 300°C.

В одном варианте представлена форма С, имеющая спектр ^1H ЯМР, практически такой, как изображен на фиг. 17.

В еще одном варианте форма С является практически чистой. В определенных вариантах практически чистая форма С практически не содержит другие твердые формы, например аморфное твердое вещество. В определенных вариантах чистота практически чистой формы С составляет не менее чем около 95, не менее чем около 96, не менее чем около 97, не менее чем около 98, не менее чем около 98,5, не менее чем около 99, не менее чем около 99,5 или не менее чем около 99,8%.

Форма D.

В определенных вариантах представлена форма D.

В одном варианте формой D является твердая форма соединения 1. В другом варианте форма D является кристаллической. В одном варианте форма D является сольватированной формой соединения 1. В одном варианте форма D является сольватированной в метаноле формой соединения 1. В одном варианте формой D является полусольватированная в метаноле форма соединения 1.

В определенных вариантах представленную здесь форму D получают в экспериментах с равновесием, экспериментах с выпариванием, экспериментах с перекристаллизацией при охлаждении и эксперименте с перекристаллизацией в антирастворителе (см. табл. 1-3). В определенных вариантах форму D получают из определенной системы растворителей, включающей MeOH и MeOH с МТБЭ в качестве антирастворителя.

В определенных вариантах представленная здесь твердая форма, например форма D, является практически кристаллической, как показывают, измерения порошковой рентгеновской дифракцией. В одном варианте форма D имеет порошковую рентгенограмму такую, как представлена на фиг. 18. В одном варианте форма D имеет один или более характеристических пиков порошковой рентгеновской дифракции приблизительно на 10,37, 12,85, 13,41, 15,68, 16,25, 17,02, 17,54, 17,73, 18,34, 19,52, 19,93, 20,78, 21,09, 21,54, 22,47, 23,11, 23,55, 23,92, 24,51, 24,99, 25,81, 26,47, 26,88, 27,33, 27,83, 28,19, 28,64, 30,08, 30,82, 31,20, 31,60, 32,02, 32,50, 33,58, 34,25, 35,39, 35,87, 36,55, 36,81, 37,06, 37,77 или 38,60° 2 θ , как изображено на фиг. 18. В конкретном варианте форма D имеет один, два, три, четыре, пять, шесть, семь или восемь характеристических пиков порошковой рентгеновской дифракции приблизительно на 10,37, 13,41, 17,54, 17,73, 19,52, 21,54, 22,47 или 23,92° 2 θ . В другом варианте форма D имеет один, два, три или четыре характеристических пиков порошковой рентгеновской дифракции приблизительно на 10,37, 13,41, 19,52 or 22,47° 2 θ . В другом варианте форма D имеет один, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать, пятнадцать, шестнадцать, семнадцать, восемнадцать, девятнадцать, двадцать, двадцать один, двадцать два, двадцать три, двадцать четыре, двадцать пять, двадцать шесть, двадцать семь, двадцать восемь, двадцать девять, тридцать, тридцать один, тридцать два, тридцать три, тридцать четыре, тридцать пять, тридцать шесть, тридцать семь, тридцать восемь, тридцать девять, сорок, сорок один, сорок два характеристических пиков порошковой рентгеновской дифракции, как показано в табл. 11.

В одном варианте представлена кристаллическая форма соединения 1, имеющая термограмму ТГА, практически соответствующую типовой термограмме ТГА, изображенной на фиг. 19. В определенных вариантах кристаллическая форма имеет термограмму ТГА, содержащую потерю общей массы приблизительно 4% от общей массы образца между от приблизительно 100 до приблизительно 160°C при нагревании от приблизительно 25 до приблизительно 300°C. Таким образом, в определенных вариантах, кристаллическая форма теряет около 4% от своей общей массы при нагревании от около температуры окружающей среды до около 300°C. В определенных вариантах кристаллическая форма содержит 0,5 мол.экв. растворителя в кристаллической решетке, соответствующие приблизительно 0,5 моль метанола на 1 моль соединения 1. Теоретическое содержание метанола в полусольвате в метаноле соединения 1 составляет 4,7 мас.%, что соответствует наблюдаемой по ТГА потере массы. В определенных вариантах кристалли-

ческой формой является полусольват в метаноле соединения 1.

В одном варианте представлена кристаллическая форма соединения 1, имеющая термограмму ДСК, изображенную на фиг. 20, содержащую эндотермическое событие максимально при около 170°C при нагревании от приблизительно 25 до приблизительно 300°C.

В одном варианте представлена кристаллическая форма соединения 1, имеющая термограмму ДСК, изображенную на фиг. 20, содержащую эндотермическое событие с температурой наступления около 223°C при нагревании от приблизительно 25 до приблизительно 300°C.

В одном варианте представлена форма D, имеющая спектр ^1H ЯМР практически такой, как изображен на фиг. 21.

В еще одном варианте форма D является практически чистой. В определенных вариантах практически чистая форма D практически не содержит другие твердые формы, например аморфное твердое вещество. В определенных вариантах чистота практически чистой формы D составляет не менее чем около 95, не менее чем около 96, не менее чем около 97, не менее чем около 98,5, не менее чем около 99, не менее чем около 99,5 или не менее чем около 99,8%.

Форма E.

В определенных вариантах представлена форма E.

В одном варианте формой E является твердая форма соединения 1. В другом варианте форма E является кристаллической. В одном варианте форма E является сольватированной формой соединения 1. В одном варианте формой E сольватированная в н-бутаноле форма соединения 1. В одном варианте формой E является полусольватированная в н-бутаноле форма соединения 1.

В определенных вариантах представленную форму E получают экспериментами с равновесием и экспериментами с выпариванием (см. табл. 1 и 2). В определенных вариантах форму E получают из определенной системы растворителей, включающей н-бутанол.

В определенных вариантах представленная здесь твердая форма, например форма E, является практически кристаллической, как показывают, измерения порошковой рентгеновской дифракцией. В одном варианте форма E имеет порошковую рентгенограмму такую, как представлена на фиг. 22. В одном варианте форма E имеет один или более характеристических пиков порошковой рентгеновской дифракции приблизительно на 8,70, 9,92, 10,36, 11,97, 14,50, 15,51, 16,39, 17,29, 18,37, 19,55, 20,10, 21,81, 23,21, 23,45, 24,17, 24,61, 25,44, 25,83, 26,23, 26,45, 26,61, 27,64, 28,48, 29,19, 29,97, 30,39, 30,81, 31,36, 31,66, 32,62, 33,67, 34,75, 35,24, 35,96, 36,48, 37,20, 37,62, 38,93 или 39,20° 2 θ , как показано на фиг. 22. В конкретном варианте форма E имеет один, два, три, четыре, пять, шесть, семь или восемь характеристических пиков порошковой рентгеновской дифракции приблизительно на 9,92, 10,36, 11,97, 14,50, 17,29, 18,37, 20,10 или 21,81° 2 θ . В другом варианте форма E один, два, три или четыре характеристических пиков порошковой рентгеновской дифракции приблизительно на 9,92, 17,29, 18,37 или 21,81° 2 θ . В другом варианте форма E имеет один, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать, пятнадцать, шестнадцать, семнадцать, восемнадцать, девятнадцать, двадцать, двадцать один, двадцать два, двадцать три, двадцать четыре, двадцать пять, двадцать шесть, двадцать семь, двадцать восемь, двадцать девять, тридцать, тридцать один, тридцать два, тридцать три, тридцать четыре, тридцать пять, тридцать шесть, тридцать семь, тридцать восемь или тридцать девять характеристических пиков порошковой рентгеновской дифракции, как показано в табл. 12.

В одном варианте представлена кристаллическая форма соединения 1, имеющая термограмму ТГА, практически соответствующую типовой термограмме ТГА, изображенной на фиг. 23. В определенных вариантах кристаллическая форма имеет термограмму ТГА, содержащую потерю общей массы приблизительно 10,3% от общей массы образца между от приблизительно 75 и приблизительно 175°C при нагревании от приблизительно 25 до приблизительно 300°C. Таким образом, в определенных вариантах, кристаллическая форма теряет около 10,3% от своей общей массы при нагревании от около температуры окружающей среды до около 300°C. В определенных вариантах кристаллическая форма содержит 0,5 мол.экв. растворителя в кристаллической решетке, соответствующие приблизительно 0,5 моль н-бутанола на 1 моль соединения 1. Теоретическое содержание н-бутанола в полусольвате в н-бутаноле соединения 1 составляет 10,3 мас.%, что соответствует наблюдаемой по ТГА потере массы. В определенных вариантах кристаллической формой является полусольват в н-бутаноле соединения 1.

В одном варианте представлена кристаллическая форма соединения 1 имеющая термограмму ДСК, изображенную на фиг. 24, содержащую эндотермическое событие максимально при около 124°C при нагревании от приблизительно 25 до приблизительно 300°C.

В одном варианте представлена кристаллическая форма соединения 1 имеющая термограмму ДСК, изображенную на фиг. 24, содержащую эндотермическое событие с температурой наступления около 224°C при нагревании от приблизительно 25 до приблизительно 300°C.

В одном варианте представлена форма E имеющая спектр ^1H ЯМР, практически такой, как изображен на фиг. 25.

В еще одном варианте форма E является практически чистой. В определенных вариантах практически чистая форма E практически не содержит другие твердые формы, например аморфное твердое веще-

ство. В определенных вариантах чистота практически чистой формы E составляет не менее чем около 95, не менее чем около 96, не менее чем около 97, не менее чем около 98, не менее чем около 98,5, не менее чем около 99, не менее чем около 99,5 или не менее чем около 99,8%.

Форма F.

В определенных вариантах представлена форма F.

В одном варианте формой F является твердая форма соединения I. В другом варианте форма F является кристаллической. В одном варианте форма F является сольватированной формой соединения I. В одном варианте формой F является сольватированная в толуоле форма соединения I. В одном варианте формой F является 0,3 мол. сольватированная в толуоле форма соединения I.

В определенных вариантах представленную здесь форму F получают экспериментами с равновесием (см. табл. 1). В определенных вариантах форму F получают из определенной системы растворителей, включающей толуол.

В определенных вариантах представленная здесь твердая форма, например форма F, является практически кристаллической, как показывают, измерения порошковой рентгеновской дифракцией. В одном варианте форма F имеет порошковую рентгенограмму такую, как представлена на фиг. 26. В одном варианте форма F имеет один или более характеристических пиков порошковой рентгеновской дифракции приблизительно на 8,07, 9,21, 10,58, 10,88, 12,06, 14,56, 14,87, 16,28, 17,45, 17,79, 18,53, 19,65, 20,05, 20,85, 21,10, 23,72, 24,41, 25,11, 25,98, 26,61, 27,94, 29,25, 30,40, 32,00, 34,06, 35,72, 36,58 или 37,59° 2 θ , как изображено на фиг. 26. В конкретном варианте форма F имеет один, два, три, четыре, пять, шесть, семь или восемь характеристических пиков порошковой рентгеновской дифракции приблизительно на 8,07, 9,21, 12,06, 17,45, 17,79, 18,53, 20,85 или 21,10° 2 θ . В другом варианте форма F имеет один, два, три или четыре характеристических пиков порошковой рентгеновской дифракции приблизительно на 17,45, 18,53, 20,85 или 21,10° 2 θ . В другом варианте форма F имеет один, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать, пятнадцать, шестнадцать, семнадцать, восемнадцать, девятнадцать, двадцать, двадцать один, двадцать два, двадцать три, двадцать четыре, двадцать пять, двадцать шесть, двадцать семь или двадцать восемь характеристических пиков порошковой рентгеновской дифракции, как показано в табл. 13.

В одном варианте представлена кристаллическая форма соединения I, имеющая термограмму ТГА, практически соответствующую типовой термограмме ТГА, изображенной на фиг. 27. В определенных вариантах кристаллическая форма имеет термограмму ТГА, содержащую потерю общей массы приблизительно 6,9% от общей массы образца между от приблизительно 75 до приблизительно 175°C при нагревании от приблизительно 25 до приблизительно 300°C. Таким образом, в определенных вариантах, кристаллическая форма теряет около 6,9% от своей общей массы при нагревании от около температуры окружающей среды до около 300°C.

В одном варианте представлена кристаллическая форма соединения I, имеющая термограмму ДСК, изображенную на фиг. 28, содержащую эндотермическое событие максимально при около 113°C при нагревании от приблизительно 25 до приблизительно 300°C.

В одном варианте представлена кристаллическая форма соединения I имеющая термограмму ДСК, изображенную на фиг. 28, содержащую эндотермическое событие с температурой наступления около 223°C при нагревании от приблизительно 25 до приблизительно 300°C.

В одном варианте представлена форма F имеющая спектр ^1H ЯМР, практически такой, как изображен на фиг. 29. В одном варианте спектр ^1H ЯМР формы F оказывает, что форма F содержит около 0,3 мол.экв. толуола. В определенных вариантах формой F является сольват соединения I в 0,3 мол.экв. толуола.

В еще одном варианте форма F является практически чистой. В определенных вариантах практически чистая форма F практически не содержит другие твердые формы, например аморфное твердое вещество. В определенных вариантах чистота практически чистой формы F составляет не менее чем около 95, не менее чем около 96, не менее чем около 97, не менее чем около 98, не менее чем около 98,5, не менее чем около 99, не менее чем около 99,5 или не менее чем около 99,8%.

Форма G.

В определенных вариантах представлена форма G.

В одном варианте формой G является твердая форма соединения I. В другом варианте форма G является кристаллической. В одном варианте форма G является сольватированной формой соединения I. В одном варианте формой G является сольватированная в EtOAc форма соединения I. В одном варианте формой G является полусольватированная в EtOAc форма соединения I.

В определенных вариантах представленную здесь форму G получают в экспериментах с равновесием, экспериментах с выпариванием и эксперименте с перекристаллизацией в антирастворителе (см. табл. 1-3). В определенных вариантах форму G получают из определенной системы растворителей, включающей EtOAc.

В определенных вариантах представленная здесь твердая форма, например форма G, является практически кристаллической, как показывают, измерения порошковой рентгеновской дифракцией. В одном

варианте форма G имеет порошковую рентгенограмму такую, как представлена на фиг. 30. В одном варианте форма G имеет один или более характеристических пиков порошковой рентгеновской дифракции приблизительно на 8,63, 9,51, 10,34, 12,14, 14,43, 16,44, 16,94, 17,33, 17,90, 18,58, 19,10, 20,09, 20,41, 20,80, 21,28, 22,66, 23,62, 24,33, 25,55, 25,65, 26,42, 26,89, 27,00, 27,78, 28,83, 29,86, 31,22, 31,77, 32,67, 33,90, 34,28, 35,04, 35,44, 36,24, 36,57, 37,59, 38,00 или $38,76^\circ 2\theta$, как изображено на фиг. 30. В конкретном варианте форма G имеет один, два, три, четыре, пять, шесть, семь или восемь характеристических пиков порошковой рентгеновской дифракции приблизительно на 9,51, 10,34, 16,94, 17,33, 17,90, 21,28, 28,83 или $31,22^\circ 2\theta$. В другом варианте форма G имеет один, два, три или четыре характеристических пиков порошковой рентгеновской дифракции приблизительно на 9,51, 10,34, 17,90 или $21,28^\circ 2\theta$. В другом варианте форма G имеет один, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать, пятнадцать, шестнадцать, семнадцать, восемнадцать, девятнадцать, двадцать, двадцать один, двадцать два, двадцать три, двадцать четыре, двадцать пять, двадцать шесть, двадцать семь, двадцать восемь, двадцать девять, тридцать, тридцать один, тридцать два, тридцать три, тридцать четыре, тридцать пять, тридцать шесть, тридцать семь или тридцать восемь характеристических пиков порошковой рентгеновской дифракции, как показано в табл. 14.

В одном варианте представлена кристаллическая форма соединения I имеющая термограмму ТГА, практически соответствующую типовой термограмме ТГА, изображенной на фиг. 31. В определенных вариантах кристаллическая форма имеет термограмму ТГА, содержащую потерю общей массы приблизительно 11,9% от общей массы образца между от приблизительно 75 до приблизительно 175°C при нагревании от приблизительно 25 до приблизительно 300°C . Таким образом, в определенных вариантах, кристаллическая форма теряет около 11,9% от своей общей массы при нагревании от около температуры окружающей среды до около 300°C . В определенных вариантах кристаллическая форма содержит 0,5 мол.экв. растворителя в кристаллической решетке, соответствующие приблизительно 0,5 моль EtOAc на 1 моль соединения I. Теоретическое содержание EtOAc в полусольвате в EtOAc соединения I составляет 12,1 мас.%, что соответствует наблюдаемой по ТГА потере массы. В определенных вариантах кристаллической формой является полусольват EtOAc соединения I. В одном варианте представлена кристаллическая форма соединения I, имеющая термограмму ДСК, изображенную на фиг. 32, содержащую эндотермическое событие максимально при около 116°C при нагревании от приблизительно 25 до приблизительно 300°C .

В одном варианте представлена кристаллическая форма соединения I, имеющая термограмму ДСК, изображенную на фиг. 32, содержащую эндотермическое событие с температурой наступления около 223°C при нагревании от приблизительно 25 до приблизительно 300°C .

В одном варианте представлена форма G имеющая спектр ^1H ЯМР, практически такой, как изображен на фиг. 33. В одном варианте ^1H ЯМР спектр формы G оказывает, что форма G содержит около 0,5 мол.экв. EtOAc. В определенных вариантах формой G является полусольват в EtOAc соединения I.

В еще одном варианте форма G является практически чистой. В определенных вариантах практически чистая форма G практически не содержит другие твердые формы, например аморфное твердое вещество. В определенных вариантах чистота практически чистой формы G составляет не менее чем около 95, не менее чем около 96, не менее чем около 97, не менее чем около 98, не менее чем около 98,5, не менее чем около 99, не менее чем около 99,5 или не менее чем около 99,8%.

Форма H.

В определенных вариантах представлена форма H.

В одном варианте формой H является твердая форма соединения I. В другом варианте форма H является кристаллической. В одном варианте форма H является сольватированной формой соединения I. В одном варианте формой H является сольватированная в ДМСО форма соединения I. В одном варианте формой H является полусольватированная в ДМСО форма соединения I.

В определенных вариантах представленную здесь форму H получают в экспериментах с равновесием, экспериментах с выпариванием, экспериментах с перекристаллизацией при охлаждении и эксперименте с перекристаллизацией в антирастворителе. В определенных вариантах форма H получают из определенной системы растворителей, включающей ДМСО.

В определенных вариантах представлены способы получения формы H, включающие стадии 1) смешивания 2-хлор-4-((1R,3R,4R)-3-гидрокси-4-метилциклогексиламино)пиримидин-5-карбоксамида с трет-бутиламином и ДМСО; 2) нагревания до определенной температуры (например, от около 55°C до около 80°C , например около 68°C) в течение определенного периода времени (например, от около 40 до около 80 ч, например около 60 ч); 3) охлаждения до температуры окружающей среды; 4) добавления воды и 5) сбора твердых веществ и, необязательно, сушки. В одном варианте температура составляет от около 55°C до около 80°C , например около 68°C . В одном варианте период времени составляет от около 40 до около 80 ч, например около 60 ч. В другом варианте воду добавляют в течение от около 1 до около 4 ч, например около 2 ч.

В определенных вариантах представленная здесь твердая форма, например форма H, является практически кристаллической, как показывают измерения порошковой рентгеновской дифракцией. В одном

варианте форма Н имеет порошковую рентгенограмму такую, как представлена на фиг. 34. В одном варианте форма Н имеет один или более характеристических пиков порошковой рентгеновской дифракции приблизительно на 8,69, 9,74, 10,23, 12,17, 14,64, 15,38, 16,33, 17,22, 18,04, 18,55, 20,10, 20,62, 21,76, 23,10, 24,18, 25,65, 26,18, 26,78, 27,27, 27,83, 28,43, 29,50, 30,00, 30,54, 31,03, 32,07, 32,65, 33,41, 33,74, 34,86, 35,25, 35,77, 36,22, 36,62, 37,08, 37,59 или $38,78^\circ 2\theta$, как изображено на фиг. 34. В конкретном варианте форма Н имеет один, два, три, четыре, пять, шесть, семь или восемь характеристических пиков порошковой рентгеновской дифракции приблизительно на 9,74, 10,23, 14,64, 17,22, 18,04, 18,55, 21,76 или $24,18^\circ 2\theta$. В другом варианте форма Н имеет один, два, три или четыре характеристических пиков порошковой рентгеновской дифракции приблизительно на 9,74, 17,22, 18,04 или $21,76^\circ 2\theta$. В другом варианте форма Н имеет один, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать, пятнадцать, шестнадцать, семнадцать, восемнадцать, девятнадцать, двадцать, двадцать один, двадцать два, двадцать три, двадцать четыре, двадцать пять, двадцать шесть, двадцать семь, двадцать восемь, двадцать девять, тридцать, тридцать один, тридцать два, тридцать три, тридцать четыре, тридцать пять, тридцать шесть или тридцать семь характеристических пиков порошковой рентгеновской дифракции, как показано в табл. 15.

В одном варианте представлена кристаллическая форма соединения I, имеющая термограмму ТГА, практически соответствующую типовой термограмме ТГА, изображенной на фиг. 35. В определенных вариантах кристаллическая форма имеет термограмму ТГА, содержащую потерю общей массы приблизительно 11,2% от общей массы образца между от приблизительно 75 до приблизительно 175°C при нагревании от приблизительно 25 до приблизительно 300°C . Таким образом, в определенных вариантах, кристаллическая форма теряет около 11,2% от своей общей массы при нагревании от около температуры окружающей среды до около 300°C . В определенных вариантах кристаллическая форма содержит 0,5 мол.экв. растворителя в кристаллической решетке, соответствующие приблизительно 0,5 моль ДМСО на 1 моль соединения I. Теоретическое содержание ДМСО в полусольвате в ДМСО соединения I составляет 10,8 мас.%, что соответствует наблюдаемой по ТГА потере массы. В определенных вариантах кристаллической формой является полусольват в ДМСО соединения I.

В одном варианте представлена кристаллическая форма соединения I имеющая термограмму ДСК, изображенную на фиг. 36, содержащую эндотермическое событие максимально при около 160°C при нагревании от приблизительно 25 до приблизительно 300°C .

В одном варианте представлена кристаллическая форма соединения I имеющая термограмму ДСК, изображенную на фиг. 36, содержащую эндотермическое событие с температурой наступления около 222°C при нагревании от приблизительно 25 до приблизительно 300°C .

В еще одном варианте форма Н является практически чистой. В определенных вариантах практически чистая форма Н практически не содержит другие твердые формы, например аморфное твердое вещество. В определенных вариантах чистота практически чистой формы Н составляет не менее чем около 95, не менее чем около 96, не менее чем около 97, не менее чем около 98, не менее чем около 98,5, не менее чем около 99, не менее чем около 99,5 или не менее чем около 99,8%.

Форма I.

В определенных вариантах представлена форма I.

В одном варианте формой I является твердая форма соединения I. В другом варианте форма I является кристаллической. В одном варианте форма I является сольватированной формой соединения I. В одном варианте формой I является сольватированная в сульфолане форма соединения I. В одном варианте формой I является сольватированная в 0,75 моль сульфолана форма соединения I.

В определенных вариантах представленную здесь форму I получают в экспериментах с перекристаллизацией при охлаждении и эксперименте с перекристаллизацией в антирастворителе. В определенных вариантах форму I получают из определенной системы растворителей, включающей сульфолан и воду. В определенных вариантах форму I получают из смеси растворителей сульфолан и вода (например, около 1:1).

В определенных вариантах представленная здесь твердая форма, например форма I, является практически кристаллической, как показывают, измерения порошковой рентгеновской дифракцией. В одном варианте форма I имеет порошковую рентгенограмму такую, как представлена на фиг. 38. В одном варианте форма I имеет один или более характеристических пиков порошковой рентгеновской дифракции приблизительно на 7,94, 10,50, 10,80, 11,86, 13,54, 13,92, 14,79, 16,00, 17,26, 18,27, 18,82, 19,48, 19,78, 20,65, 21,31, 21,78, 22,83, 23,53, 24,12, 24,75, 25,66, 26,29, 27,71, 28,18, 28,73, 29,17, 30,01, 30,52, 31,18, 31,60, 31,85, 32,36, 32,93, 33,59, 34,20, 34,76, 35,42, 36,56 или $37,67^\circ 2\theta$, как показано на фиг. 38. В конкретном варианте форма I имеет один, два, три, четыре, пять, шесть, семь или восемь характеристических пиков порошковой рентгеновской дифракции приблизительно на 7,94, 10,50, 11,86, 16,00, 17,26, 18,27, 20,65 или $24,12^\circ 2\theta$. В другом варианте форма I имеет один, два, три или четыре характеристических пиков порошковой рентгеновской дифракции приблизительно на 7,94, 16,00, 18,27 или $20,65^\circ 2\theta$. В другом варианте форма I имеет один, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать, пятнадцать, шестнадцать, семнадцать, восемнадцать, де-

вятнадцать, двадцать, двадцать один, двадцать два, двадцать три, двадцать четыре, двадцать пять, двадцать шесть, двадцать семь, двадцать восемь, двадцать девять, тридцать, тридцать один, тридцать два, тридцать три, тридцать четыре, тридцать пять, тридцать шесть, тридцать семь, тридцать восемь или тридцать девять характеристических пиков порошковой рентгеновской дифракции, как показано в табл. 16.

В одном варианте представлена кристаллическая форма соединения 1, имеющая термограмму ДСК, изображенную на фиг. 39, содержащую эндотермическое событие максимально при около 118°C при нагревании от приблизительно 25 до приблизительно 300°C.

В одном варианте представлена кристаллическая форма соединения 1, имеющая термограмму ДСК, изображенную на фиг. 39, содержащую эндотермическое событие с температурой наступления около 213°C при нагревании от приблизительно 25 до приблизительно 300°C.

В еще одном варианте форма I является практически чистой. В определенных вариантах практически чистая форма I практически не содержит другие твердые формы, например аморфное твердое вещество. В определенных вариантах чистота практически чистой формы I составляет не менее чем около 95, не менее чем около 96, не менее чем около 97, не менее чем около 98, не менее чем около 98,5, не менее чем около 99, не менее чем около 99,5 или не менее чем около 99,8%.

Аморфное твердое вещество.

В определенных вариантах представлено аморфное твердое вещество соединения 1.

В определенных вариантах представленное здесь аморфное твердое вещество получают тепловой обработкой формы А. В определенных вариантах процесс тепловой обработки включает: (1) уравнивание температуры формы А до определенной температуры (например, около 25°C); (2) нагревание до первой температуры (например, около 235°C) с первой скоростью (например, около 10°C в 1 мин); (3) изотермическое выдерживание в течение первого периода времени (например, около 2 мин); (4) охлаждение до второй температуры (например, около -10°C) со второй скоростью (например, около 30°C в 1 мин); (5) модулирование температуры с третьей скоростью (например, около 0,64°C каждые 40 с); (6) изотермическое выдерживание в течение второго периода времени (например, около 5 мин); (7) нагревание до третьей температуры (например, около 213°C) с четвертой скоростью (например, около 3°C в 1 мин) и (8) сбор полученного твердого вещества.

В одном варианте аморфное твердое вещество имеет спектр порошковой рентгеновской дифракции, практически такой, как показан на фиг. 41.

В одном варианте представлено аморфное твердое вещество соединения 1, имеющее термограмму ДСК, изображенную на фиг. 42, содержащую температуру стеклования 106,6°C при нагревании от приблизительно 25 до приблизительно 300°C.

В еще одном варианте аморфное твердое вещество соединения 1 является практически чистым. В определенных вариантах практически чистое аморфное твердое вещество соединения 1 практически не содержит другие твердые формы, например формы А, В, С, D, E, F, G, H и I. В определенных вариантах чистота практически чистого аморфного твердого вещества составляет не менее чем около 95, не менее чем около 96, не менее чем около 97, не менее чем около 98, не менее чем около 98,5, не менее чем около 99, не менее чем около 99,5 или не менее чем около 99,8%.

Способы применения.

Твердые формы соединения 1 применяют в качестве фармацевтических средств для лечения, профилактики или улучшения состояний у животных или человека. Далее, твердые формы соединения 1 активны против протеинкиназ, в частности JNK1 и/или JNK2. Следовательно, здесь представлено множество областей применения соединения 1, включая лечение или профилактику заболеваний, представленных ниже. Представленные здесь способы включают введение эффективного количества одной или более твердых форм соединения 1 пациенту, нуждающемуся в таковом.

В одном аспекте представлены способы ингибирования киназы в клетке, экспрессирующей такую киназу, включающие контакт указанной клетки с эффективным количеством твердой формы соединения 1. В одном варианте киназой является JNK1, JNK2 или их мутанты или изоформы или их сочетание. Например, твердой формой соединения А являются формы А, В, С, D, E, F, G, H, I, аморфное твердое вещество или их смесь. В другом аспекте представлены твердые формы соединения 1 для применения в таких способах ингибирования киназы в клетках, экспрессирующих такую киназу.

В другом аспекте представлены способы лечения или профилактики одного или более расстройств, выбранных из интерстициального фиброза легких, системного склероза, склеродермы, хронической нефропатии аллогraftа, медиированного антителом отторжения или волчанки, включающие введение пациенту, нуждающемуся в таковом, эффективного количества твердой формы соединения 1. В некоторых вариантах волчанкой является красная волчанка (такая как дискоидная красная волчанка или кожная красная волчанка) или системная волчанка. В другом аспекте представлены твердые формы соединения 1 для применения в таких способах для лечения или профилактики одного или более расстройств, выбранных из интерстициального фиброза легких, системного склероза, склеродермы, хронической нефропатии аллогraftа, медиированного антителом отторжения или волчанки.

В другом аспекте представлены способы лечения или профилактики фиброзных расстройств печени, таких как не алкогольный стеатогепатит, стеатоз (т.е. жирная печень), цирроз, первичный склерози-

рующий холангит, первичный билиарный цирроз, гепатит, печеночно-клеточная карцинома или фиброз печени, совпадающий с хроническим или периодическим потреблением алкоголя (алкогольный гепатит), с инфекцией (например, вирусной инфекцией, такой как ВИЧ), с трансплантацией печени или с повреждением печени, вызванным приемом лекарственных средств (например, ацетаминофеновой токсичностью, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таковом, эффективного количества твердой формы соединения 1. В некоторых таких аспектах, представлены способы лечения или профилактики диабета или метаболического синдрома, приводящих к фиброзным расстройствам печени, таким как неалкогольный стеатогепатит, стеатоз (т.е. жирная печень), цирроз, первичный склерозирующий холангит, первичный билиарный цирроз и гепатит, включающие введение пациенту, нуждающемуся в таковом, эффективного количества твердой формы соединения 1. В другом аспекте представлены твердые формы соединения 1 для применения в таких способах.

В другом аспекте представлены способы лечения или профилактики состояний, лечимых или предотвращаемых ингибированием JNK1 и/или JNK2, где способ включает введение пациенту, нуждающемуся в таковом, эффективного количества твердой формы соединения 1. Примеры таких состояний включают ревматоидный артрит; ревматоидный спондилит; остеоартроз; астму, бронхит; аллергический ринит; хроническое обструктивное заболевание легких; кистозный фиброз; воспалительное заболевание кишечника; синдром раздраженного кишечника; слизистый колит; язвенный колит; болезнь Крона; болезнь Хантингтона; гепатит; панкреатит; нефрит; рассеянный склероз; красную волчанку; диабет II типа; ожирение; атеросклероз; рестеноз после пластической операции на сосудах; гипертрофию левого желудочка; инфаркт миокарда; инсульт; ишемические повреждения сердца, легких, кишечника, почек, печени, поджелудочной железы, селезенки и головного мозга; острое или хроническое отторжение трансплантата; сохранение органа для трансплантации; отторжение органа или потерю конечности (например, в том числе, но не ограничиваясь этим, ишемически-реперфузионное повреждение, травму, тяжелые телесные повреждения, автомобильную аварию, раздавленную рану или отторжение трансплантата); реакцию трансплантат против хозяина; эндотоксический шок; полиорганную недостаточность; псориаз; ожог от воздействия огня, химических веществ или радиации; экзему; дерматит; пересадку кожи; ишемию; ишемические состояния, связанные с хирургическим вмешательством или травматическим повреждением (например, автомобильная авария, огнестрельное ранение или раздавленные конечности); эпилепсию; болезнь Альцгеймера; болезнь Паркинсона; иммунную реакцию на бактериальную или вирусную инфекцию; кахексию; ангиогенные и пролиферативные заболевания; солидную опухоль; и рак различных тканей, такой как рак толстой кишки, прямой кишки, предстательной железы, печени, легких, бронхов, поджелудочной железы, головного мозга, головы, шеи, желудка, кожи, почки, шейки матки, кровь, гортани, пищевода, полости рта, глотки, мочевого пузыря, яичников или матки. В другом аспекте представлены твердые формы соединения 1 для применения в таких способах. В общем, все соединения в соответствии с данным изобретением предназначены для применения в способе лечения всех описанных заболеваний.

Фармацевтические композиции и способы введения Твердые формы соединения 1 могут вводиться пациенту перорально, местно или парентерально в удобной форме или препарате, таком как капсулы, микрокапсулы, таблетки, гранулы, порошок, пастилки, пилюли, суппозитории, инъекции, суспензии, сиропы, пластыри, кремы, лосьоны, мази, гели, спреи, растворы и эмульсии. Подходящие композиции могут быть получены обычными способами с применением обычных органических или неорганических добавок, таких как наполнители (например, сахароза, крахмал, маннит, сорбит, лактоза, глюкоза, целлюлоза, тальк, фосфат кальция или карбонат кальция), связующий агент (например, целлюлоза, метилцеллюлоза, гидроксиметилцеллюлоза, полипропилипирролидон, поливинилпирролидон, желатин, арабийская камедь, полиэтиленгликоль, сахароза или крахмал), разрыхлитель (например, крахмал, карбоксиметилцеллюлоза, гидроксипропиловый крахмал, низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза, бикарбонат натрия, фосфат кальция или цитрат кальция), смазывающий агент (например, стеарат магния, легкая безводная кремниевая кислота, тальк или лаурилсульфат натрия), вкусовая добавка (например, лимонная кислота, ментол, глицин или апельсиновый порошок), консервант (например, бензоат натрия, бисульфит натрия, метилпарабен или пропилпарабен), стабилизатор (например, лимонная кислота, цитрат натрия или уксусная кислота), суспендирующий агент (например, метилцеллюлоза, поливинилпирроликлон или стеарат алюминия), диспергирующий агент (например, гидроксипропилметилцеллюлоза), разбавитель (например, вода) и воск для основы (например, масло какао, белый вазелин или полиэтиленгликоль). Эффективное количество твердых форм соединения 1 в фармацевтической композиции может быть на таком уровне, чтобы оказывать желаемое действие; например, от около 0,005 мг/кг массы тела пациента до около 10 мг/кг массы тела пациента в стандартной лекарственной форме для перорального и парентерального введения.

Доза твердой формы соединения 1, вводимая пациенту, может очень широко варьироваться и находится в компетенции практикующего врача. В общем, твердые формы соединения 1 могут вводиться от одного до четырех раз в сутки в дозе от около 0,005 до около 10 мг/кг массы тела пациента, но указанные выше дозировки могут соответствующим образом варьироваться в зависимости от возраста, массы тела и медицинского состояния пациента и типа введения. В одном варианте доза составляет от около 0,01 до

около 5 мг/кг массы тела пациента, от около 0,05 до около 1 мг/кг массы тела пациента, от около 0,1 до около 0,75 мг/кг массы тела пациента или от около 0,25 до около 0,5 мг/кг массы тела пациента. В одном варианте в сутки дают одну дозу. В любом представленном случае, вводимое количество твердой формы соединения 1 зависит от таких факторов, как растворимость активного компонента, применяемая композиция и способ введения. В одном варианте применение местной концентрации обеспечивает внутриклеточные воздействия или концентрации около 0,01-10 мкМ.

В другом варианте представлены способы лечения или профилактики заболевания или расстройства, включающие введение от около 0,375 до около 750 мг/сутки, от около 0,75 до около 375 мг/сутки, от около 3,75 до около 75 мг/сутки, от около 7,5 до около 55 мг/сутки или от около 18 до около 37 мг/сутки твердой формы соединения 1 пациенту, нуждающемуся в таковом.

В другом варианте представлены способы лечения или профилактики заболевания или расстройства, включающие введение от около 1 до около 1200 мг/сутки, от около 10 до около 1200 мг/сутки, от около 100 до около 1200 мг/сутки, от около 400 до около 1200 мг/сутки, от около 600 до около 1200 мг/сутки, от около 400 до около 800 мг/сутки, от около 60 до около 720 мг/сутки, от около 240 до около 720 мг/сутки или от около 600 до около 800 мг/сутки твердой формы соединения 1 пациенту, нуждающемуся в таковом. В конкретном варианте описанные здесь способы включают введение 400, 600 или 800 мг/сутки твердой формы соединения 1 пациенту, нуждающемуся в таковом.

В другом варианте представлены способы лечения или профилактики заболевания или расстройства, включающие введение от около 10 до около 720 мг/сутки, от около 10 до около 480 мг/сутки, от около 60 до около 720 мг/сутки или от около 240 до около 720 мг/сутки твердой формы соединения 1 пациенту, нуждающемуся в таковом.

В другом варианте представлены стандартные лекарственные формы, которые содержат от около 10 и 100 мг, от около 1 до 200 мг, от около 35 до около 1400 мг, от около 125 до около 1000 мг, от около 250 до около 1000 мг или от около 500 до около 1000 мг твердой формы соединения 1.

В конкретном варианте представлены стандартные лекарственные формы, содержащие около 100 или 400 мг твердой формы соединения 1.

В другом варианте представлены стандартные лекарственные формы, которые содержат около 1, 5, 10, 15, 20, 30, 35, 50, 60, 70, 100, 120, 125, 140, 175, 200, 240, 250, 280, 350, 480, 500, 560, 700, 720, 750, 1000 или 1400 мг твердой формы соединения 1.

В другом варианте представлены стандартные лекарственные формы, которые содержат около 10, 30 или 100 мг твердой формы соединения 1.

Твердая форма соединения 1 может вводиться один, два, три, четыре или более раз в сутки. В конкретном варианте дозы 600 мг или менее вводят один раз в сутки и дозы более 600 мг вводят два раза в сутки в количестве, равном половине общей суточной дозы. В одном варианте твердая форма соединения 1 может вводиться один раз в сутки в течение 14 дней.

Твердая форма соединения 1 может вводиться перорально по причине удобства. В одном варианте при пероральном введении твердую форму соединения 1 вводят с пищей и водой. В другом варианте твердую форму соединения 1 диспергируют в воде или соке (например, яблочном соке или апельсиновом соке) и вводят перорально в виде суспензии.

Твердая форма соединения 1 также может вводиться чрезкожно, внутримышечно, внутривенно, внутривенно, подкожно, интраназально, эпидурально, подъязычно, интрацеребрально, интравагинально, трансдермально, ректально, через слизистую, ингаляцией или местно в уши, нос, глаза или на кожу. Способ введения остается на усмотрение лечащего врача и может зависеть, частично, от места медицинского состояния.

В одном варианте представлены капсулы, содержащие твердую форму соединения 1 без дополнительного носителя, наполнителя или носителя.

В другом варианте представлены композиции, содержащие эффективное количество твердой формы соединения 1 и фармацевтически приемлемого носителя или наполнителя, где фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель может содержать наполнитель, разбавитель или их смесь. В одном варианте композицией является фармацевтическая композиция.

Композиции могут быть в виде таблеток, жевательных таблеток, капсул, растворов, парентеральных растворов, пастилок, суппозиториев и суспензий и подобных. Композиции могут быть составлены так, чтобы содержать суточную дозу или удобную часть суточной дозы, в стандартной лекарственной форме, которая может представлять отдельную таблетку или капсулу или удобный объем жидкости. В одном варианте растворы получают из водорастворимых солей, таких как гидрохлорид. В общем, все композиции получают способами, известными в области фармацевтики. Капсулы могут быть получены смешиванием твердой формы соединения 1 с подходящим носителем или разбавителем и заполнением подходящим количеством смеси капсулы. Обычные носители и разбавители включают, но не ограничены ими, инертные порошковые вещества, такие как крахмал многих различных видов, порошковая целлюлоза, особенно кристаллическая и микрокристаллическая целлюлоза, сахара, такие как фруктоза, маннит и сахароза, мука из различных злаков и подобные съедобные порошки.

Таблетки могут быть получены прямым прессованием, влажным гранулированием или сухим гра-

нулированием. Их композиция обычно включает разбавители, связующие агенты, смазывающие агенты и разрыхлители, а также соединение. Типовые разбавители включают, например, различные типы крахмала, лактозу, маннит, каолин, фосфат или сульфат кальция, неорганические соли, такие как хлорид натрия и порошковый сахар. Также применяют порошковые производные целлюлозы. Типовые связующие агенты для таблеток включают вещества, такие как крахмал, желатин и сахара, такие как лактоза, фруктоза, глюкоза и подобные. Также применяют натуральные и синтетические камеди, включая аравийскую камедь, альгинаты, метилцеллюлозу, поливинилпирролидин и подобные. Полиэтиленгликоль, этилцеллюлоза и воски также могут служить в качестве связующих агентов.

Смазывающий агент может быть необходим в композиции для таблеток для того, чтобы предотвратить слипание таблетки и штампов в красителе. Смазывающий агент может быть выбран из таких скользящих твердых веществ, как тальк, стеарат магния и кальция, стеариновая кислота и гидрированные растительные масла. Разрыхлители для таблеток включают вещества, которые разбухают при увлажнении, разрушают таблетку и высвобождают соединение. Они включают крахмалы, глины, целлюлозы, альгинаты и камеди. Более конкретно, может применяться кукурузный и картофельный крахмал, метилцеллюлоза, агар, бентонит, древесная целлюлоза, порошковые натуральные губки, катионообменные смолы, альгиновая кислота, гуаровая камедь, цитрусовая пульпа и карбоксиметилцеллюлоза, например, а также лаурилсульфат натрия. Таблетки могут быть покрыты сахаром в качестве вкусовой добавки и герметиком или пленкообразующими защитными агентами для модификации свойств растворения таблетки. Композиции также могут быть составлены в виде жевательных таблеток, например, с применением таких веществ, как манит в композиции.

Если желательно вводить твердую форму соединения I в виде суппозитория, могут применяться типовые основы. Масло какао является традиционной основой для суппозитория, которая может быть модифицирована добавлением восков для незначительного повышения температуры плавления. Широко применяются смешиваемые с водой основы для суппозитория, включающие, в частности, полиэтиленгликоли с различной молекулярной массой.

В определенных вариантах представленные здесь фармацевтические композиции включают форму A, включая практически чистую форму A.

В определенных вариантах представленные здесь фармацевтические композиции включают форму B, включая практически чистую форму B.

В определенных вариантах представленные здесь фармацевтические композиции включают форму C, включая практически чистую форму C.

В определенных вариантах представленные здесь фармацевтические композиции включают форму D, включая практически чистую форму D.

В определенных вариантах представленные здесь фармацевтические композиции включают форму E, включая практически чистую форму E.

В определенных вариантах представленные здесь фармацевтические композиции включают форму F, включая практически чистую форму F.

В определенных вариантах представленные здесь фармацевтические композиции включают форму G, включая практически чистую форму G.

В определенных вариантах представленные здесь фармацевтические композиции включают форму H, включая практически чистую форму H.

В определенных вариантах представленные здесь фармацевтические композиции включают форму I, включая практически чистую форму I.

В определенных вариантах представленные здесь фармацевтические композиции включают аморфное твердое вещество, включая практически чистое аморфное твердое вещество.

В определенных вариантах представленные здесь фармацевтические композиции включают смесь одной или более твердых форм соединения I, включая формы A, B, C, D, E, F, G, H, форму I и аморфное твердое вещество, где возможно любое возможное сочетание твердых форм соединения I.

Примеры

Следующие примеры представлены для иллюстрации, не ограничения. В описании примеров применяются следующие аббревиатуры:

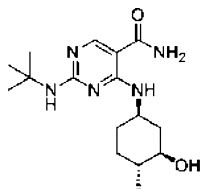
АЦН:	ацетонитрил
Ам:	аморфное
AmPhos:	п-диметиламинофенилдибутилфосфин
АФИ:	активный фармацевтический ингредиент
Вос:	трет-бутоксикарбонил
н-BuOH:	н-бутанол
дба:	дибензилиденацетон
ДБУ:	1,8-диазабицикло [5.4.0]ундец-7-ен
ДХМ:	дихлорметан
ДИПЭА:	<i>N, N</i> -диизопропилэтиламин
ДМАц:	<i>N, N</i> -диметилацетамид
ДМФ:	<i>N, N</i> -диметилформамид
ДМСО:	диметилсульфоксид
ДСК:	дифференциальная сканирующая калориметрия
ДСП:	динамическая сорбция паров
ЭДТА:	тетраацетат этилендиамина
ИЭР:	ионизация электрораспылением
EtOAc:	этилацетат
EtOH:	этанол
FTIR:	инфракрасная спектроскопия на основе преобразования Фурье
ВЭЖХ:	высокоэффективная жидкостная хроматография
ІРА:	2-пропанол
ИПАц:	изоропилацетат

ЖХМС:	жидкостная хроматография с масс
	спектроскопией
МЭК:	метилэтилкетон
MeOH:	метанол
2-МеТГФ:	2-метилтетрагидрофуран
т.пл.:	температура плавления
МС:	масс спектрометрия
МТВЭ:	трет-бутилметиловый эфир
NBS:	N-бромсукцинимид
NMP:	N-метил-2-пирролидон
ЯМР:	ядерный магнитный резонанс
ОВ:	относительная влажность
КТ:	комнатная температура
Rx	перекристаллизация
P:	растворитель
ОДТА:	одинарный дифференциальный термический анализ
ИМ:	исходный материал
S-SegPhos	(S)-(-)-5,5-бис(дифенилфосфино)-4,4-би-1,3-бензодиоксол
ТА:	термический анализ
Tf:	трифлат или трифторметансульфонил
ТФК:	трифторуксусная кислота
ТФЭ:	2,2,2-трифторэтанол
ТГА:	термогравиметрический анализ
ТГФ-МС/ТГ-MS:	термогравиметрический анализ в сочетании с масс спектроскопией
ТГФ:	тетрагидрофуран
ТСХ:	тонкослойная хроматография
ПРД:	порошковая рентгеновская дифракция

Примеры синтеза.

Далее представлены не ограничивающие примеры синтеза, в которых показаны способы получения соединения ACD/NAME (Advanced Chemistry Development, Inc., Ontario, Canada) применяют для создания наименований для химических структур и Chemdraw (Cambridgesoft, Perkin Elmer, Waltham, MA) для изображения химических структур.

Пример 1. 2-(трет-Бутиламино)-4-[[[(1R,3R,4R)-3-гидрокси-4-метилциклогексил]амино]пиримидин-5-карбоксамид



2-Хлор-4-[[[(1R,3R,4R)-3-гидрокси-4-метилциклогексил]амино]пиримидин-5-карбоксамид.

В реактор добавляют гидрохлорид (1R,2R,5R)-5-амино-2-метилциклогексанола (16,0 кг), 2,4-дихлорпиримидин-5-карбоксамид (19,0 кг), K₂CO₃ (14,9 кг) и ТГФ (160 л) при 25°C. Партию охлаждают до 0°C и добавляют воду (160 л). Партию перемешивают в течение еще 1 ч при 0°C, нагревают до 25°C и выдерживают в течение 16 ч. Добавляют воду (288 л) к партии, сохраняя температуру 25°C, и партию охлаждают до 15°C и перемешивают в течение еще 4 ч. Партию фильтруют, дважды промывают водой (2×80 л) и сушат в вакуумной печи при 40°C с выпуском азота в течение 24 ч с получением 2-хлор-4-[[[(1R,3R,4R)-3-гидрокси-4-метилциклогексил]амино]пиримидин-5-карбоксамид]а в виде белого порошка (23,3 кг, 86% выход). ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 0,93 (д, J=5,7 Гц, 3H), 0,97-1,29 (м, 4H), 1,63-1,68 (м, 1H), 1,75-1,88 (м, 1H), 2,09-2,13 (м, 1H), 3,00-3,08 (м, 1H), 3,80-3,95 (м, 1H), 4,65 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,69 (шс, 1H), 8,20 (шс, 1H), 8,53 (с, 1H), 9,22 (д, J=7,5 Гц, 1H).

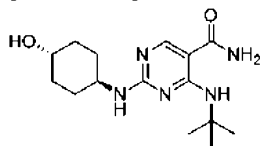
2-(трет-Бутиламино)-4-{{(1R,3R,4R)-3-гидрокси-4-метилциклогексил}амино}пиримидин-5-карбоксамид (соединение 1).

В реактор загружают 2-хлор-4-{{(1R,3R,4R)-3-гидрокси-4-метилциклогексил}амино}пиримидин-5-карбоксамид (41 кг), т-бутиламин (105,3 кг) и ДМСО (205 л). Партию нагревают до 68°C под давлением азота 10 ф/д², выдерживают в течение 80 ч и охлаждают до 25°C. Партию фильтруют через 0,45 мкм встроенный фильтр во второй реактор. Партию нагревают до 60°C и воду (205 л) загружают через 0,45 мкм встроенный фильтр. Партию засевают микронизированным соединением 1 (820 г), перемешивают при 60°C в течение более 1 ч и воду (615 л) загружают в партию через 0,45 мкм встроенный фильтр в течение 3 ч при 60°C. Партию перемешивают в течение 1 ч при 60°C, охлаждают до 25°C в течение более 6 ч, фильтруют и промывают водой (410 мл), затем фильтруют через 0,45 мкм встроенный фильтр. Твердые вещества сушат в вакуумной печи при 40°C с выпуском азота в течение более 72 ч с получением 2-(трет-бутиламино)-4-{{(1R,3R,4R)-3-гидрокси-4-метилциклогексил}амино}пиримидин-5-карбоксамид в виде формы А и белого твердого вещества (43,5 кг, 94% выход). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 0,95 (д, J=6,2 Гц, 3H), 0,97-1,28 (м, 4H), 1,37 (с, 9H), 1,60-1,75 (м, 1H), 1,83-2,00 (м, 1H), 2,06-2,26 (м, 1H), 2,86-3,07 (м, 1H), 3,74-4,01 (м, 1H), 4,59 (д, J= 5,7 Гц, 1H), 6,65 (шс, 1H), 7,03 (шс, 1H), 7,57 (шс, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,93 (шс, 1H).

Перекристаллизация 2-(трет-бутиламино)-4-{{(1R,3R,4R)-3-гидрокси-4-метилциклогексил}амино}пиримидин-5-карбоксамид (соединение 1).

В реактор загружают 2-(трет-бутиламино)-4-{{(1R,3R,4R)-3-гидрокси-4-метилциклогексил}амино}пиримидин-5-карбоксамид (30 г), 2-пропанол (203 мл) и воду (67,5 мл). Партию нагревают до 35°C и фильтруют через 0,45-мкм встроенный фильтр при 35°C во второй реактор. Первый реактор и линию переноса промывают смесью 2-пропанола (33,75 мл) и воды (11,25 мл), затем фильтруют через 0,45-мкм фильтр. Партию нагревают до 70°C и воду (360 мл) загружают через 0,45-мкм встроенный фильтр в партию, сохраняя температуру партии 70°C. Партию охлаждают до 60°C, засевают суспензией соединения 1 (0,9 г) в фильтрованной смеси 2-пропанол:вода (9 мл; 1:9 об./об.) при 60°C. Партию перемешивают при 60°C в течение 30 мин, охлаждают до 0°C, перемешивают при 0°C в течение 14 ч, фильтруют и промывают смесью 2-пропанол:вода (60 мл; 1:9 об./об. 60 мл) через 0,45-мкм встроенный фильтр. Партию сушат в вакуумной печи при 40°C с выпуском азота в течение 72 ч с получением 2-(трет-бутиламино)-4-{{(1R,3R,4R)-3-гидрокси-4-метилциклогексил}амино}пиримидин-5-карбоксамид в виде формы А и белого твердого вещества (26 г, 85% выход). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 0,95 (д, J=6,2 Гц, 3H), 0,97-1,28 (м, 4H), 1,37 (с, 9H), 1,60-1,75 (м, 1H), 1,83-2,00 (м, 1H), 2,06-2,26 (м, 1H), 2,86-3,07 (м, 1H), 3,74-4,01 (м, 1H), 4,59 (д, J= 5,7 Гц, 1H), 6,65 (шс, 1H), 7,03 (шс, 1H), 7,57 (шс, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,93 (шс, 1H).

Пример 2. 4-(трет-Бутиламино)-2-((транс-4-гидроксициклогексил)амино)пиримидин-5-карбоксамид



4-(трет-Бутиламино)-2-хлорпиримидин-5-карбоксамид.

Смесь 2,4-дихлорпиримидин-5-карбоксамид (10,0 г), ДИПЭА (11 мл) в NMP (30 мл) перемешивают при 25°C. трет-Бутиламин (6,6 мл) добавляют к смеси и смесь перемешивают при 25°C в течение 16 ч. Воду (100 мл) добавляют к смеси при 25°C. Смесь перемешивают в течение 1 ч. Суспензию фильтруют, промывают водой (50 мл) и сушат в вакуумной печи при 40°C с выпуском азота в течение 24 ч с получением 4-(трет-бутиламино)-2-хлорпиримидин-5-карбоксамид в виде белого твердого вещества (8,7 г, 84%). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 9,41 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 1,42 (с, 9H).

4-(трет-Бутиламино)-2-((транс-4-гидроксициклогексил)амино)пиримидин-5-карбоксамид.

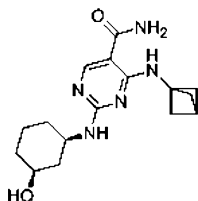
Смесь 4-(трет-бутиламино)-2-хлорпиримидин-5-карбоксамид (0,5 г), гидрохлорида транс-4-аминоциклогексанола (0,40 г), Na₂CO₃ (0,28 г) в NMP (3,5 мл) нагревают при 85°C и выдерживают в течение 6 ч. Смесь охлаждают до 35°C и добавляют воду (10 мл). Через 30 мин партию охлаждают до 25°C и выдерживают в течение 1 ч. Суспензию фильтруют, промывают водой (2,5 мл) и сушат в вакуумной печи при 40°C с выпуском азота в течение 24 ч с получением 4-(трет-бутиламино)-2-((транс-4-гидроксициклогексил)амино)пиримидин-5-карбоксамид в виде белого твердого вещества (0,6 г, 89%). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 9,17 (широкий с, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,01 (широкий с, 1H), 4,52 (д, J=4,5 Гц, 1H), 3,70-3,25 (м, 2H), 1,84 (м, 4H), 1,41 (с, 9H), 1,33-1,16 (м, 4H).

Перекристаллизация 4-(трет-бутиламино)-2-((транс-4-гидроксициклогексил)амино)пиримидин-5-карбоксамид.

Смесь 4-(трет-бутиламино)-2-((транс-4-гидроксициклогексил)амино)пиримидин-5-карбоксамид (0,2 г) в этаноле (1,0 мл) нагревают до 60°C и выдерживают в течение 30 мин. Добавляют воду (4 мл) в течение более 1 ч. Смесь охлаждают до 25°C в течение 1 ч и выдерживают в течение 1 ч. Суспензию фильтруют, промывают водой (4 мл) и сушат в вакуумной печи при 40°C с выпуском азота в течение 24 ч с получением 4-(трет-бутиламино)-2-((транс-4-гидроксициклогексил)амино)пиримидин-5-карбоксамид.

(0,18 г, 90% выход). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 9,17 (широкий с, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,01 (широкий с, 1H), 4,52 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 3,70-3,25 (м, 2H), 1,84 (м, 4H), 1,41 (с, 9H), 1,33-1,16 (м, 4H).

Пример 3. 4-(Бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-(((1R,3S)-3-гидроксициклогексил)амино)пиримидин-5-карбоксамид



4-(Бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-хлорпиримидин-5-карбоксамид.

Смесь 2,4-дихлорпиримидин-5-карбоксамида (2 г), гидрохлорида бицикло[1.1.1]пентан-1-амина (1,18 г), бикарбоната натрия (1,75 г) и NMP (10 мл) перемешивают при 25°C в течение 24 ч. Добавляют воду (10 мл), сохраняя температуру реакции менее чем 30°C, и смесь перемешивают при 25°C в течение 2 ч. Суспензию фильтруют и промывают NMP:водой (1:1 10 мл), затем водой (2×10 мл) и сушат в вакуумной печи при 40°C с выпуском азота с получением 4-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-хлорпиримидин-5-карбоксамида в виде белого твердого вещества (1,97 г, 83% выход). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 2,14 (с, 6H), 2,51-2,53 (м, 1H), 7,76 (шс, 1H), 8,23 (шс, 1H), 8,60 (с, 1H), 9,57 (с, 1H).

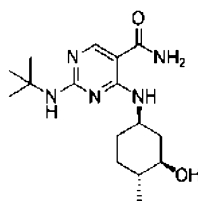
4-(Бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-(((1R,3S)-3-гидроксициклогексил)амино)пиримидин-5-карбоксамид.

Смесь 4-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-хлорпиримидин-5-карбоксамида (44 г), (1S,3R)-3-аминоциклогексанола (27,6 г), карбоната калия (38,2 г) и ДМСО (300 мл) нагревают при 85°C в течение 12 ч.

После охлаждения до комнатной температуры добавляют воду (2 л) и смесь ТГФ и EtOAc (1:1, 2 л). Водную фазу отделяют, и органический слой промывают насыщенным раствором соли (2 л).

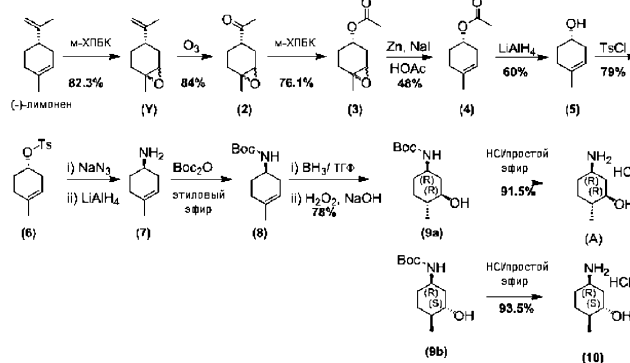
Органический слой концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде фиолетовой пены, которую растирают с горячим ацетонитрилом (1 л). После охлаждения до комнатной температуры твердое вещество фильтруют и промывают ацетонитрилом (200 мл). Твердые вещества сушат в вакуумной печи при 50°C с получением 4-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-2-(((1R,3S)-3-гидроксициклогексил)амино)пиримидин-5-карбоксамида в виде беловатого твердого вещества (4 г, 79% выход). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 0,91-1,31 (м, 4H), 1,60-1,89 (м, 3H), 2,01-2,20 (м, 7H), 3,34 (с, 1H), 3,37-3,52 (м, 1H), 3,58-3,85 (м, 1H), 4,65 (д, $J=4,3$ Гц, 1H), 6,90 (шс, 1H), 7,20 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,61 (шс, 1H), 8,37 (с, 1H), 9,23 (с, 0,14 H), 9,41 (с, 0,86 H).

Пример 4. 2-(трет-Бутиламино)-4-((1R,3R,4R)-3-гидрокси-4-метилциклогексиламино)пиримидин-5-карбоксамид



Смесь 2-хлор-4-((1R,3R,4R)-3-гидрокси-4-метилциклогексиламино)пиримидин-5-карбоксамида (4 г), трет-бутиламина (14 мл) и ДМСО (20 мл) нагревают до 68°C и выдерживают в течение 60 ч. После охлаждения до комнатной температуры, добавляют воду (20× об., 80 мл) в течение более 2 ч. Суспензию перемешивают в течение 2 ч, и неочищенный продукт собирают в виде полусольвата в ДМСО 2-(трет-бутиламино)-4-((1R,3R,4R)-3-гидрокси-4-метилциклогексиламино)пиримидин-5-карбоксамида (форма Н) фильтрованием с отсасыванием.

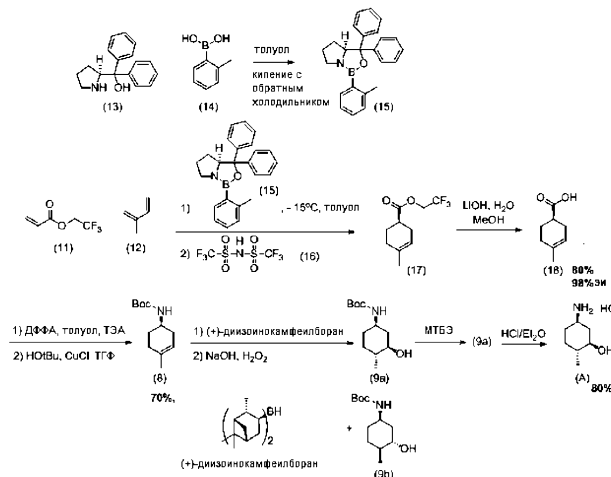
Пример 5. 1 путь синтеза (1R,2R,5R)-5-амино-2-метилциклогексанола и его HCl соли



Путь 1 применяют для получения (1R,2R,5R)-5-амино-2-метилциклогексанола и его HCl соли, начиная с лимонена. Эпоксидирование (-)-лимонена с м-ХПБК дает соединение (Y). Расщепление двойной связи в соединении (Y) с O_3 с последующим окислением Байера-Виллигера дает соединение (3). Эпоксид соединения (3) превращают обратно в алкен (4).

Восстановительный гидролиз ацетильной группы в соединении (4) дает спирт (5). Хиральный центр соединения (5) инвертируют последовательно тозилрованием, добавлением азида и восстановлением с получением соединения (7). Защита соединения (7) VOs_2O дает соединение (8). транс-Гидроксильную группу устанавливают гидроборированием/окислением соединения (8) с получением 1:1 смеси диастереомеров соединения (9a) и (9b). Диастереомеры разделяют хиральной СЖХ с получением соединения (9a). Снятие защиты с соединения (9a) кислотой, такой как HCl, дает HCl соль (1R,2R,5R)-5-амино-2-метилциклогексанола (A).

Пример 6. 2 путь синтеза (1R,2R,5R)-5-амино-2-метилциклогексанола и его HCl соли



Путь 2 применяют для получения (1R,2R,5R)-5-амино-2-метилциклогексанола и его HCl соли, начиная с изопрена. Путь 2 имеет общее промежуточное соединение (8) с путем 1. Асимметрическая реакция Дильса-Альдера изопрена (12) и сложного эфира (11) в присутствии катализаторов (15) и (16) дает соединение (17) с >98% э.и. Катализатор (15) получают взаимодействием соединения (13) и соединения (14). Гидролиз соединения (17) с основанием, таким как LiOH или NaOH, дает кислоту (18). Перегруппировка Курциуса соединения (18) с дифенилфосфорилазидом (ДФФА) с последующим добавлением т-бутанола дает соединение (8) с сохранением стереохимии. транс-Гидроксильную группу вводят гидроборированием/окислением соединения (8) с получением смеси диастереомеров соединения (9a) и (9b). Если в качестве гидроборирующего агента применяют (+)-диизонокамфеилборан, который получают из (-)-альфа-пинена и сульфида боранметила, получают соотношение 5-8:1 соединения 9a и 9b. Диастереомеры разделяют перекристаллизацией с МТБЭ с получением соединения 9a. Снятие защиты с соединения 9a с кислотой дает HCl соль (1R,2R,5R)-5-амино-2-метилциклогексанола (A). Энантиомерная чистота может быть далее улучшена перекристаллизацией в 2-пропанол.

Некоторые условия реакции влияют на энантиоселективность во время образования соединения (17).

Загрузка трифлимида (16).

Загрузка трифлимида (16) должна быть менее чем нагрузка катализатора (15). Как показано в табл. ниже, энантиоселективность и превращение была выше при избытке катализатора (15) по отношению к трифлимиду (16), например 0,3:0,2, 0,24:0,20 и 0,24:0,15 экв. соответственно. Однако нагрузка всего 0,05 экв. трифлимида в указанные выше завершённые реакции дает соединение (17) с различным % э.и. Если

общее количество трифлимида (16) ниже, чем катализатора (15), как указано в столбце 1 и 2, не наблюдается уменьшение э.и. Если общее количество трифлимида (16) выше, чем катализатора (15), как указано в столбце 3 и 4, э.и. соединения (17) снижается до 50% в пределах 1 ч и затем до 0% через 2,5 ч. Если количество катализатора (15), (0,18 экв.) ниже, чем трифлимида (16) (0,20 экв.) в начале реакции, соединение (17) имеет 50% э.и. в момент времени 1 ч и полностью рацемизируется через 16 ч (столбец 5).

Соединение (15)	0,24 экв.	0,30 экв.	0,24 экв.	0,24 экв.	0,18 экв.
трифлиמיד (16)	0,15 экв.	0,20 экв.	0,20 экв.	0,20 экв.	0,20 экв.
добавка	н/п	н/п	3% пролинол (13)	5% бороновая кислота (14)	н/п
Превращение (% э.и.)	100 (98%)	100 (98%)	100 (98%)	100 (98%)	100 (0%)
Добавленный трифлиמיד (16)	0,05 экв.	0,05 экв.	0,05 экв.	0,05 экв.	
% э.и. 1 ч 0°С	98%	98%	50%	50%	
% э.и. 2,5 ч кт	98%	98%	0%	0%	

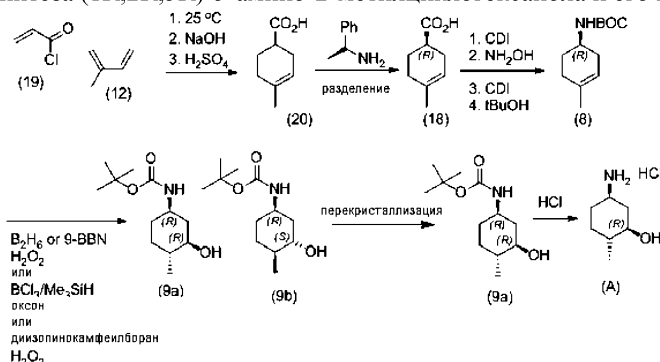
Загрузка катализатора: загрузка катализатора (15) составляет 5-20% моль. Если реакцию проводят при -20°С, соединение (17) имеет 99% э.и. независимо от загрузки катализатора.

Катализатор (15) (% моль)	Время реакции (ч)	Превращение (%)	Выход растворителя (%)	Соединение (17) % э.и.
20	9	98	83	99
10	18	97	84	99
5	24	94	82	99

Температура реакции: более высокая температура реакции ведет к более низкой энантиоселективности. Предпочтительно проводить реакцию при температуре ниже -20°С для получения % э.и. >98%.

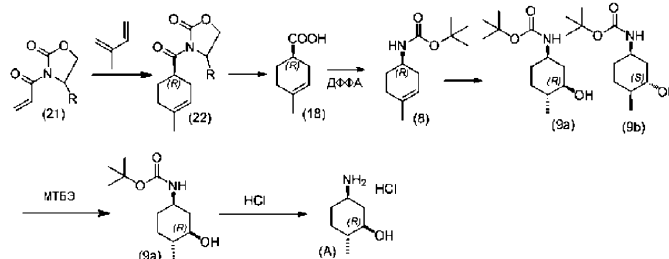
Температура реакции	Соединение (17) % э.и.
-20°С	99
0°С	98
20°С	97

Пример 7. 3 путь синтеза (1R,2R,5R)-5-амино-2-метилциклогексанола и его HCl соли



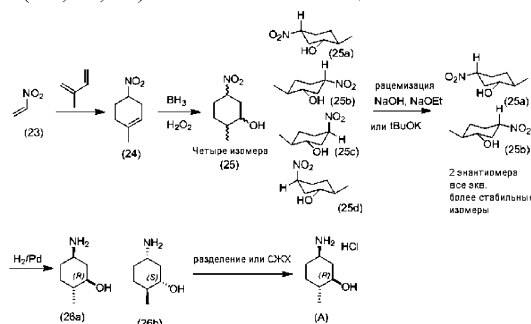
Путь 3 может применяться для получения (1R,2R,5R)-5-амино-2-метилциклогексанола и его HCl соли, начиная с изопрена. Реакция Дильса-Алдера изопрена и ацилхлорида (19) дает рацемическое соединение (20). Разделение соединения (20) с хиральным амином, таким как (S) или (R)-фенилэтанамин, дает энантимерно обогащенную кислоту (18). Согласно методике 2 пути, перегруппировка Курциуса соединения (18) дает соединение (8) при сохранении стереохимии. Другие реагенты, отличные от дифенилфосфорилзида, такие как CDI/NH₂OH/tBuOH, могут применяться в реакции перегруппировки Курциуса. транс-Гидроксильную группу вводят гидроборированием/окислением соединения (8) с получением смеси диастереомеров соединения (9a) и (9b). Если в качестве агента гидроборирования применяют (+)-диэтилпинокамфилборан, получают соотношение ~5-8:1 соединения (9a) и (9b). Диастереомеры разделяют перекристаллизацией с МТБЭ с получением соединения (9a). Снятие защиты с соединения (9a) с кислотой, такой как HCl, дает (1R,2R,5R)-5-амино-2-метилциклогексанол, HCl соль (A).

Пример 8. 4 путь синтеза (1R,2R,5R)-5-амино-2-метилциклогексанола и его HCl соли



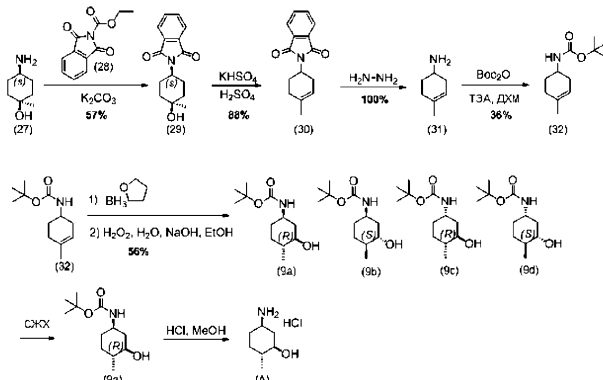
Путь 4 может применяться для получения (1R,2R,5R)-5-амино-2-метилциклогексанола и его HCl соли, начиная с изопрена. Реакция Дильса-Алдера хирального соединения (21) (R=iPr, CH₂Ph) и изопрена дает соединение (22). Гидролиз соединения (22) дает промежуточное соединение (18). Перегруппировку Курциуса соединения (18) дает соединение (8) как во 2 пути. транс-Гидроксильную группу вводят гидроборированием/окислением соединения (8) с получением смеси диастереомеров соединения (9a) и (9b). Если в качестве агента гидроборирования применяют (+)-диизопинокамфеилборан, получают соотношение ~5-8:1 соединения (9a) и (9b). Диастереомеры разделяют перекристаллизацией с МТБЭ с получением соединения (9a). Снятие защиты с соединения 5 с кислотой дает (1R,2R,5R)-5-амино-2-метилциклогексанол, HCl соль (A).

Пример 9. 5 путь синтеза (1R,2R,5R)-5-амино-2-метилциклогексанола и его HCl соли



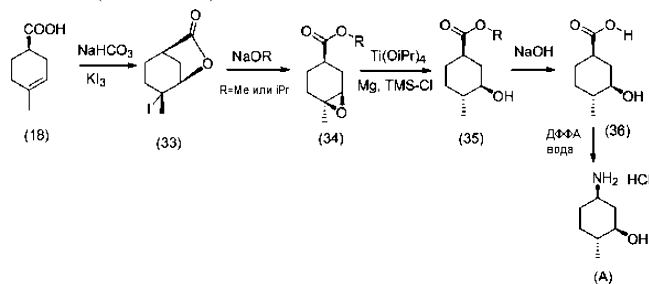
Путь 5 может применяться для получения (1R,2R,5R)-5-амино-2-метилциклогексанола и его HCl соли, начиная с нитроацетона (23) и изопрена. Реакция Дильса-Алдера нитроацетона (23) и изопрена дает рацемическое соединение (24). транс-Гидроксильную группу вводят гидроборированием/окислением соединения (24) с получением смеси четырех диастереомеров соединения (25 a-d). Диастереомеры (25) обрабатывают основанием, таким как NaOH, NaOEt или KOtBu, с получением смеси двух энантиомеров (25a) и (25b). Восстановление нитрогруппы (25a) и (25b) дает амины (26a) и (26b). Соединения (26a) и (26b) разделяют разделением или хиральной СЖХ с получением (1R,2R,5R)-5-амино-2-метилциклогексанола или его HCl соли (A).

Пример 10. 6 путь синтеза (1R,2R,5R)-5-амино-2-метилциклогексанола и его HCl соли



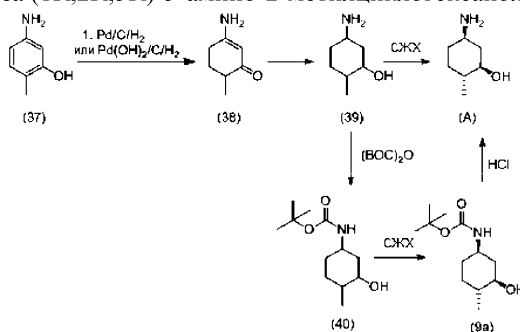
Путь 6 может применяться для получения (1R,2R,5R)-5-амино-2-метилциклогексанола и его HCl соли, начиная с амина (27). Как описано в публикации международной заявки на патент WO2012/145569, защита амина (27) соединением (28) дает фталимид (29). Дегидратация с кислотой, такой как H₂SO₄/KHSO₄, дает алкен (30). Снятие защиты с соединения (30) дает амин (31). Амин защищают с получением рацемического соединения (32). транс-Гидроксильную группу вводят гидроборированием/окислением соединения (32) с получением смеси четырех диастереомеров (9a-d). Соединение 9a очищают хиральной СЖХ, как описано в 1 пути. Снятие защиты с соединения 9a с кислотой, такой как HCl, дает (1R,2R,5R)-5-амино-2-метилциклогексанол, HCl соль (A).

Пример 11. 7 путь синтеза (1R,2R,5R)-5-амино-2-метилциклогексанола и его HCl соли



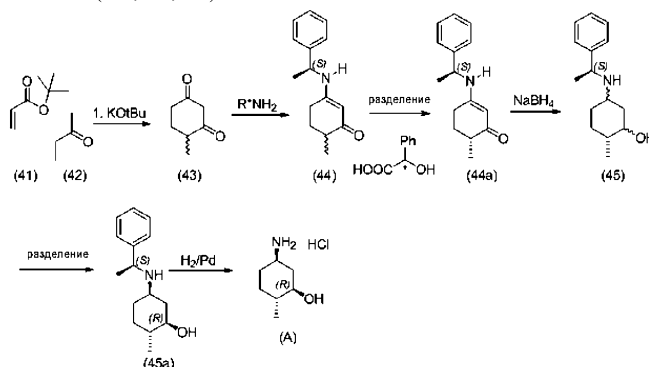
Путь 7 может применяться для получения (1R,2R,5R)-5-амино-2-метилциклогексанола и его HCl соли, начиная с (R)-кислоты (18), которая может быть получена, как описано в пути 2. Йодлактонизация соединения (18) дает лактон (33). Реакция соединения (33) с алкоксидом, таким как NaOMe или NaOiPr, дает эпексид (34). Эпексид раскрывают $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4/\text{Mg}/\text{TMS-Cl}$ с получением соединения (35). Гидролиз (35) с последующей перегруппировкой Курциуса соединения (36) дает (1R,2R,5R)-5-амино-2-метилциклогексанол или его HCl соль.

Пример 12. 8 путь синтеза (1R,2R,5R)-5-амино-2-метилциклогексанола и его HCl соли



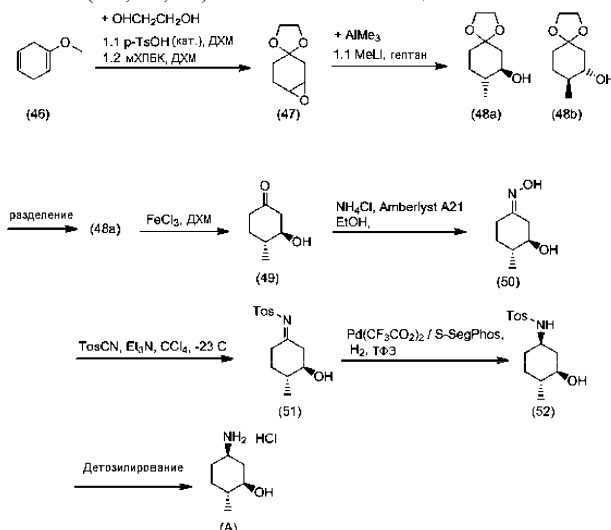
Путь 8 может применяться для получения (1R,2R,5R)-5-амино-2-метилциклогексанола и его HCl соли, начиная с анилина (37). Восстановление (37) каталитическим гидрированием дает соединение (38). Восстановление соединения (38) восстанавливающим агентом, таким как NaBH_4 , дает соединение (39). Очистка соединения (39) хиральной СЖХ дает (1R,2R,5R)-5-амино-2-метилциклогексанол или его HCl соль (A). Альтернативно, амин соединения (39) защищают Вос группой с получением смеси диастереомеров (40). Соединение (40) очищают хиральной СЖХ с получением соединения (9a). Снятие защиты с соединения (9a) кислотой, такой как HCl, дает (1R,2R,5R)-5-амино-2-метилциклогексанол, HCl соль (A).

Пример 13. 9 путь синтеза (1R,2R,5R)-5-амино-2-метилциклогексанола и его HCl соли



Путь 9 может применяться для получения (1R,2R,5R)-5-амино-2-метилциклогексанола и его HCl соли, начиная с метилэтилкетона. Реакция соединения (41) и соединения (42) дает дикетон (43). Хиральный амин, такой как (S)-фенилэтанамин или (R)-фенилэтанамин, добавляют к кетону с получением соединения (44). Разделение соединения (44) дает энантиомерно обогащенное соединение (44a). Восстановление соединения (44a) дает смесь диастереомеров (45). Соединение (45a) очищают хиральной СЖХ или разделением. Снятие защиты гидрированием с соединения (45a) дает (1R,2R,5R)-5-амино-2-метилциклогексанол или его HCl соль (A).

Пример 14. 10 путь синтеза (1R,2R,5R)-5-амино-2-метилциклогексанола и его HCl соли



Путь 10 может применяться для получения (1R,2R,5R)-5-амино-2-метилциклогексанола и его HCl соли, начиная соединения (46). Образование кетала с последующим эпоксированием соединения (46) дает соединение (47). транс-Спирт вводят раскрытием эпоксида с $\text{AlMe}_3/\text{MeLi}$ с получением соединения (48a) и соединения (48b). Соединение (48a) очищают хиральной СЖХ или разделением. Снятие защиты с соединения (48a) дает кетон (49). Взаимодействие соединения (49) с гидросиламином дает гидросилимин (50). Тозилирование соединения (50) дает тозилмин (51). Асимметрическое восстановление соединения (51) с $\text{Pd}(\text{CF}_3\text{CO}_2)_2/\text{S-SegPhos}/\text{H}_2/\text{ТФЭ}$ или другими хиральными катализаторами дает тозилмин (52). Снятие защиты с соединения (52) дает (1R,2R,5R)-5-амино-2-метилциклогексанол или его соль (A).

Твердые формы.

Аналитические методы.

Полиморфный скрининг соединения 1 проводят для того, чтобы исследовать возможность образования различных твердых форм в различных условиях, например при разных растворителях, изменении температуры и влажности.

Растворители, применяемые в полиморфном скрининге, имеют степень чистоты для ВЭЖХ или для анализа и включают *n*-BuOH, ацетон, АЦН, АЦН/воду, ДХМ, ДМСО, EtOAc, EtOH, EtOH/воду, гептан, гептан, ИПС, МЭК, MeOH, МТБЭ, ТГФ, ТГФ/воду, толуол и воду.

Все твердые образцы, полученные в полиморфном скрининге, анализируют ПРД. ПРД анализ проводят на порошковом рентгеновском дифрактометре PANalytical Empyrean или Thermo ARL X'TRA с применением облучения $\text{Cu K}\alpha$ при 1,54 Å.

Инструмент PANalytical Empyrean оборудован остро сфокусированной рентгеновской трубкой. Напряжение и силу тока генератора рентгеновских лучей устанавливают на 45 кВ и 40 мА соответственно. Щели расходимости устанавливают на 1/16 и 1/8°, и приемные щели устанавливают на 1/16°. Дифрагированное излучение измеряют с применением детектора Pixel 2D. Непрерывное сканирование тэта-два тэта устанавливают с шагом 0,013 или 0,026 от 3 до 40° 2θ со скоростью формирования образца 4. Спеченный стандарт из двуокиси алюминия применяют для проверки положения пиков.

Инструмент Thermo ARL X'TRA оборудован остро сфокусированной рентгеновской трубкой. Напряжение и силу тока генератора рентгеновских лучей устанавливают на 45 кВ и 40 мА соответственно. Щели расходимости устанавливают на 4 и 2 мм, и мерные щели устанавливают на 0,5 и 0,2 мм. Дифрагированное излучение измеряют с применением детектора твердого состояния Peltier-cooled Si (Li). Применяют непрерывное сканирование тэта-два тэта 2,40°/мин (0,5 с/0,02° шаг) от 1,5 до 40° 2θ. Спеченный стандарт из двуокиси алюминия применяют проверки положения пиков.

ДСК анализ проводят на сканирующем калориметре TA Discovery Differential Scanning Calorimeter. Индий применяют в качестве калибровочного стандарта. Приблизительно 2-5 мг образца помещают на лоток ДСК. Образец нагревают под азотом со скоростью 10°С/мин, вплоть до конечной температуры 300°С. Температуры плавления записывают как экстраполированные температуры перехода.

ТГА анализ проводят на TA Discovery Thermogravimetric Analyzer. Оксалат кальция применяют для проверки рабочих характеристик. Приблизительно 2-10 мг точно взвешенного образца помещают на лоток и загружают в печь ТГА. Образец нагревают под азотом со скоростью 10°С/мин, вплоть до конечной температуры 300°С.

Морфологический анализ образцов проводят на СЭМ Even Mini. Небольшие количества образцов диспергируют на держателе для образца и затем покрывают золотом и рассматривают с 500× увеличением.

Гигроскопичность определяют на ДСП Surface Measurement Systems. Обычно образец размером 5-

20 мг загружают в лоток инструмента ДСП, и образец анализируют на ДСП анализаторе с автоматической сорбцией при комнатной температуре.

Относительную влажность повышают от 0 до 90% ОВ с шагом 10% ОВ, затем до 95% ОВ. Относительную влажность затем снижают таким же образом для получения полного цикла адсорбции/десорбции.

¹H ЯМР спектр получают на спектрометре ЯМР Bruker 300 МГц. Образцы растворяют в ДМСО-d₆ и анализируют с 32 сканами.

Эксперименты с уравниванием/суспензией и выпариванием.

Эксперименты с уравниванием (также называемые экспериментами с суспензией) и выпариванием проводят добавлением избытка соединения 1 к 2 мл тестируемого растворителя. Полученную смесь перемешивают в течение по меньшей мере 24 ч при комнатной температуре и 50°C по отдельности. При достижении равновесия, насыщенную надосадочную жидкость удаляют, фильтруют с применением 0,45 мкм ПТФЭ фильтров и выпаривают в открытой пробирке под азотом при комнатной температуре и 50°C соответственно. Твердое вещество, полученное при уравнивании, выделяют и сушат на воздухе перед проведением анализа.

Эксперименты с уравниванием проводят при комнатной температуре и 50°C с применением формы А в качестве исходного материала. Результаты суммированы в табл. 1. Твердые вещества, выделенные из МТВЭ, гептана и воды, подтверждают как форму А рентгенограммой ПРД. Все другие растворители дают новые формы. Твердые вещества, выделенные из ацетона, ДХМ, ТГФ и ТГФ/воды, обозначены как форма В. Твердые вещества, выделенные из EtOH/воды, EtOH, АЦН, АЦН/воды и ИПС, обозначены как форма С. Твердые вещества, выделенные из MeOH, обозначены как форма D. Твердые вещества, выделенные из n-BuOH, обозначены как форма E. Твердые вещества, выделенные из толуола, обозначены как форма F. Твердые вещества, выделенные из EtOAc, обозначены как форма G. Твердые вещества, выделенные из ДМСО, обозначены как форма H. Все формы кроме формы А определены как сольватированные во время дальнейшего определения характеристик.

Таблица 1

Эксперименты с уравниванием формы А при комнатной температуре и 50°C

Растворитель	Форма по ПРД	
	КТ	50°C
Ацетон	В	А+В
АЦН	С	С
АЦН/Н ₂ O (1:1)	С	С
n-BuOH	Е	-
EtOH	С	-
EtOH/Н ₂ O (1:1)	С	-
MeOH	D	-
ИПС	С	-
EtOAc	G	-
МЭК	С	В
ДХМ	В	-
МТВЭ	А	А
гептан	А	А
толуол	F	F
ТГФ	В	-
ТГФ/Н ₂ O (1:1)	В	-
Н ₂ O	А	А

-: Не проводится.

Эксперименты с выпариванием проводят при комнатной температуре и 50°C. Результаты суммированы в табл. 2. Растворители, которые оказали достаточную растворимость для формы А, дают такие же сольваты, которые получены во время экспериментов с уравниванием.

Таблица 2
Эксперименты с выпариванием формы А при комнатной температуре и 50°C

Растворитель	Форма по ПРД	
	КТ	50°C
Ацетон	-	-
АЦН	-	-
АЦН/Н ₂ О (1:1)	С	С
н-BuOH	-	Е
EtOH	С	С
EtOH/Н ₂ О (1:1)	С	А
MeOH	D	D
ИПС	С	С
EtOAc	G	G
МЭК	-	-
ДХМ	-	-
МТВЭ	-	-
гептан	-	-
толуол	-	-
ТГФ	В	В
ТГФ/Н ₂ О (1:1)	В	В
Н ₂ О	-	-

-: Не анализируется.

Эксперименты с перекристаллизацией из антирастворителя и перекристаллизацией с охлаждением.

Для перекристаллизации с охлаждением каждый из выбранных растворителей (MeOH, EtOH, EtOH/вода) насыщают соединением 1 при 60°C. Раствор перемешивают при 60°C в течение 10 мин, фильтруют с применением 0,45 мкм ПТФЭ шприцевого фильтра и затем охлаждают до комнатной температуры естественным путем и затем помещают в холодильник. Твердое вещество, полученное при перекристаллизации, выделяют и сушат на воздухе до анализа.

Для перекристаллизации из антирастворителя выбранные растворители (MeOH, EtOH, ИПС и EtOAc) насыщают соединением 1 при 60°C. Как только твердое вещество полностью растворится, часть раствора фильтруют в предварительно нагретую пробирку и добавляют выбранный антирастворитель (воду, МТВЭ или гептан) при 60°C. Смесь охлаждают до комнатной температуры естественным путем и затем помещают в холодильник. Твердое вещество, получаемое при перекристаллизации, выделяют и сушат на воздухе до анализа.

MeOH, EtOH, EtOH/вода, ИПС и EtOAc применяют в качестве единственного или первичного растворителей. Воду, МТВЭ и гептан применяют в качестве антирастворителя. Результаты суммированы в табл. 3. Только кристаллизации с применением воды в качестве антирастворителя дают форму А. Все другие растворители или сочетания растворителей дают такие же сольватированные формы, которые получают в эксперименте с уравниванием.

Таблица 3
Обобщенные результаты экспериментов с перекристаллизацией

Первичный растворитель	Антирастворитель	Отношение растворителей	Форма по ПРД
MeOH	н/п	н/п	D
EtOH	н/п	н/п	С
EtOH/Н ₂ О (1:1)	н/п	н/п	С
MeOH	вода	1:9	А
MeOH	МТВЭ	1:9	D
EtOH	вода	1:9	А
EtOH	МТВЭ	1:9	А+С
EtOH	гептан	1:9	С
EtOH	АЦН	1:9	С
ИПС	гептан	1:9	А+В+С
EtOAc	МТВЭ	1:9	G
EtOAc	гептан	1:9	G

н/п: Не применяется.

Дополнительные эксперименты проводят с применением ДМСО в качестве первичного растворителя. Выделенные твердые вещества являются новой формой и обозначены как форма Н.

Эксперименты с превращением.

Дальнейшие эксперименты с превращением форм проводят для определения взаимопревращения между твердыми формами. Результаты суммированы в табл. 4. Сольватированные формы изотермически выдерживают при 150°C в течение 5 мин, и полученные твердые вещества соответствуют форме А. Все водные суспензии также дают форму А.

Таблица 4

Эксперименты с превращением соединения 1

Исходная твердая форма (ы)	Растворитель/ условия	Температура/ условия	Результат ПРД
форма В	Нагревание	Изотермическое выдерживание при 150°C в течение 5 мин	форма А
форма С	Нагревание	Изотермическое выдерживание при 150°C в течение 5 мин	форма А
форма D	Нагревание	Изотермическое выдерживание при 150°C в течение 5 мин	форма А
форма E	Нагревание	Изотермическое выдерживание при 150°C в течение 5 мин	форма А
форма F	Нагревание	Изотермическое выдерживание при 150°C в течение 5 мин	форма А
форма G	Нагревание	Изотермическое выдерживание при 150°C в течение 5 мин	форма А
форма H	Нагревание	Изотермическое выдерживание при 150°C в течение 5 мин	форма А
форма В	Суспензия в воде	КТ, 5 дней	форма А
форма С	Суспензия в воде	КТ, 5 дней	форма А
форма D	Суспензия в воде	КТ, 5 дней	форма А
форма E	Суспензия в воде	КТ, 5 дней	форма А
форма F	Суспензия в воде	КТ, 5 дней	форма А
форма G	Суспензия в воде	КТ, 5 дней	форма А
форма H	Суспензия в воде	КТ, 5 дней	форма А

Краткое описание полиморфных форм.

Всего восемь кристаллических форм для соединения 1 были найдены во время данного полиморфного скрининга. Суммарный график рентгенограмм ПРД для этих форм показан на фиг. 37 и физические характеристики суммированы в табл. 5.

Таблица 5

Суммарные физические характеристики кристаллических форм соединения 1

Форма	Описание	Типовые условия	Наступление или пик ДСК (°С)	Потеря ТГА (% масс.)	ДСП или другие комментарии
A	не стехиометрический направленный гидрат	Rx из насыщенн. водой систем растворителей	223 (начало)	0,5	1,2% масс. поглощение воды при 0 до 95% ОВ; 1,0% масс. при 80% ОВ
B	сольват	Суспензия или Rx из ацетона (или ДХМ, ТГФ)	147 (незначительное эндо), 223 (начало)	8,5	н/п
C	сольват	Суспензия или Rx из EtOH/воды (или EtOH, АИИ, ИИС)	143 (незначительное эндо), 224 (начало)	7,3	н/п
D	сольват	Суспензия или Rx из MeOH	171 (незначительное эндо), 223 (начало)	~4	н/п
E	сольват	Суспензия в n-BuOH	124 (незначительное эндо), 224 (начало)	10,3	н/п
F	сольват	Суспензия в толуоле	113 (незначительное эндо), 223 (начало)	6,9	н/п
G	сольват	Суспензия или Rx из EtOAc	116 (незначительное эндо), 223 (начало)	11,9	н/п
H	сольват	Суспензия в ДМСО	160 (незначительное эндо), 222 (начало)	11,2	н/п
I	сольват	Rx из сульфолана и воды (1:1).	118 (незначительное эндо), 213 (т. пл.)	н/п	н/п
аморфная		обработка теплом	температура стеклования: 106,6	н/п	н/п

н/п: Не применяется.

Форма А.

Форма А является кристаллической твердой формой в виде не стехиометрического направленного гидрата соединения 1. Эту форму преимущественно получают в эксперименте с перекристаллизацией или суспензией в водной или "насыщенной водой" системе растворителей.

Форма А также может быть получена превращением из формы Н. Смесь неочищенной формы Н (4 г) и воды (40 мл) нагревают до 70°C в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры продукт собирают фильтрованием с отсасыванием. Влажную лепешку сушат в вакуумной печи при 40°C с выпуском азота в течение 16 ч с получением 2-(трет-бутиламино)-4-((1R,3R,4R)-3-гидрокси-4-метилциклогексиламино)пиримидин-5-карбоксамида в виде формы А и белого твердого вещества (3,54 г, 80%).

Влияние температуры (22°C-70°C) и композиции воды в ДМСО (50%-88%) на стабильность формы А и формы Н соединения 1 представлено в табл. 6 и на фиг. 45. Эта информация показывает, что форма А является термодинамически стабильной формой в насыщенной водой смеси вода/ДМСО (>70%).

Температура	% воды в ДМСО (стабильная полиморфная форма)						
	50%	60%	67%	70%	80%	86%	88%
70°C	А						
60°C	А	А		А	А		
40°C	Н	А/Н		А	А		
22°C	А/Н	Н	Н	А	А	А	А

Форма А предпочтительна при 60°C от 1:1 (50% воды) до 1:4 ДМСО: вода (80% воды) и остается в виде формы А при 22°C в 70-88% воды в ДМСО. 70% воды в ДМСО находится на грани превращения форм между формой А и формой Н. Поэтому конечной композицией растворителя выбирают 80% воды в ДМСО. Эти результаты оказывают, что для синтеза соединения 1 с применением 5× объемн. ДМСО, добавление 20× объемн. воды при 60°C к реакционной смеси после завершения реакции будет давать соединение 1 в виде формы А.

Форма А имеет кристаллическую рентгенограмму ПРД, показанную на фиг. 1. Кристаллическая форма является кубической или стержневидной, как показано на фиг. 2. ТГА и ДСК термограммы формы А показаны на фиг. 4 и 5 соответственно. ДСК термограмма показывает только одно основное событие с температурой начала 223°C, что соответствует плавлению/разложению. Потеря массы по ТГА 0,45% наблюдается вплоть до 150°C. ¹H ЯМР спектр формы А соответствует структуре соединения 1 (см. фиг. 7). Сорбция/десорбция влаги формой А определяется по ДСП. Результаты суммированы на фиг. 6. Общее изменение массы 2,3% наблюдается при от 0 до 95% ОВ, при изменении намачивания 1,3% при от 0 до 10% ОВ. После прохождения циклов адсорбции/десорбции дифрактограмма ПРД образца не показала изменений (см. фиг. 8). Изменение намачивания при от 0 до 10% ОВ наблюдалось для нескольких образ-

цов, но количество поглощенной воды варьируется между образцами. Общее поглощение воды при 0 до 95% ОВ варьируется от приблизительно 0,5 до 2% для всех проанализированных образцов формы А.

Дальнейшее получение характеристик с применением монокристаллической рентгеновской дифракции проводят для формы А. Структуру разделяют в группе разделителя P2(1)2(1)2(1). Характеристики кристалла и уточнение структуры суммированы в табл. 7. Порошковая рентгенограмма рассчитана и соответствует экспериментальным рентгенограммам ПРД, полученным для формы А, как показано на фиг. 1. Фракционное заполнение молекулами воды было найдено в кристаллической решетке. Заполнение приблизительно на 20% понижает R фактор от 5,2 до 3,6%. Изображение упаковки клетки вдоль оси b показано на фиг. 2, оно отображает направленные молекулы воды в кристаллической решетке. Эти наблюдения позволяют предположить, что форма А является направленным гидратом. Теоретическое содержание воды составляет 1,1 мас.% для 0,2 мол.эquiv. воды и 2,7 мас.% для 0,5 мол.эquiv. воды.

Таблица 7

Характеристики кристалла и уточнение структуры для формы А

Эмпирическая формула	$C_{16}H_{27}N_3O_2$ (масс./ около 0,2 H ₂ O)
Масса формулы	321,43
Температура	100(2) К
Длина волны	0,71073 Å
Кристаллическая система	Орторомбическая
Разделительная группа	P2(1)2(1)2(1)
Размеры ячеек	a=10,2905(15) Å; $\alpha=90^\circ$
b=10,7755(19) Å	$\beta=90^\circ$
c=16,557(2) Å	$\gamma=90^\circ$
Объем	1836,0(5) Å ³
Z	4
Плотность (расчетная)	1,163 г/см ³
Коэффициент абсорбции	0,079 мм ⁻¹
F(000)	696
Размер кристалла	0,35×0,35×0,30 мм ³
Интервал θ для сбора данных	от 3,68 до 25,43°
Интервалы индексов	-12<=h<=12, -12<=k<=12, -18<=l<=19
Собранные отражения	7480
Независимые отражения	3297 [R(вн)=0,0369]
Законченность до $\theta=25,00^\circ$	99,5%
Коррекция абсорбции	Multi-scan
Максимальное и минимальное пропускание	0,9766 и 0,9728
Метод уточнения	Метод наименьших квадратов в полноматричном приближении по F ²
Данные/ограничения/параметры	3297/2/221
Критерий согласия по F ²	1,046
Конечные индексы R [I>2сигма(I)]	R1=0,0365, wR2=0,0868
R индексы (все данные)	R1=0,0433, wR2=0,0910
Абсолютный структурный параметр	0,8(12)
Наибольший дифф. пик и впадина	0,175 и -0,170 e Å ⁻³

Стабильность формы А далее характеризуется испытанием на сжатие и эксперимент по переносу формы. При применении давления 2000 ф/д² в течение около 1 мин материал все еще является формой А, с незначительно более широкими пиками дифракции (см. фиг. 9). Результаты экспериментов с переносом формы, представленные в табл. 4, показали, что все сольватированные формы превращаются в форму А при десольватировании при нагревании или в суспензии в воде. Эти результаты позволяют предположить, что форма А является наиболее стабильной или разветвляющейся формой соединения 1.

На фиг. 1 представлена рентгенограмма ПРД формы А. Список пиков рентгеновской дифракции

для формы А представлен ниже в табл. 8.

Таблица 8

Пики рентгеновской дифракции для формы А

Угол два тэта (°)	d Разделитель (Å)	Относительная интенсивность (%)
9,74	9,0811	3,7
10,55	8,3820	56,2
11,86	7,4633	26,2
12,98	6,8187	6,9
13,61	6,5079	100,0
15,90	5,5750	6,4
16,41	5,4031	2,9
17,20	5,1550	43,0
17,85	4,9706	31,9
18,04	4,9180	42,6
18,54	4,7868	7,8
19,29	4,6003	5,3
19,56	4,5386	15,2
19,84	4,4744	83,5
20,19	4,3989	1,8
21,37	4,1572	15,1
21,83	4,0715	10,8
22,90	3,8842	29,7
23,46	3,7920	8,5
23,84	3,7320	3,6
24,36	3,6537	30,0
24,88	3,5782	4,6
25,29	3,5222	2,3
26,14	3,4093	2,7
26,92	3,3120	2,1
27,83	3,2055	6,8
28,30	3,1538	8,8
28,69	3,1115	1,5
29,21	3,0574	5,6
30,50	2,9314	1,2
31,63	2,8286	2,1
32,11	2,7878	1,5
32,63	2,7444	2,7
33,17	2,7008	0,6
34,32	2,6129	1,1
34,74	2,5826	3,1
36,00	2,4950	1,7
36,56	2,4582	2,7
36,95	2,4330	1,8
37,26	2,4131	1,5
37,61	2,3918	3,3
38,40	2,3442	1,5
39,07	2,3056	2,7
39,34	2,2905	1,5
39,64	2,2739	1,0

На фиг. 3 представлено изображение СЭМ формы А.

Собственная растворимость формы А при 25°C через 24 ч составляет 0,038 и 0,289 мг/мл при рН 4,5. Хотя форма А является направленным гидратом, она демонстрирует относительно медленное по-

глошение воды при комнатной температуре. Однако форма А может потенциально абсорбировать вплоть до 3% воды после хранения при 40°C/75% ОВ в течение 7 месяцев. Поглощение воды в значительной степени зависит от влажности условий хранения, и поэтому рекомендовано защищать соединение 1 от влаги во время хранения.

Форма В.

Форму В получают в экспериментах с перекристаллизацией или суспензией формы А в ацетоне, CH_2Cl_2 или ТГФ. Форма В имеет кристаллическую рентгенограмму ПРД такую, как показана на фиг. 10. ТГА и ДСК термограммы формы В, полученные из ацетона, показаны на фиг. 11 и 12 соответственно. Потеря массы по ТГА 8,5 мас.%, соответствует малому широкому ДСК пику при около 147°C и она может быть отнесена к потере растворителя в форме В. Основной ДСК пик с температурой начала 223°C соответствует плавлению/разложению соответствующей формы А. ^1H -ЯМР спектр, полученный для образца формы В, показал приблизительно 0,5 мол.экв. ацетона (см. фиг. 14). Теоретическое содержание ацетона в полусольвате соединения 1 составляет 8,3 мас.%, что соответствует наблюдаемой по ТГА потере массы. Эти наблюдения позволяют предположить, что форма В является полусольватом в ацетоне соединения 1. Эксперименты с переносом формы при нагревании формы В выше температуры десольватации дают форму А. Суспензия формы В в воде также дает форму А.

Список пиков рентгеновской дифракции для формы В представлен ниже в табл. 9.

Таблица 9

Пики рентгеновской дифракции для формы В

Угол два тэта (°)	d Разделитель (Å)	Относительная интенсивность (%)
9,80	9,0251	100,0
10,30	8,5867	16,4
12,23	7,2379	5,6
14,62	6,0604	10,9
16,70	5,3091	2,0
17,29	5,1285	96,6
18,23	4,8654	25,4
18,59	4,7722	5,3
19,61	4,5268	0,6
20,19	4,3976	2,9
20,66	4,2992	11,4
20,94	4,2425	2,2
21,74	4,0873	96,5
23,03	3,8620	1,4
23,84	3,7327	1,5
24,32	3,6599	2,0
24,58	3,6223	6,0
25,88	3,4425	7,1
26,27	3,3924	6,9
26,86	3,3192	8,3
27,52	3,2411	2,4
28,35	3,1478	4,1
28,62	3,1190	1,2
29,63	3,0155	5,6
30,55	2,9265	9,9
30,87	2,8965	2,2
31,44	2,8459	1,7
32,12	2,7871	0,6
33,71	2,6592	1,2
33,95	2,6407	0,8

34,96	2,5667	1,5
35,94	2,4987	2,1
36,14	2,4855	1,3
36,56	2,4579	1,8
37,22	2,4156	0,6
38,76	2,3230	1,4

На фиг. 13 представлен ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) формы В с δ 0,94 (д, J=6,4 Гц, ЗН), 0,96-1,04 (м, 1Н), 1,04-1,28 (м, ЗН), 1,36 (с, 9Н), 1,60-1,74 (м, 1Н), 1,83-1,98 (м, 1Н), 2,09 (с, ЗН, ацетон), 2,10-2,19 (м, 1Н), 2,89-3,04 (м, 1Н), 3,76-3,99 (м, 1Н), 4,57 (д, J=5,5 Гц, 1Н), 6,64 (шс, 1Н), 6,94 (шс, 1Н), 7,51 (шс, 1Н), 8,34 (с, 1Н), 8,93 (шс, 1Н).

Форма С.

Форму С получают в экспериментах с перекристаллизацией или суспензией формы А в EtOH/воде, EtOH, АЦН или ИПС. Форма С имеет кристаллическую рентгенограмму ПРД, как показана на фиг. 14. ТГА и ДСК термограммы формы С, полученной из EtOH/воды, показаны на фиг. 15 и 16 соответственно. Потеря массы по ТГА 7,3 мас.%, соответствует малому широкому ДСК пику при около 143°C и она может быть отнесена к потере растворителя в форме С. Основной ДСК пик с температурой начала 224°C соответствует плавлению/разложению формы А. ^1H -ЯМР спектр получают для образца формы С и он показывает приблизительно 0,5 мол.экв. EtOH (см. фиг. 17). Теоретическое содержание EtOH в полусольвате соединения 1 составляет 6,7 мас.%, что соответствует наблюдаемой по ТГА потере массы. Эти наблюдения позволяют предположить, что форма С является полусольватом в этаноле соединения 1. Эксперименты с переносом формы при нагревании формы С выше температуры десольватации дают форму А. Суспензия формы С в воде также дает форму А.

Список пиков рентгеновской дифракции для формы С представлен ниже в табл. 10.

Таблица 10

Пики рентгеновской дифракции для формы С

Угол два тэта (°)	d	
	Разделитель (Å)	Относительная интенсивность (%)
9,83	8,9960	77,7
10,21	8,6630	23,0
12,16	7,2807	13,3
14,66	6,0419	9,6
15,52	5,7080	0,8
16,50	5,3712	1,4
17,26	5,1376	62,2
17,61	5,0354	19,6
17,91	4,9534	8,9
18,18	4,8799	18,5
18,65	4,7591	12,5
19,67	4,5133	1,4
19,99	4,4414	2,9
20,46	4,3399	14,2
21,86	4,0664	100,0
23,32	3,8151	2,9
23,78	3,7416	3,9
24,44	3,6421	8,4
25,65	3,4730	9,8
25,81	3,4520	5,8
26,28	3,3914	8,4
26,72	3,3360	7,9
27,46	3,2481	2,6
28,04	3,1820	1,5
28,30	3,1536	2,6
28,60	3,1210	8,3
29,56	3,0216	5,5
30,47	2,9342	3,7
30,70	2,9127	6,8
31,29	2,8586	2,3

31,77	2,8170	0,8
32,16	2,7830	0,5
32,94	2,7194	0,4
33,55	2,6708	0,9
34,00	2,6367	1,1
34,85	2,5744	0,6
35,14	2,5541	0,5
35,57	2,5238	1,9
35,90	2,5013	1,9
36,62	2,4542	2,2
37,76	2,3828	0,7
38,93	2,3136	1,1

На фиг. 17 представлен ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) формы С с δ 0,94 (д, J=6,4 Гц, 3H), 1,00-1,27 (м, 5,6H) {включает 1,02 (т, J=7,0 Гц, 1,6H, этанол)}, 1,36 (с, 9H), 1,67 (дд, J=3,3, 13,1 Гц, 1H), 1,81-2,00 (м, 1H), 2,10-2,24 (м, 1H), 2,87-3,05 (м, 1H), 3,32 (с, 4H), 3,44 (квд, J=5,1, 7,0 Гц, 1H, этанол), 3,74-3,99 (м, 1H), 4,35 (т, J=5,1 Гц, 1H), 4,57 (д, J=5,7 Гц, 1H), 6,45-6,77 (м, 1H), 6,92 (шс, 1H), 7,51 (шс, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,92 (шс, 1H).

Форма D.

Форму D получают в экспериментах с перекристаллизацией или суспензией формы А в MeOH. форма D имеет кристаллическую рентгенограмму ПРД, как показана на фиг. 18. ТГА и ДСК термограммы формы D показаны на фиг. 19 и 20 соответственно. Потеря массы по ТГА приблизительно 4 мас.% соответствует малому ДСК пику при около 170°C и она может быть отнесена к потере растворителя в форме D. Основной ДСК пик с температурой начала 223°C соответствует плавлению/разложению формы А. ^1H -ЯМР спектр получают для образца формы D и он оказывает приблизительно 0,5 мол.эquiv. MeOH (см. фиг. 21). Теоретическое содержание MeOH в полусольвате соединения 1 4,7 мас.% такое же, как потеря массы по ТГА. Эти наблюдения позволяют предположить, что форма D наиболее вероятно является полусольватом в метаноле соединения 1.

Эксперименты с переносом формы при нагревании формы D выше температуры десольватации дают форму А. Суспензия формы D в воде также дает форму А.

Список пиков рентгеновской дифракции для формы D представлен ниже в табл. 11.

Таблица 11

Пики рентгеновской дифракции для формы D

Угол два тэта (°)	d Разделитель (Å)	Относительная интенсивность (%)
10,37	8,5278	100,0
12,85	6,8897	6,7
13,41	6,6046	42,7
15,68	5,6527	6,5
16,25	5,4562	3,4
17,02	5,2108	9,8
17,54	5,0569	22,7
17,73	5,0013	38,0
18,34	4,8371	3,9
19,52	4,5474	65,5
19,93	4,4550	3,1
20,78	4,2750	9,7
21,09	4,2119	2,6
21,54	4,1252	14,1
22,47	3,9564	42,4
23,11	3,8492	12,0
23,55	3,7780	2,7
23,92	3,7207	37,4
24,51	3,6324	4,7
24,99	3,5627	1,3
25,81	3,4516	2,6
26,47	3,3669	4,0
26,88	3,3167	1,4
27,33	3,2634	8,3
27,83	3,2056	5,5
28,19	3,1659	1,3
28,64	3,1168	6,2
30,08	2,9709	0,7
30,82	2,9013	1,7
31,20	2,8667	3,2
31,60	2,8315	0,8
32,02	2,7952	2,2
32,50	2,7551	4,7
33,58	2,6692	1,6
34,25	2,6183	1,6
35,39	2,5363	0,6
35,87	2,5034	2,8
36,55	2,4588	1,5
36,81	2,4415	2,7
37,06	2,4261	2,1
37,77	2,3820	2,8
38,60	2,3323	1,8

На фиг. 21 представлен ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) формы D с δ 0,94 (д, J=6,4 Гц, 3H), 0,96-1,04 (м, 1H), 1,05-1,28 (м, 3H), 1,36 (с, 9H), 1,67 (дд, J=3,1, 13,1 Гц, 1H), 1,84-1,97 (м, 1H), 2,08-2,20 (м, 1H), 2,86-3,04 (м, 1H), 3,17 (д, J=5,3 Гц, 1,6H, метанол), 3,76-3,99 (м, 1H), 4,09 (кв, J=5,3 Гц, 1H), 4,57 (д, J=5,5 Гц, 1H), 6,65 (шс, 1H), 6,95 (шс, 1H), 7,47 (шс, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,93 (шс, 1H).

Форма Е.

Форму Е получают в экспериментах с перекристаллизацией или суспензией формы А в ВuОН. Форма Е имеет кристаллическую рентгенограмму ПРД, как показана на фиг. 22. ТГА и ДСК термограммы формы Е показаны на фиг. 23 и 24 соответственно. Потеря массы по ТГА 10,3 мас.% соответствует малому широкому ДСК пику при около 124°C и она может быть отнесена к потере растворителя в форме Е. Основной ДСК пик с температурой начала 224°C соответствует плавлению/разложению формы А. ¹H-ЯМР спектр получают для образца формы Е и он показывает приблизительно 0,5 мол.экв. н-ВuОН (см. фиг. 25). Теоретическое содержание н-ВuОН в полусольвате соединения 1 10,3 мас.%, что соответствует наблюдаемой по ТГА потере массы. Эти наблюдения позволяют предположить, что форма Е является полусольватом в н-ВuОН соединения 1. Эксперименты с переносом формы при нагревании формы Е выше температуры десольватации дают форму А. Суспензия формы Е в воде также дает форму А.

Список пиков рентгеновской дифракции для формы Е представлен ниже в табл. 12.

Таблица 12

Пики рентгеновской дифракции для формы Е

Угол два тэта (°)	d	
	Разделитель (Å)	Относительная интенсивность (%)
8,70	10,1625	3,1
9,92	8,9143	66,8
10,36	8,5380	19,6
11,97	7,3945	10,4
14,50	6,1092	11,3
15,51	5,7126	0,9
16,39	5,4097	6,2
17,29	5,1283	55,7
18,37	4,8287	40,5
19,55	4,5419	3,0
20,10	4,4180	15,6
21,81	4,0760	100,0
23,21	3,8330	3,2
23,45	3,7936	4,6
24,17	3,6830	9,0
24,61	3,6175	1,1
25,44	3,5013	6,4
25,83	3,4496	6,6
26,23	3,3982	6,1
26,45	3,3701	9,5
26,61	3,3495	5,8
27,64	3,2274	2,4
28,48	3,1337	8,4
29,19	3,0593	2,9
29,97	2,9820	5,4
30,39	2,9413	1,3
30,81	2,9025	5,0
31,36	2,8530	2,6
31,66	2,8265	1,1
32,62	2,7454	0,6
33,67	2,6621	2,1
34,75	2,5819	1,2
35,24	2,5467	1,9
35,96	2,4975	1,7
36,48	2,4630	3,4
37,20	2,4169	0,5
37,62	2,3911	0,3
38,93	2,3136	0,6
39,20	2,2983	0,6

На фиг. 25 представлен ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) формы Е с δ 0,85 (т, J=7,2 Гц, 1,5Н, н-бутанол), 0,94 (д, J=6,4 Гц, 3Н), 0,96-1,04 (м, 1Н), 1,04-1,25 (м, 3Н), 1,25-1,46 (м, 11Н) {включает 1,36 (с, 9Н), 1,3-1,46 (м, 2Н, н-бутанол)}, 1,67 (дд, J=3,2, 13,0 Гц, 1Н), 1,81-2,00 (м, 1Н), 2,10-2,24 (м, 1Н), 2,86-3,05 (м, 1Н), 3,35-3,44 (м, 1Н, н-бутанол), 3,75-3,99 (м, 1Н), 4,31 (т, J=5,2 Гц, 0,5Н), 4,57 (д, J=5,7 Гц, 1Н), 6,65 (шс, 1Н), 6,97 (шс, 1Н), 7,53 (шс, 1Н), 8,34 (с, 1Н), 8,93 (шс, 1Н).

Форма F.

Форму F получают в экспериментах с перекристаллизацией или суспензией формы А в толуоле. Форма F имеет кристаллическую рентгенограмму ПРД, как показана на фиг. 26. Диффузный характер дифрактограммы позволяет предположить низкую кристалличность образца. ТГА и ДСК термограммы формы F показаны на фиг. 27 и 28 соответственно. Потеря массы по ТГА 6,9 мас.% соответствует малому широкому ДСК пику при около 113°C и она может быть отнесена к потере растворителя в форме F. Основной ДСК пик с температурой начала 223°C соответствует плавлению/разложению формы А. ^1H -ЯМР спектр, полученный для образца F, показал приблизительно 0,3 мол.экв. толуола (см. фиг. 29), что соответствует наблюдаемой по ТГА потере массы. Эти наблюдения позволяют предположить, что форма F является 0,3 мол. сольватом в толуоле соединения 1. Эксперименты с переносом формы при нагревании формы F выше температуры десольватации дают форму А. Суспензия формы F в воде также дает форму А.

Список пиков рентгеновской дифракции для формы F представлен ниже в табл. 13.

Таблица 13

Пики рентгеновской дифракции для формы F

Угол два тэта (°)	d	
	Разделитель (Å)	Относительная интенсивность (%)
8,07	10,9511	52,7
9,21	9,5984	41,8
10,58	8,3604	19,2
10,88	8,1318	17,4
12,06	7,3409	48,5
14,56	6,0822	22,0
14,87	5,9564	22,1
16,28	5,4434	21,3
17,45	5,0817	58,1
17,79	4,9851	48,4
18,53	4,7887	98,0
19,65	4,5174	35,7
20,05	4,4277	17,4
20,85	4,2615	100,0
21,10	4,2108	83,7
23,72	3,7519	4,5
24,41	3,6467	19,0
25,11	3,5470	15,8
25,98	3,4300	16,6
26,61	3,3499	5,2
27,94	3,1938	9,7
29,25	3,0532	4,4
30,40	2,9405	6,1
32,00	2,7967	1,7
34,06	2,6325	2,8
35,72	2,5139	3,6
36,58	2,4567	3,1
37,59	2,3928	3,2

На фиг. 29 представлен ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) формы F с δ 0,94 (д, J=6,4 Гц, 3Н), 0,96-1,04 (м, 1Н), 1,04-1,29 (м, 3Н), 1,35 (с, 9Н), 1,67 (дд, J=3,3, 13,1 Гц, 1Н), 1,90 (д, J=9,3 Гц, 1Н), 2,06-2,23 (м, 1Н), 2,30 (с, 0,9Н, толуол), 2,89-3,04 (м, 1Н), 3,71-4,00 (м, 1Н), 4,57 (д, J=5,7 Гц, 1Н), 6,64 (шс, 1Н), 6,94 (шс, 1Н), 7,08-7,30 (м, 1,4Н, толуол), 7,50 (шс, 1Н), 8,34 (с, 1Н), 8,93 (шс, 1Н).

Форма G.

Форму G получают в экспериментах с перекристаллизацией или суспензией формы A в EtOAc. Форма G имеет кристаллическую рентгенограмму ПРД, как показана на фиг. 30. ТГА и ДСК термограммы формы G показаны на фиг. 31 и 32 соответственно. Потеря массы по ТГА 11,9 мас.% соответствует малому широкому ДСК пику при около 116°C и она может быть отнесена к потере растворителя в форме G. Основной ДСК пик с температурой начала 223°C соответствует плавлению/разложению формы A. ¹H-ЯМР спектр, полученный для образца формы G, показал приблизительно 0,5 мол.экв. EtOAc (см. фиг. 33). Теоретическое содержание EtOAc в полусольвате соединения 1 12,1 мас.%, что соответствует наблюдаемой по ТГА потере массы. Эти наблюдения позволяют предположить, что форма G является полусольватом в EtOAc соединения 1. Эксперименты с переносом формы при нагревании формы G выше температуры десольватации дают форму A. Суспензия формы G в воде также дает форму A.

Список пиков рентгеновской дифракции для формы G представлен ниже в табл. 14.

Таблица 14

Пики рентгеновской дифракции для формы G

Угол два тэта (°)	d Разделитель (Å)	Относительная интенсивность (%)
8,63	10,2508	0,7
9,51	9,3026	100,0
10,34	8,5585	15,1
12,14	7,2888	0,5
14,43	6,1377	2,3
16,44	5,3907	1,3
16,94	5,2347	10,9
17,33	5,1185	5,0
17,90	4,9555	17,9
18,58	4,7768	4,2
19,10	4,6467	0,9
20,09	4,4211	0,4
20,41	4,3507	2,1
20,80	4,2704	0,4
21,28	4,1747	34,8
22,66	3,9240	0,4
23,62	3,7671	0,3
24,33	3,6584	2,8
25,55	3,4842	1,6
25,65	3,4726	1,9
26,42	3,3739	1,1
26,89	3,3128	0,3
27,00	3,3030	0,4
27,78	3,2114	0,9
28,83	3,0969	9,1
29,86	2,9925	1,5
31,22	2,8651	6,8
31,77	2,8164	0,1
32,67	2,7410	0,2
33,90	2,6443	0,7
34,28	2,6156	0,2
35,04	2,5606	0,5
35,44	2,5326	0,2
36,24	2,4789	0,5
36,57	2,4574	0,5
37,59	2,3926	0,4
38,00	2,3681	0,3
38,76	2,3231	0,4

На фиг. 33 представлен ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) формы G с δ 0,94 (д, J=6,4 Гц, 3H), 0,96-1,04 (м, 1H), 1,04-1,29 (м, 5H) {включая 1,17 (т, J=9, 0 Гц, EtOAc)}, 1,29-1,46 (м, 9H), 1,60-1,76 (м, 1H), 1,86-1,96 (м, 1H), 1,99 (с, 1,4H, EtOAc), 2,04-2,16 (м, 1H), 2,88-3,06 (м, 1H), 3,75-3,97 (м, 1H), 4,03 (кв, J=7,1 Гц, 1H, EtOAc), 4,57 (д, J=5,7 Гц, 1H), 6,65 (шс, 1H), 6,94 (шс, 1H), 7,52 (шс, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,93 (шс, 1H).

Форма Н.

Форму Н получают перекристаллизацией или суспензией формы А в ДМСО. Форма Н имеет кристаллическую рентгенограмму ПРД, как показана на фиг. 34. ТГА и ДСК термограммы формы Н показаны на фиг. 35 и 36 соответственно. ТГА термограмма показала постепенную потерю веса 11,2 мас.%, что соответствует малому широкому ДСК пику при около 160°C, и она может быть отнесена к потере растворителя в форме Н. Основной ДСК пик с температурой начала 222°C соответствует плавлению/разложению формы А. Теоретическое содержание ДМСО в полусольвате соединения 1 10,8 мас.%, что соответствует наблюдаемой по ТГА потере массы. Эти наблюдения позволяют предположить, что форма Н является полусольватом в ДМСО соединения 1. Эксперименты с переносом формы при нагревании формы Н выше температуры десольватации дают форму А. Суспензия формы Н в воде также дает форму А.

Список пиков рентгеновской дифракции для формы Н представлен ниже в табл. 15.

Таблица 15

Пики рентгеновской дифракции для формы Н

Угол два θ а (°)	d	
	Разделитель (Å)	Относительная интенсивность (%)
8,69	10,1702	5,5
9,74	9,0820	55,8
10,23	8,6432	16,7
12,17	7,2715	2,4
14,64	6,0510	15,1
15,38	5,7625	0,7
16,33	5,4296	3,7
17,22	5,1496	52,2
18,04	4,9185	22,8
18,55	4,7842	12,7
20,10	4,4170	3,0
20,62	4,3067	5,6
21,76	4,0836	100,0
23,10	3,8498	3,2
24,18	3,6807	8,3
25,65	3,4732	5,5
26,18	3,4044	3,9
26,78	3,3286	3,5
27,27	3,2703	1,1
27,83	3,2057	0,6
28,43	3,1396	7,2
29,50	3,0279	6,6
30,00	2,9782	0,6
30,54	2,9272	6,6
31,03	2,8821	2,5
32,07	2,7910	0,5
32,65	2,7425	0,4
33,41	2,6817	1,0
33,74	2,6569	1,4
34,86	2,5738	1,0

35,25	2,5460	2,0
35,77	2,5106	1,6
36,22	2,4803	2,0
36,62	2,4537	2,3
37,08	2,4243	0,7
37,59	2,3929	0,8
38,78	2,3220	2,3

¹H ЯМР (MeOD) формы Н дает δ 1,03 (д, J=6,2 Гц, 3H), 1,05-1,19 (м, 1H), 1,19-1,38 (м, 3H), 1,45 (с, 9H), 1,78 (дкв, J=3,3, 13,2 Гц, 1H), 1,90-2,16 (м, 1H), 2,16-2,40 (м, 1H), 2,65 (с, 3H, ДМСО), 2,95-3,24 (м, 1H), 3,85-4,21 (м, 1H), 8,25 (с, 1H).

Форма I.

Форму I получают перекристаллизацией формы А в сульфолане и воде (1:1). Форма I имеет кристаллическую рентгенограмму ПРД, такую, как показана на фиг. 38. ДСК термограммы формы I показаны на фиг. 39. ДСК пик около 118°C может быть отнесен к потере растворителя в форме I. Основной ДСК пик с максимальной температурой 213°C соответствует плавлению/разложению формы А. ¹H-ЯМР спектр формы I оказывает приблизительно 0,75 мол.экв. сульфолана (см. фиг. 40). Эти наблюдения позволяют предположить, что форма Н является 0,75 мол. сольватом в сульфолане соединения 1.

Список пиков рентгеновской дифракции для формы I представлен ниже в табл. 16.

Таблица 16

Пики рентгеновской дифракции для формы I

Угол два тэта (°)	d	
	Разделитель (Å)	Относительная интенсивность (%)
7,94	11,1290	72,2
10,50	8,4267	21,5
10,80	8,1909	16,7
11,86	7,4599	25,3
13,54	6,5394	11,7

13,92	6,3612	3,2
14,79	5,9901	2,1
16,00	5,5389	76,2
17,26	5,1378	45,0
18,27	4,8557	100,0
18,82	4,7163	4,9
19,48	4,5569	4,3
19,78	4,4881	9,1
20,65	4,3022	62,9
21,31	4,1699	4,4
21,78	4,0812	1,2
22,83	3,8959	5,0
23,53	3,7808	3,3
24,12	3,6899	29,4
24,75	3,5973	7,6
25,66	3,4715	4,7
26,29	3,3903	6,0
27,71	3,2189	17,4
28,18	3,1666	0,9
28,73	3,1072	0,7
29,17	3,0616	1,2
30,01	2,9778	1,5
30,52	2,9288	1,0
31,18	2,8687	0,7
31,60	2,8311	0,4
31,85	2,8099	2,1
32,36	2,7664	6,5
32,93	2,7203	0,7
33,59	2,6678	2,7
34,20	2,6219	0,9
34,76	2,5812	0,4
35,42	2,5341	0,6
36,56	2,4577	0,5
37,67	2,3880	1,1

На фиг. 40 представлен ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) формы I с δ 0,94 (д, J=6,2 Гц, 3H), 0,96-1,04 (м, 1H), 1,11 (с, 3H), 1,36 (с, 9H), 1,59-1,74 (м, 1H), 1,83-1,98 (м, 1H), 2,00-2,20 (м, 4H), 2,80-3,18 (м, 4H), 3,74-4,02 (м, 1H), 4,57 (д, J=5,5 Гц, 1H), 6,64 (шс, 1H), 7,02 (шс, 1H), 7,60 (шс, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,82-9,06 (м, 1H).

Аморфное твердое вещество.

Аморфное твердое вещество соединения 1 получают нагреванием формы А. Процесс тепловой обработки включает: (1) уравнивание температуры формы А при 25°C; (2) нагревание до 235°C со скоростью 10°C в 1 мин; (3) изотермическое выдерживание в течение 2 мин; (4) охлаждение до -10°C со скоростью 30°C в 1 мин; (5) модулирование 0,64°C каждые 40 с; (6) изотермическое выдерживание в течение 5 мин; (7) нагревание до 213°C со скоростью 3°C в 1 мин и (8) сбор полученного твердого вещества.

Аморфное твердое вещество имеет ПРД спектр, показанный на фиг. 41. ДСК термограмма образца аморфного твердого вещества показана на фиг. 42. Аморфное твердое вещество имеет температуру стеклования приблизительно 106,6°C.

На фиг. 43 и 44 представлены ^1H -ЯМР спектр и ЖХМС аморфного твердого вещества.

Биологические примеры.

Биохимические анализы.

А. Анализ флуоресценции с временным разрешением.

Анализ JNK1.

384-лучный анализ флуоресценции с временным разрешением может применяться для отслеживания активности JNK1. Анализ JNK1 проводят в следующем буфере для анализа: 50 mM HEPES, 10 mM MgCl_2 , 1 mM ЭГТК, 2 mM ДТТ и 0,01% Tween 20. Для начала реакции 100 нМ ULightTM-меченного 4EBP1

пептида (Perkin-Elmer) и 5 мкМ АТФ смешивают с 500 пМ JNK1 (Carna Biosciences), до общего анализируемого объема 20 мкл в каждой лунке. Анализ инкубируют при комнатной температуре в течение 1 ч и останавливают с применением смеси 30 мМ ЭДТА и 4 нМ Eu-анти-4ЕВР1 добавлением 20 мкл останавливающего раствора в каждую лунку. Планшеты считывают на аппарате Perkin-Elmer Envision Reader.

Анализ JNK2.

384-луночный анализ флуоресценции с временным разрешением может применяться для отслеживания активности JNK2. Анализ JNK2 проводят в следующем буфере для анализа: 50 мМ HEPES, 10 мМ MgCl₂, 1 мМ ЭГТК, 2 мМ ДТТ и 0,01% Tween 20. Для начала реакции 100 нМ ULight™-меченного 4ЕВР1 пептида (Perkin-Elmer) и 5 мкМ АТФ смешивают с 500 пМ JNK2 (Carna Biosciences), до общего анализируемого объема 20 мкл в каждой лунке. Анализ инкубируют при комнатной температуре в течение 1 ч и останавливают с применением смеси 30 мМ ЭДТА и 4 нМ Eu-анти-4ЕВР1 добавлением 20 мкл останавливающего раствора в каждую лунку. Планшеты считывают на аппарате Perkin-Elmer Envision Reader.

В. Z'-LYTE® каскадные анализы.

Анализ JNK1.

JNK1 Z'-LYTE® каскадный киназный анализ проводят в следующем буфере: 50 мМ HEPES при pH 7,5, 0,01% BRIJ-35, 10 мМ MgCl₂, 1 мМ ЭГТК и 1 мМ ДТТ. Получают 10 мкл киназной реакционной смеси, содержащей 1,81-7,25 нг JNK1, 25 нг не активной MAPKAPK2, 100 мкМ АТФ и 2 мкМ Ser/Thr 04 пептида. Анализ инкубируют при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем 5 мкл 1:512 разведения реагента Development Reagent A (Invitrogen, PV3295) добавляют в реакционную смесь и инкубируют при комнатной температуре в течение еще 1 ч. Затем данные считывают на флуоресцентном планшетном ридере и анализируют.

Анализ JNK2.

JNK2 Z'-LYTE® каскадный киназный анализ проводят в следующем буфере: 50 мМ HEPES при pH 7,5, 0,01% BRIJ-35, 10 мМ MgCl₂, 1 мМ ЭГТК и 2 мМ ДТТ. Получают 10 мкл киназной реакционной смеси, содержащей 0,38-1,5 нг JNK2, 100 нг не активной MAPKAPK2, 100 мкМ АТФ и 2 мкМ Ser/Thr 04 пептида. Анализ инкубируют при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем 5 мкл 1:512 разведения реагента Development Reagent A (Invitrogen, PV3295) добавляют в реакционную смесь и инкубируют при комнатной температуре в течение еще 1 ч. Затем данные считывают на флуоресцентном планшетном ридере и анализируют.

С. Радиоактивные анализы.

Анализ JNK1.

Радиоактивный JNK киназный анализ проводят в формате 96-луночного планшета в конечном объеме 100 мкл. Конечная концентрация анализа составляет 6,6 мкМ АТФ (3-кратный АТФ Км), от 2,64 до 5 мкг/мл JNK1 и 100 мкг/мл cJUN. JNK1 разводят в следующем буфере для разведений (20 мМ HEPES pH 7,6, 0,1 мМ ЭДТА, 2,5 мМ MgCl₂, 0,004% (мас./об.) Triton X100, 2 мкг/мл лейпептина, 20 мМ В-глицеринфосфата, 0,1 мМ Na₃VO₄ дитиотреитола) и затем предварительно смешивают с cJun, разведенной в буфере на основе субстратного раствора (20 мМ HEPES pH 7,6, 50 мМ NaCl, 0,1 мМ ЭДТА, 2,5 мМ MgCl₂, 0,05% (мас./об.) Triton X100). Смесь JNK1/cJun mix (85 мкл) добавляют к ингибитору (5 мкл), разведенному в 100% ДМСО с получением конечной концентрации ДМСО для анализа 5% (об./об.). Смесь фермента, субстрата и ингибитора уравнивают при комнатной температуре в течение 15 мин. Реакцию начинают добавлением 10 мкл 10× АТФ в киназном буфере (130 мМ MgCl₂, 6 мМ дитиотреитола, 150 мМ пара-нитрофенилфосфата, 100 мкМ/мл γ-[³³P]-АТФ). Реакцию проводят в течение 60 мин перед выпадением в осадок белка через трихлоруксусную кислоту (7,2% ТХК конечная). Через 30 мин инкубирования с ТХК продукты реакции собирают в стеклянные микрофильтровальные 96-луночные планшеты (Millipore MAHF CIN60) с применением Packard Filtermate. Осадок промывают физиологическим раствором с фосфатным буфером, и количество фосфата, введенного в cJun, количественно оценивают сцинтилляционными измерениями с применением Packard Topcount-NXT. Все анализы проводят в условиях, в которых введение фосфата может быть линейным по отношению ко времени и концентрации фермента. Значения IC₅₀ рассчитывают как концентрацию ингибитора, при которой фосфорилирование c-Jun может быть понижено до 50% от контрольного значения.

Анализ JNK2.

Анализ проводят в формате 96-луночного планшета в конечном объеме 100 мкл. Конечная концентрация анализа составляет 6,6 мкМ АТФ (3-кратный АТФ Км), от 0,2 до 0,53 мкг/мл JNK2 и 100 мкг/мл cJUN. JNK2 разводят в следующем буфере для разведений (20 мМ HEPES pH 7,6, 0,1 мМ ЭДТА, 2,5 мМ MgCl₂, 0,004% (мас./об.) Triton X100, 2 мкг/мл лейпептина, 20 мМ В-глицеринфосфата, 0,1 мМ Na₃VO₄ дитиотреитола) и затем предварительно смешивают с cJun, разведенной в буфере на основе субстратного раствора (20 мМ HEPES pH 7,6, 50 мМ NaCl, 0,1 мМ ЭДТА, 2,5 мМ MgCl₂, 0,05% (мас./об.) Triton X100). Смесь JNK2/cJun mix (85 мкл) добавляют к ингибитору (5 мкл), разведенному в 100% ДМСО, с получением конечной концентрации ДМСО для анализа 5% (об./об.). Смесь фермента, субстрата и ингибитора уравнивают при комнатной температуре в течение 15 мин. Реакцию начинают добавлением 10 мкл 10× АТФ в киназном буфере (130 мМ MgCl₂, 6 мМ дитиотреитола, 150 мМ пара-нитрофенилфосфата,

100 мкМ/мл γ -[³³P]-АТФ). Реакцию проводят в течение 60 мин перед выпадением в осадок белка через трихлоруксусную кислоту (7,2% ТХК конечная). Через 30 мин инкубирования с ТХК, продукты реакции собирают в стеклянные микрофильтровальные 96-луночные планшеты (Millipore MАНF СИН60) с применением Packard Filtermate. Осадок промывают физиологическим раствором с фосфатным буфером, и количество фосфата, введенного в с-Jun, может быть количественно оценено сцинтилляционными измерениями с применением Packard Topcount-NXT. Все анализы проводят в условиях, в которых введение фосфата может быть линейным по отношению ко времени и концентрации фермента. Значения IC₅₀ рассчитывают как концентрацию ингибитора, при которой фосфорилирование с-Jun может быть снижено до 50% от контрольного значения.

Клеточные анализы.

RAW264,7 фосфо-с-Jun анализ цельных клеток.

Клетки RAW264,7 покупают в American Tissue Culture Collection и хранят в среде для выращивания, состоящей из 90% модифицированной по методу Дульбекко среде Игла с высоким содержанием глюкозы (Invitrogen), 10% фетальной бычьей сыворотки (Hyclone) и 2 мМ L-глутамин (Invitrogen). Все клетки культивируют при 37°C в 95% воздуха и 5% CO₂. Клетки помещают с плотностью 1,0×10⁵ клеток на лунку в 96-луночный планшет в 120 мкл среды для выращивания. Исходный раствор соединения диаминопиримидина (30 мМ) серийно разводят в ДМСО, затем в среде для выращивания и добавляют в каждую лунку в виде 10× концентрированного раствора в объеме 15 мкл, перемешивают и инкубируют с клетками. Носитель (ДМСО) сохраняют в конечной концентрации 0,2% во всех лунках. Через 30 мин клетки активируют с липополисахаридом (ALEXIS Biochemicals) в конечной концентрации 25 нг/мл. Липополисахарид добавляют в виде 10× концентрированного раствора в среде для выращивания в объеме 15 мкл на лунку. Планшеты с клетками культивируют в течение 1 ч, затем среду для клеток удаляют. Уровень с-Jun белка, который может быть фосфорилирован на серине 63, измеряют согласно инструкциям производителя для набора Whole Cell Lysate Kit-Phospho-c-Jun (Ser 63) Assay (Meso Scale Discovery), за исключением того, что концентрацию NaCl в лизисном буфере повышают до конечной концентрации 350 мМ. Значения IC₅₀ рассчитывают как концентрацию соединения диаминопиримидина, при которой уровень фосфорилированного с-Jun белка может быть снижен до 50% от контроля. Определенные соединения из табл. 1-3 имеют значение IC₅₀ от 0,01 до 30 мкМ в этом анализе.

Анализ образования IL-2 в Т-клетках Jurkat.

Т-клетки Jurkat (клон Е6-1) покупают в American Tissue Culture Collection и хранят в среде для выращивания, содержащей среду RPMI 1640, содержащую 2 мМ L-глутамин (Mediatech), с 10% фетальной бычьей сыворотки (Hyclone) и пенициллином/стрептомицином. Все клетки культивируют при 37°C в 95% воздуха и 5% CO₂. Клетки размещают с плотностью 1×10⁵ клеток на лунку в 120 мкл среды в 96-луночный планшет. Исходный раствор соединения диаминопиримидина (20 мМ) разводят средой для выращивания и добавляют в каждую лунку в виде 10× концентрированного раствора в объеме 15 мкл, смешивают и предварительно инкубируют с клетками в течение 30 мин. Носитель (диметилсульфоксид) сохраняют в конечной концентрации 0,2% во всех образцах. Через 30 мин клетки активируют ФМА (ацетат форболмиристора; конечная концентрация 50 нг/мл) и ФГА (футогемагглютинин; конечная концентрация 1 мкг/мл). ФМА и ФГА добавляют в виде 10× концентрированного раствора в среде для выращивания в объеме 15 мкл на лунку. Планшеты с клетками культивируют в течение 6 ч. Клетки осаждают центрифугированием, среду удаляют и хранят при -20°C. Аликвоты среды анализируют согласно инструкциям производителя для набора Human IL-2 Tissue Culture Kit (Meso Scale Discovery). Значения IC₅₀ рассчитывают как концентрацию соединения диаминопиримидина, при которой производство IL-2 может быть снижено до 50% от контрольного. Определенные соединения из табл. 1-3 имеют значение IC₅₀ от 0,01 до 10 мкМ в этом анализе.

Клинический протокол.

Фаза I, рандомизированное двухкомпонентное исследование для оценки безопасности, переносимости и фармакокинетики однократных и многократных нарастающих доз соединения 1 у здоровых субъектов.

Первичной целью является оценка безопасности и переносимости однократных и многократных пероральных доз соединения 1 у здоровых субъектов.

Вторичными целями являются оценка фармакокинетики (ФК) соединения 1 после однократных и многократных пероральных доз.

План исследования.

Это двухкомпонентное исследование, которое проводят во вплоть до двух исследовательских центрах.

Часть I представляет собой рандомизированное двойное слепое исследование с плацебо контролем для оценки безопасности, переносимости и ФК соединения 1 после однократной пероральной дозы у здоровых субъектов. Исследователей и участников исследования лечат в слепом режиме в течение всего исследования, но спонсор демаскирован. Выбранный план исследования представляет собой увеличивающиеся дозы в последовательных группах.

В 1 части приблизительно 56 субъектов произвольно распределяют и включают в семь запланированных типологических групп. Каждая группа состоит из восьми субъектов; шесть субъектов получают соединение 1 и два субъекта получают плацебо.

Во время проведения части 1 каждый субъект участвует в фазе скрининга, фазе лечения и приходит на контрольные посещения. Субъектов проверяют на пригодность. Субъектов, которые соответствуют всем критериям включения и не имеют критериев невключения при скрининге, возвращают на клиническую базу в 1 день для проведения оценки исходного состояния и госпитализируют в клиническую базу с 1 по 4 день. Субъекты получают однократную пероральную дозу исследуемого продукта (ИП; соединение 1 или плацебо) в 1 день натошак согласно графику рандомизации. Образцы крови и мочи собирают в заранее определенное время для оценки ФК и/или клинических лабораторных исследований и/или диагностического анализа. Безопасность отслеживается в течение всего исследования. Субъектов выписывают из клинической базы на 4 день после завершения требуемых для исследования процедур и возвращают в клиническую базу для контрольного посещения на 7 день (± 1 день). В случае, если субъект выбывает из исследования, проводят визит досрочного прекращения участия в исследовании.

После каждой типологической группы делают обзор данных безопасности и обзор данных ФК при необходимости. Обзор параметров проводят перед каждым повышением дозы вместе с конкретным повышением дозы.

Часть 2 представляет собой рандомизированное двойной слепое исследование с плацебо контролем для оценки безопасности, переносимости и ФК соединения 1 после многократных пероральных доз (вплоть до 14 дней дозирования) у здоровых субъектов. Исследователей и участников исследования лечат в слепом режиме в течение всего исследования, но спонсор демаскирован. Выбранный план исследования представляет собой увеличивающиеся дозы в последовательных группах.

Часть 2 не начинают, пока не будут оценены общие суточные дозы, достигающие, включительно, 240 мг, в 1 части. Только те дозы, которые являются безопасными и переносятся в части 1, будут вводиться в части 2.

В части 2 приблизительно 48 субъектов произвольно распределяют и включают в шесть запланированных типологических групп. Каждая группа состоит из восьми субъектов; шесть субъектов получают соединение 1 и два субъекта получают плацебо.

Во время проведения части 2 каждый субъект участвует в фазе скрининга, базовой фазе, фазе лечения и приходит на контрольные посещения. Субъектов проверяют на пригодность. Субъектов, которые соответствуют всем критериям включения и не имеют критериев невключения при скрининге, возвращают на клиническую базу в 1 день для проведения оценки исходного состояния и госпитализируют в клиническую базу с 1 по 17 день. Первую дозу ИП (соединения 1 или плацебо) вводят в 1 день натошак согласно графику рандомизации. Такую же общую суточную дозу вводят натошак со 2 по 14 день. Образцы крови собирают в заранее определенное время для оценки ФК и/или клинических лабораторных исследований и/или определения диагностических биомаркеров. Образцы мочи собирают в заранее определенное время для клинических лабораторных исследований. Безопасность отслеживается в течение всего исследования. Субъектов выписывают из клинической базы на 17 день после завершения требуемых для исследования процедур и возвращают в клиническую базу для контрольного посещения на 21 день (± 1 день). В случае, если субъект выбывает из исследования, проводят визит досрочного прекращения участия в исследовании.

После каждой типологической группы делают обзор данных безопасности и обзор данных ФК при необходимости. Обзор параметров проводят перед каждым повышением дозы вместе с конкретным повышением дозы.

Выборочная совокупность исследования: приблизительно 104 здоровых взрослых субъектов (мужчин или женщин с отсутствием репродуктивного потенциала) любой расы возрастом от 18 до 50 лет, включительно, включают в исследование, в котором приблизительно 56 субъектов участвуют в части 1 и приблизительно 48 субъектов участвуют в части 2.

Длительность исследования: предполагаемая длительность исследования, включая части 1 и 2, начиная с первого визита первого пациента до последнего визита последнего пациента, составляет приблизительно 8 месяцев.

Предполагаемая длительность клинической фазы в части 1, начиная с первого визита первого пациента до последнего визита последнего пациента, составляет приблизительно 4 месяца. Предполагаемая длительность участия каждого субъекта в части 1, начиная со скрининга до контрольного посещения, составляет приблизительно 4 недели.

Часть 2 не начинают, пока не будут оценены общие суточные дозы, достигающие, включительно, 240 мг, в 1 части. Только те дозы, которые являются безопасными и переносятся в части 1, будут вводиться в части 2. Предполагаемая длительность клинической фазы части 2, начиная с первого визита первого пациента до последнего визита последнего пациента, составляет приблизительно 6 месяцев. Предполагаемая длительность участия каждого субъекта в части 2, начиная со скрининга до контрольного посещения, составляет приблизительно 6 недель.

Конец исследования определяют либо как дату последнего визита последнего субъекта для завершения исследования, либо как дату получения последних данных от последнего субъекта, которые требуются для первичного, вторичного и/или разведочного анализа, как определено в протоколе и/или плане статистического анализа, в зависимости от того, что является более поздней датой.

Исследовательское лечение.

Часть 1.

Приблизительно 56 субъектов произвольно распределяют и включают в семь запланированных типологических групп. Каждая группа состоит из восьми субъектов; шесть субъектов получают соединение 1 и два субъекта получают плацебо.

Дозы в 1 части вводят в виде активного фармацевтического ингредиента (АФИ) в капсулах (или подобранного плацебо) один раз в сутки (ОРС).

Для части 1 запланированы следующие дозы соединения 1, представленные в табл. 17.

Таблица 17

Дозы соединения 1 в 1 части

Группа	Доза соединения 1 (общая суточная доза)
1A	10 мг
1B	30 мг
1C	60 мг
1D	120 мг
1E	240 мг
1F	480 мг
1G	720 мг

Если возникают связанные с желудочно-кишечным трактом проблемы, такие как непереносимая тошнота или рвота, общие суточные дозы могут быть снижены или могут вводиться два раза в сутки (ДРС) или три раза в сутки (ТРС).

Исследуемый продукт вводят только в одной дозе одновременно, и введение следующей дозы не начинают до тех пор, пока безопасность и переносимость предыдущей дозы не будет оценена и признана приемлемой исследователями и медицинскими наблюдателями от спонсора.

Часть 2.

Часть 2 не начинают, пока не будут оценены общие суточные дозы, достигающие, включительно, 240 мг, в 1 части. Только те дозы, которые являются безопасными и переносятся в части 1, будут вводиться в части 2.

Приблизительно 48 субъектов произвольно распределяют и включают в шесть запланированных типологических групп, где каждая группа состоит из восьми субъектов. В каждой группе шесть субъектов получают соединение 1 и два субъекта получают плацебо.

Планируемый режим дозирования в части 2 включает соединение 1 в капсулах (или подобранного плацебо) ОРС в течение 14 дней. Для части 2 запланированы следующие дозы соединения 1, представленные в табл. 18.

Таблица 18

Дозы соединения 1 во 2 части

Группа	Доза соединения 1 (общая суточная доза)	Длительность
2A	10 мг	Суточно x 14 дней
2B	30 мг	Суточно x 14 дней
2C	60 мг	Суточно x 14 дней
2D	120 мг	Суточно x 14 дней
2E	240 мг	Суточно x 14 дней
2F	480 мг	Суточно x 14 дней

Предложенные в части 2 дозы могут быть модифицированы и/или исключены в зависимости от данных, полученных в части 1. Если требуется изменение предложенного шага повышения дозы, максимальный шаг повышения дозы в части 2 составляет ≤ 3 -кратной предыдущей дозы. Кроме того, максимальная доза, вводимая в части 2, не превышает максимально переносимую дозу (МПД) в части 1 и не превышает 480 мг в сутки в течение 14 дней.

Если возникают связанные с желудочно-кишечным трактом проблемы, такие как непереносимая тошнота или рвота, общие суточные дозы могут быть снижены или могут вводиться ДРС или ТРС.

Исследуемый продукт вводят только в одной дозе одновременно, и введение следующей дозы не начинают до тех пор, пока безопасность и переносимость предыдущей дозы не будет оценена и признана

приемлемой исследователями и медицинскими наблюдателями от спонсора. Кроме того, если определенная доза не переносится в части 1, то эта доза или более высокая доза не будет вводиться в части 2, за исключением случаев ЖК непереносимости (например, тошнота, рвота), которые ослабляют альтернативным режимом дозирования (т.е. ДРС или ТРС).

Обзор оценок безопасности.

Безопасность отслеживается в течение всего исследования. Оценка безопасности включает описание НЯ, РЕ, жизненно важных функций, 12-канальных ЭКГ, клинических лабораторных тестов на безопасность (включая пробы функции печени [ПФП], общий холестерин, триглицериды, липопротеин высокой плотности [ЛПВП] и липопротеина низкой плотности [ЛПНП] в дополнение к стандартной клинической химии, гематологии и исследованию мочи), обзор сопутствующих препаратов/процедур, тесты СКК и отслеживание стула и тесты на беременность для субъектов женского пола. Все НЯ отслеживаются и записываются в течение всего исследования с момента подписания информированного согласия (ИС) до завершения исследования, а также те, которые становятся известными исследователю в течение 28 дней после последней дозы ИП (и те СНЯ, которые становятся известными исследователю в любое время после исследования и которые предположительно могут быть связаны с ИП). Все сопутствующие лекарственные средства и процедуры наблюдаются и записываются с момента, когда субъект подписал ИС до завершения исследования. Контрольное посещение предписано для всех пациентов. Если субъект выбывает из исследования, проводят визит досрочного превращения участия в исследовании.

Обзор фармакокинетических оценок.

В обеих частях исследования образцы крови собирают в заранее определенное время для определения уровней соединения 1 в плазме. Для групп 1C-1G из части 1 (запланированные дозы от 60 до 720 мг), образцы мочи собирают в заранее определенное время для диагностических метаболических анализов. Выраженные метаболиты в плазме и моче идентифицируют, и соединение 1 в моче может быть количественно охарактеризовано как часть диагностических анализов.

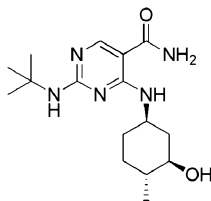
Следующие параметры ФК оценивают для соединения 1, если это приемлемо: максимальная концентрация препарата в плазме (C_{max}); время достижения C_{max} (T_{max}); площадь под кривой "концентрация в плазме-время" от нулевого момента времени до бесконечности (ППК ∞); площадь под кривой "концентрация в плазме-время" от нуля до времени достижения последней концентрации, поддающейся количественному определению (ППК t); площадь под кривой "концентрация в плазме-время" от нулевого момента времени до тау (τ), где τ является интервалом дозирования (ППК τ); период полувыведения во второй фазе фармакокинетической кривой (t_{1/2,z}); выраженный общий клиренс плазмы при пероральном дозировании (CL/F); выраженный общий объем распределения при пероральном дозировании, основанный на конечной фазе (V_z/F); отношение аккумуляции (ОА) на основе ППК τ в 1 и 14 дни.

Концентрации соединения 1 в образцах мочи, собранных в части 1, могут быть далее количественно оценены с применением согласованных методов, если диагностические анализы показывают, что соединение 1 находится в моче в избытке. Следующие параметры ФК, относящиеся к анализам мочи, могут быть затем определены, если это применимо: общее количество лекарственного средства, выведенного неизменным в моче во время периода сбора, начиная от момента перед применением препарата (час 0) до конца сбора (A_e); суммарный процент введенной дозы, выведенный неизменной в моче во время периода сбора, начиная от момента перед применением препарата (час 0) до конца сбора (f_e); почечный клиренс (CL_r).

В описании даны ссылки на множество источников, описание которых включено сюда в качестве ссылки полностью.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

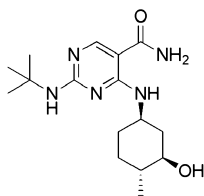
1. Кристаллическая форма соединения 1



1

которая имеет порошковую дифракционную рентгенограмму, включающую пики при приблизительно 10,55, 13,61 и 19,84° 2θ.

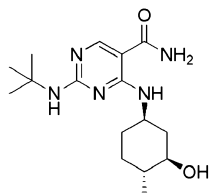
2. Кристаллическая форма соединения 1



1

которая имеет порошковую дифракционную рентгенограмму, включающую пики при приблизительно 9,80, 17,29 и 21,74° 2θ.

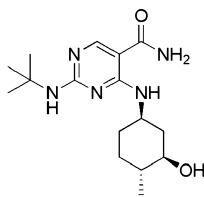
3. Кристаллическая форма соединения 1



1

которая имеет порошковую дифракционную рентгенограмму, включающую пики при приблизительно 9,83, 17,26 и 21,86° 2θ.

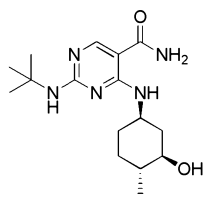
4. Кристаллическая форма соединения 1



1

которая имеет порошковую дифракционную рентгенограмму, включающую пики при приблизительно 10,37, 13,41 и 19,52° 2θ.

5. Кристаллическая форма соединения 1

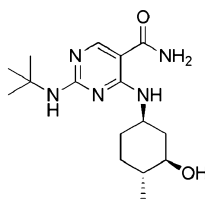


1

которая имеет порошковую дифракционную рентгенограмму, включающую пики при приблизительно 9,92, 17,29 и 21,81° 2θ.

6. Кристаллическая форма соединения 1

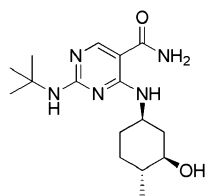
031671



1

которая имеет порошковую дифракционную рентгенограмму, включающую пики при приблизительно 18,53, 20,85 и 21,10° 2θ.

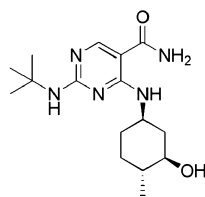
7. Кристаллическая форма соединения 1



1

которая имеет порошковую дифракционную рентгенограмму, включающую пики при приблизительно 9,51, 17,90 и 21,28° 2θ.

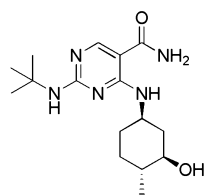
8. Кристаллическая форма соединения 1



1

которая имеет порошковую дифракционную рентгенограмму, включающую пики при приблизительно 9,74, 17,22 и 21,76° 2θ.

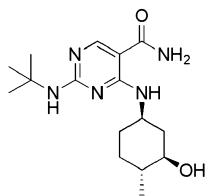
9. Кристаллическая форма соединения 1



1

которая имеет порошковую дифракционную рентгенограмму, включающую пики при приблизительно 7,94, 16,00 и 18,27° 2θ.

10. Аморфное твердое вещество соединения 1



1.

где аморфная форма имеет порошковую дифракционную рентгенограмму, по существу, как показано на фиг. 41.

11. Способ лечения или профилактики состояний путем ингибирования киназного пути JNK1 или JNK2, включающий введение эффективного количества твердой формы по любому из пп.1-10 пациенту, нуждающемуся в таковом.

12. Способ лечения или профилактики интерстициального фиброза легких, системного склероза, склеродермы, хронической нефропатии аллографта, медиированного антителом отторжения или волчанки, включающий введение эффективного количества твердой формы по любому из пп.1-10 пациенту, нуждающемуся в таковом.

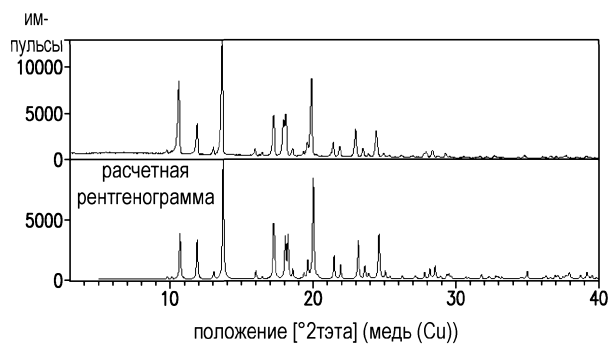
13. Способ лечения или профилактики фиброзных расстройств печени, диабета, метаболического синдрома, приводящих к фиброзным расстройствам печени или состояний, лечимых или предотвращае-

мых ингибированием киназного пути, включающий введение эффективного количества твердой формы по любому из пп.1-10 пациенту, нуждающемуся в таковом.

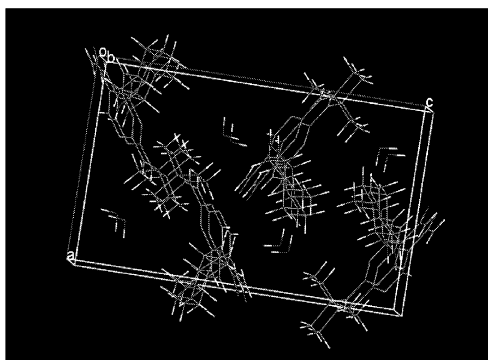
14. Применение кристаллической формы или твердой формы по любому из пп.1-10 для лечения или профилактики состояний путем ингибирования киназного пути JNK1 или JNK2.

15. Применение кристаллической формы или твердой формы по любому из пп.1-10 для лечения или профилактики интерстициального фиброза легких, системного склероза, склеродермы, хронической нефропатии аллографта, медирированного антителом отторжения или волчанки.

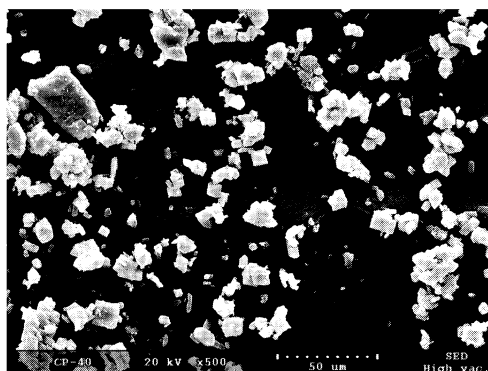
16. Применение кристаллической формы или твердой формы по любому из пп.1-10 для лечения или профилактики фиброзных расстройств печени, диабета, метаболического синдрома, приводящих к фиброзным расстройствам печени, или состояний, лечимых или предотвращаемых ингибированием киназного пути.



Фиг. 1



Фиг. 2



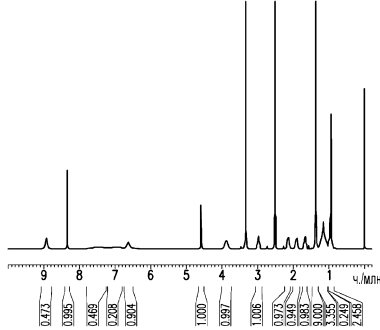
Фиг. 3



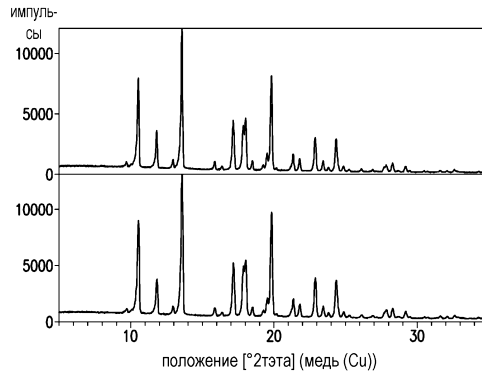
текущие параметры данных

текущие параметры данных		CHANNEL: f1	
EXNO	10	NUC1	1H
PROBHD	1	PI	9.25 usec
FS	приемочные параметры	PUL1	-3.00 dB
DATE	20120904	PULW	30.32182693 W
ВРЕМЯ	9.30	SFO1	300.1418535 MHz
INSTRUM	spect	FS	параметры процесса
PROBHD	5 mm RABBO BB-	SI	32768
PULPROG	zg30	SF	300.1400000 MHz
TD	85336	WDW	EM
растворитель	DMCO	SSB	0
NS	32	LB	0.30 Hz
DS	2	GB	0
		PC	1.00

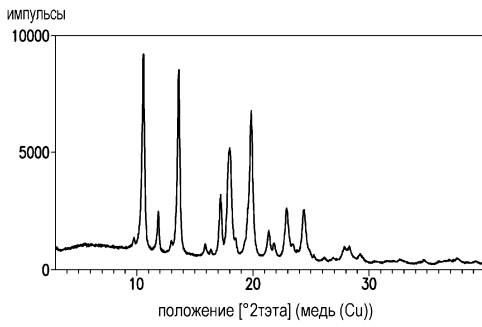
PROTON ДМСО D:\ \ ARD 22



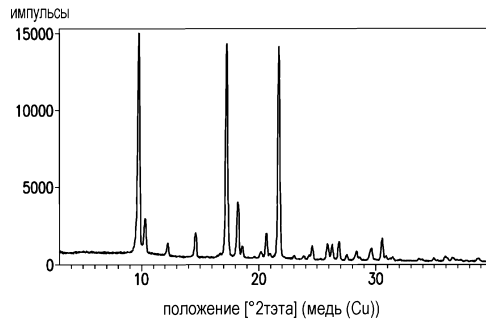
Фиг. 7



Фиг. 8

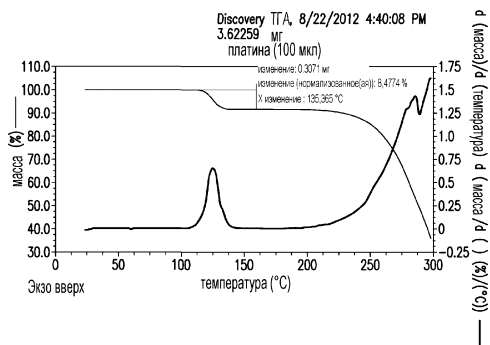


Фиг. 9

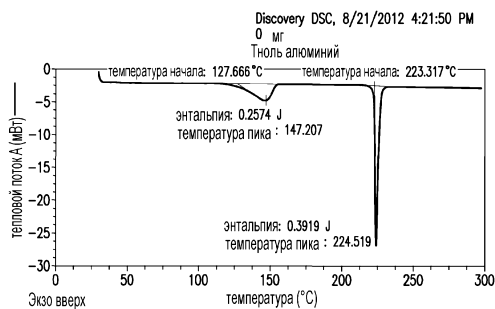


Фиг. 10

031671



Фиг. 11



Фиг. 12



текущие параметры данных

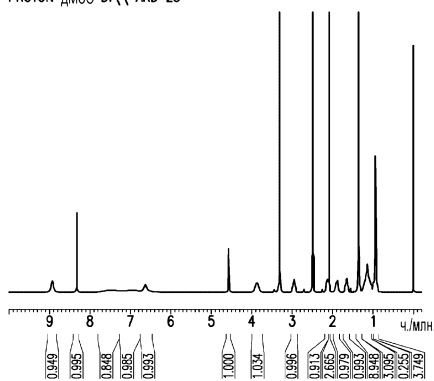
NAME EQ RT в ацетоне
EXPNO 10
PROCNO 1
F5 - примечные параметры
дата 20120904
время 9.30
INSTRUM spect
PROBHD 5 мм PABBO B9-
PULPROG ug30
TD 65536
растворитель ДМСО
NS 32
DS 2

SWH 6186.119 He
FIDRES 0.094423 He
AQ 5.2853587 сек.
RG 25.4
DW 80.800 usec
DE 6.50 usec
TE 297.5 K
D1 1.0000000 сек.
T00 1

CHANNEL f1

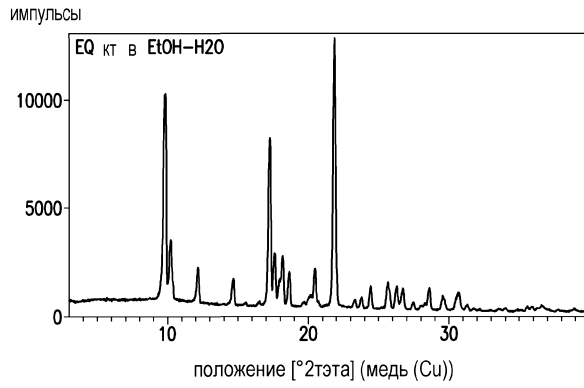
NUC1 1H
P1 9.25 usec
PL1 -3.00 dB
PL1W 30.32182693 W
SFO1 300.1418535 MHe
F5 - параметры процесса
SI 32768
SF 300.1400003 MHe
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 He
GB 0
PC 1.00

EQ RT in ацетоне
PROTON ДМСО D:\ \ ARD 23

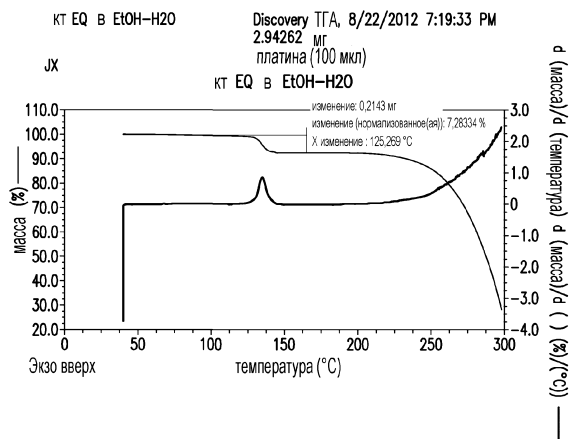


Фиг. 13

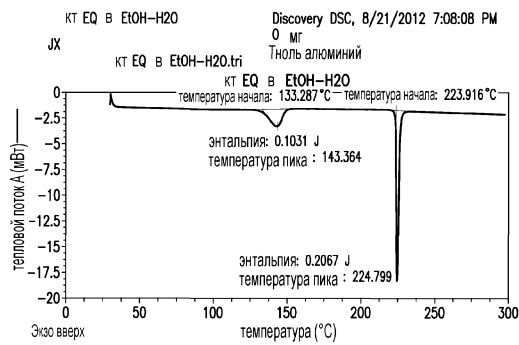
031671



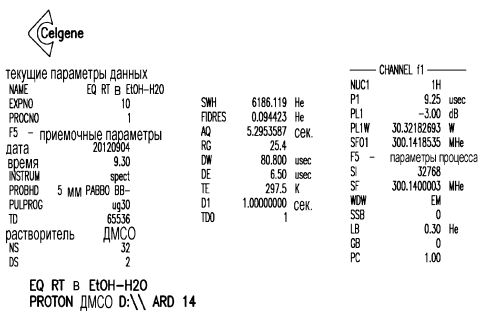
Фиг. 14



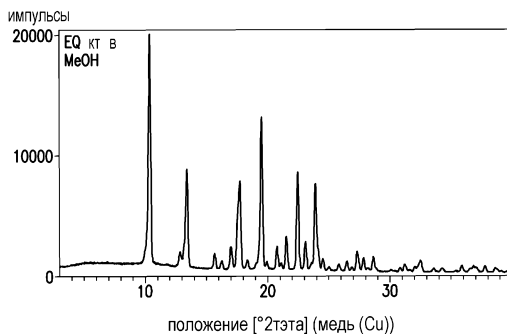
Фиг. 15



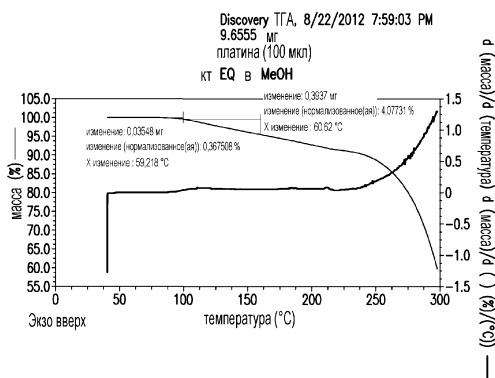
Фиг. 16



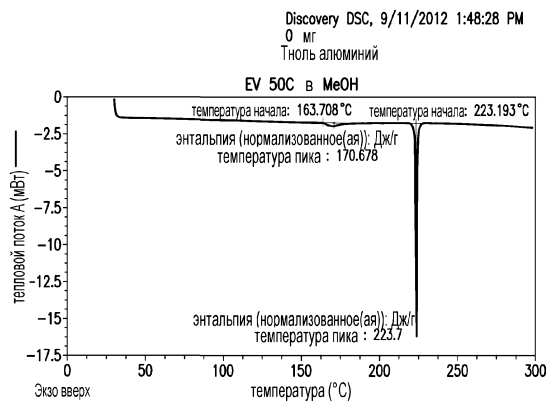
Фиг. 17



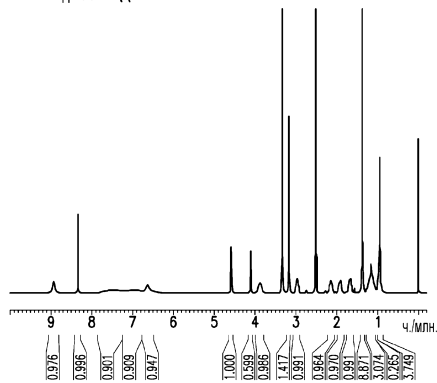
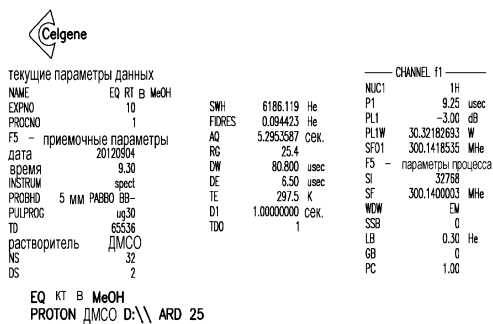
Фиг. 18



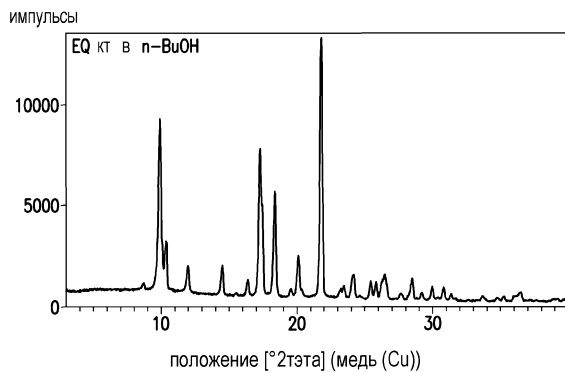
Фиг. 19



Фиг. 20

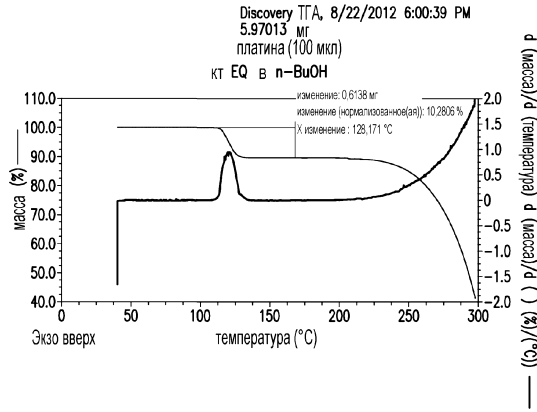


Фиг. 21

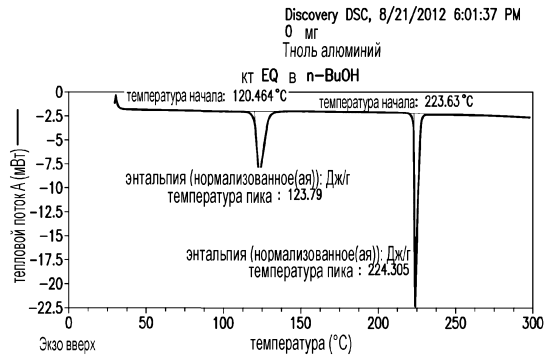


Фиг. 22

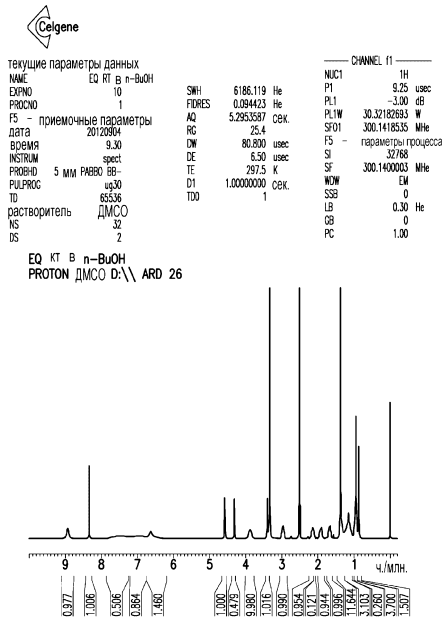
031671



Фиг. 23

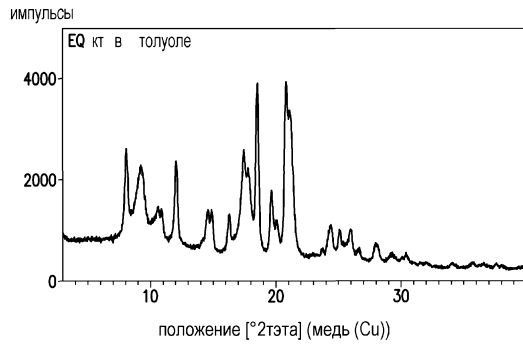


Фиг. 24

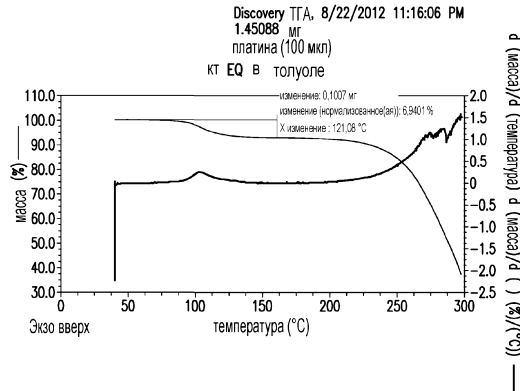


Фиг. 25

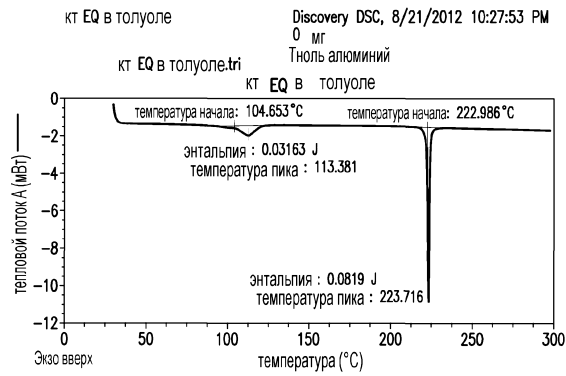
031671



Фиг. 26



Фиг. 27



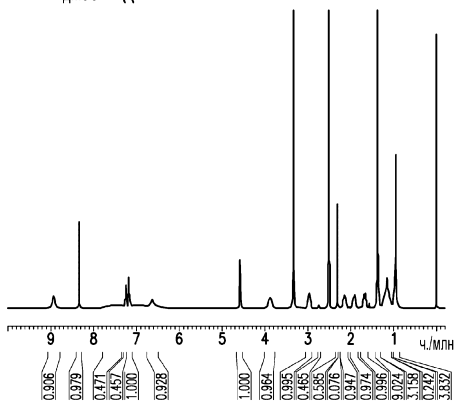
Фиг. 28



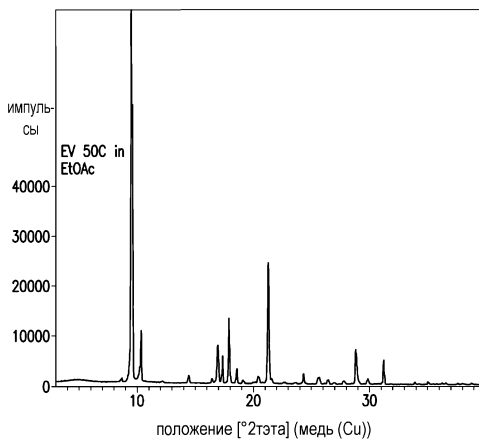
текущие параметры данных

NAME	EQ КТ в толуоле	SWH	6186.119	He	NUC1	1H
EXPNO	10	FIDRES	0.094423	He	P1	9.25 usec
PROCNO	1	AQ	5.2953587	сек.	PL1	-3.00 db
F5 - приемочные параметры		RG	25.4		PL1W	30.32182693 W
дата	20120904	DW	80.800	usec	SFO1	300.1416535 MHe
время	9.30	DE	6.50	usec	F5 -	параметры процесса
INSTRUM	spect	TE	297.5	K	S	32768
PROBHD	5 мм PABBO BB-	D1	1.00000000	сек.	SF	300.1400003 MHe
PULPROG	zg30	TD0	1		WDW	EM
TD	65536				SSB	0
растворитель	DMCO				LB	0.30 He
NS	32				GB	0
DS	2				PC	1.00

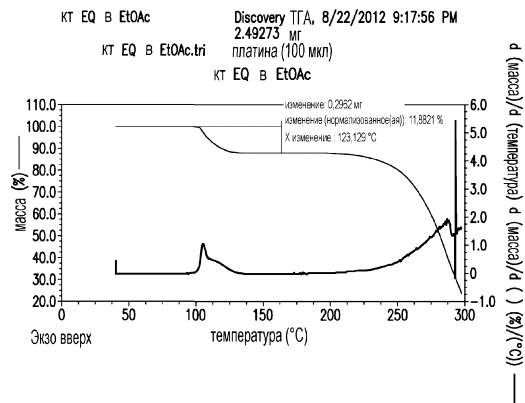
EQ КТ в толуоле
PROTON ДМСО D:\ \ ARD 27



Фиг. 29

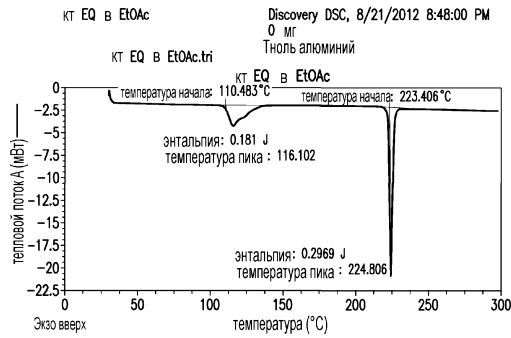


Фиг. 30

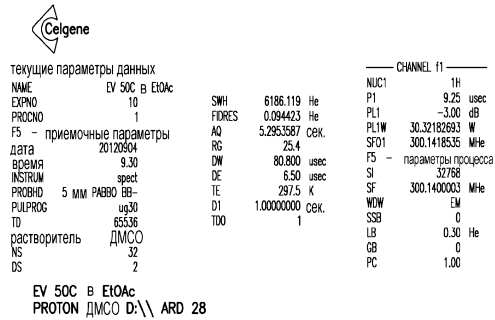


Фиг. 31

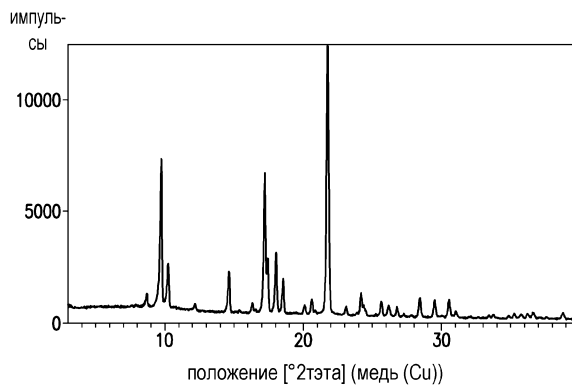
031671



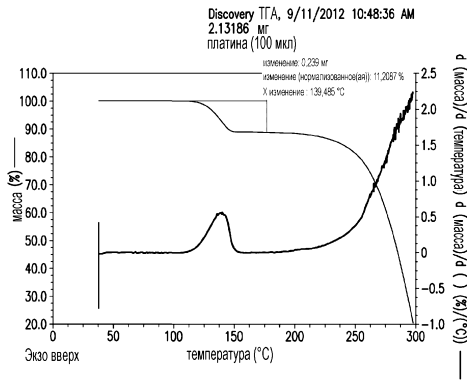
Фиг. 32



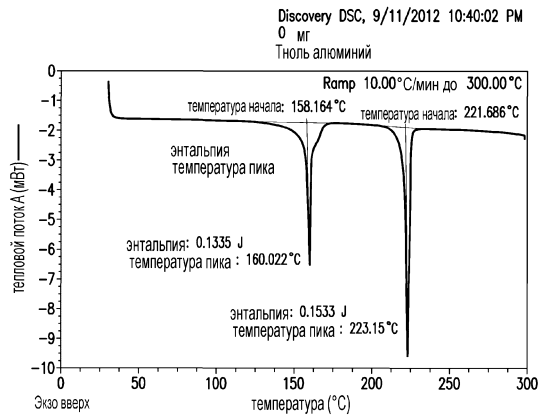
Фиг. 33



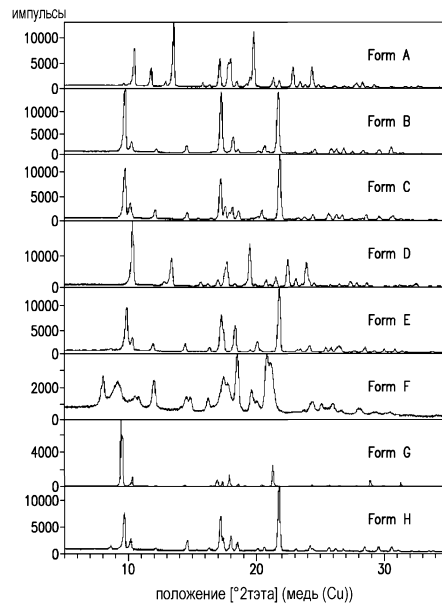
Фиг. 34



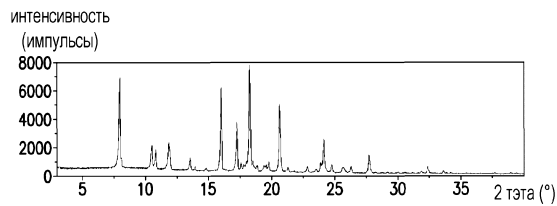
Фиг. 35



Фиг. 36

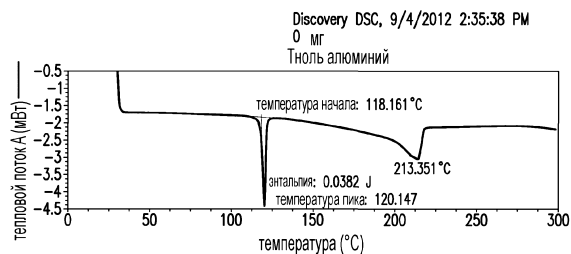


Фиг. 37

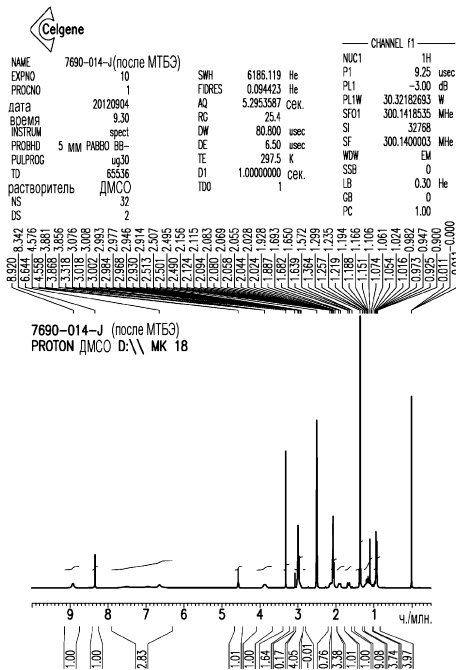


Фиг. 38

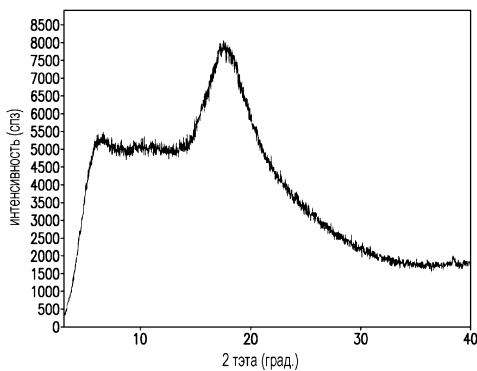
031671



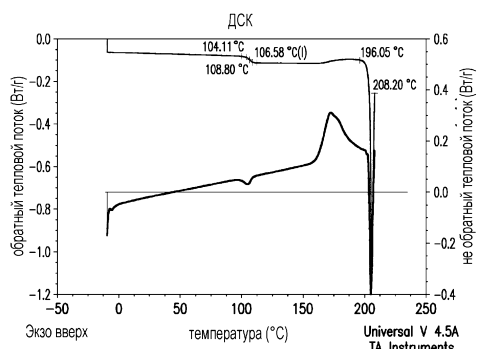
Фиг. 39



Фиг. 40



Фиг. 41



Фиг. 42

