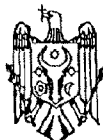




MD/EP 3472157 T2 2023.10.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3472157 (13) T2

(51) Int. Cl: C07D 471/04 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2019 0507 (22) Data de depozit: 2017.06.19 (96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 17734590.7, 2017.06.19 (97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3472157, 2019.04.24 (31) Numărul cererii prioritare: 201662352220 P; 201662397575 P (32) Data de depozit a cererii prioritare: 2016.06.20; 2016.09.21 (33) Țara cererii prioritare: US; US	(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 10/2023, 2023.10.31 (80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 15/2023, 2023.04.12 (82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 06/2019, 2019.06.30
(71) Solicitant: INCYTE CORPORATION, US (72) Inventatori: CHEN Shili, US; JIA Zhongjiang, US; LIU Pingli, US; QIAO Lei, US; WU Yongzhong, US; ZHOU Jiacheng, US; LI Qun, US (73) Titular: INCYTE Corporation, US (74) Mandatar autorizat: PARASCA Dumitru	

(54) Forme cristaline solide ale unui inhibitor BET

(57) Rezumat:

1

Prezenta cerere de brevet se referă la forme solide cristaline ale unui inhibitor de proteină BET cum ar fi BRD2, BRD3, BRD4, și BRD-t, incluzând metode de preparare a acestora, și intermediari în prepararea acestora,

2

în care compusul este util în tratamentul bolilor cum ar fi cancerul.

Revendicări: 28

Figuri: 21

MD/EP 3472157 T2 2023.10.31

(54) Crystalline solid forms of a BET inhibitor**(57) Abstract:**

1

The present application relates to crystalline solid forms of an inhibitor of BET proteins such as BRD2, BRD3, BRD4, and BRD-t, including methods of preparation thereof, and intermediates in the preparation

2

thereof, where the compound is useful in the treatment of diseases such as cancer.

Claims: 28

Fig.: 21

Descriere:**(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)****DOMENIUL INVENȚIEI**

Prezenta cerere de brevet se referă la forme cristaline solide de 2,2,4-trimetil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirolo[2,3-c]piridin-4-il)-6-(metilsulfonil)-2H-benzo[b] [1,4]oxazin-3(4H)-onă, care este un inhibitor de proteine BET cum ar fi BRD2, BRD3, BRD4, și BRD-t, incluzând metode de preparare a acestora, unde compusul este util în tratamentul bolilor cum ar fi cancerul.

BAZELE INVENȚIEI

Genomurile mecanismelor eucariote sunt extrem de organizate în nucleul celulei. ADN este ambalat în cromatină prin înfășurarea în jurul unui miez de proteine histone pentru a forma un nucleozom. Acești nucleozomi sunt compactați suplimentar prin agregare și pliere pentru a forma o structură cromatină extrem de condensată. Este posibilă o serie de diferite stări de condensare, și etanșeitatea acestei structuri variază în timpul ciclului celular, fiind cea mai compactă în timpul procesului de divizare celulară. Structura cromatinei joacă un rol critic în reglarea transcripției genei prin reglarea accesului proteinei la ADN. Structura cromatinei este controlată printr-o serie de modificări post translaționale la proteinele histone, în principal în cozile histonelor H3 și H4 care se extind după structura nucleozomului central. Aceste modificări reversibile includ acetilarea, metilarea, fosforilarea, ubiquitinarea și SUMOizarea. Aceste semne epigenetice sunt scrise și șterse de către enzimele specifice care modifică resturile specifice din coada histonei, formând prin urmare un cod epigenetic. Alte proteine nucleare se leagă la aceste semne și efectuează rezultatele specificate de această informație prin reglarea structurii cromatinei și transcripției genei. Dovezile în creștere leagă modificările genetice de genele care codifică modificatorii epigenetici și regulatori, conducând la semne histone aberante în boli cum ar fi tulburările neurodegenerative, bolile metabolice, inflamație și cancer.

Acetilarea histonă este de obicei asociată cu activarea transcripției genei, deoarece modificarea slăbește interacțiunea între ADN și proteinele histone, permițând un acces mai mare la ADN al mașinării transcripționale. Proteinele specifice se leagă la reziduurile de lizină acetilată în histone pentru a „citi” codul epigenetic. Un modul proteic extrem de conservat, denumit bromodomeniu se leagă la reziduurile de lizină acetilată pe histonă și alte proteine. Există mai mult de 60 de proteine care conțin bromodomenii în genomul uman.

Familia BET (Bromodomeniu și Extra-Terminal) de proteine care conțin bromodomenii cuprinde 4 proteine (BRD2, BRD3, BRD4 și BRD-t) care partajează o organizare structurală conservată care conține bromodomenii N-terminale tandem capabile de legare la reziduurile de lizină acetilată ale histonelor și altor proteine. BRD2, BRD3 și BRD4 sunt exprimate ubicuitar în timp ce BRDt este restricționată la celulele germinale. Proteinele BRD joacă roluri esențiale, dar care nu se suprapun în reglarea transcripției genei și controlarea creșterii celulare. Proteinele BET sunt asociate cu complexe mari de proteine incluzând Mediator, PAFc și complexul de superalungire care reglează multe aspecte ale transcripției genei. S-a arătat că proteinele BRD2 și BRD4 rămân în complex cu cromozomi în timpul mitozei și sunt necesare pentru a promova transcripția genelor critice incluzând ciclina D și c-Myc care inițiază ciclul celular (Mochizuki J Biol. Chem. 2008 283:9040-9048). BRD4 este esențială pentru recrutarea complexului factorului B de alungire translațională a proteinei la promotorii genelor inductibile conducând la fosforilarea polimerazei ARN II și stimularea productivă a transcripției și alungirii genei (Jang și colab. Mol. Cell 2005 19:523-534). În unele cazuri, o activitate kinază a BRD4 poate fosforila direct și activa polimeraza ARN II (Devaiah și colab. PNAS 2012 109:6927-6932). Celulele care nu au BRD4 prezintă progres alterat prin ciclul celular. S-a raportat că BRD2 și BRD3 se asociază cu histonele de-a lungul genelor transcrise activ și pot fi implicate în facilitarea alungirii transcripționale (Leroy și colab, Mol. Cell. 2008 30:51-60). În plus față de histonele acetilate, s-a arătat că proteinele BET se leagă selectiv la factori de transcripție acetilați incluzând subunitatea RelA a NF-κB și GATA1, reglând prin urmare direct activitatea transcripțională a acestor proteine pentru a controla expresia genelor implicate în inflamație și diferențierea hematopoietică (Huang și colab, Mol. Cell. Biol. 2009 29:1375-1387; Lamonica Proc. Nat. Acad. Sci. 2011 108:E159-168).

O translocare recurentă care implică NUT (proteine nucleare în teste) cu BRD3 sau BRD4 pentru a forma o nouă oncogenă de fuziune, BRD-NUT, este găsită într-o formă extrem de malignă a neoplaziei epiteliale (French și colab, Cancer Research 2003 63:304-307; French și colab, Journal of Clinical Oncology 2004 22:4135-4139). Ablatia selectivă a acestei oncogene restabilește diferențierea celulară normală și inversează fenotipul tumorigenic (Filippakopoulos și colab, Nature 2010 468:1068-1073). S-a arătat că distrugerea genetică a BRD2, BRD3 și BRD4 afectează creșterea și viabilitatea unui larg interval de celule tumorale hematologice și solide (Zuber și colab, Nature 2011 478:524-

528; Delmore și colab, Cell 2011 146:904-917). În afară de un rol în cancer, proteinele BET reglează răspunsurile inflamatorii la provocarea bacteriană, și un model hipomorf al BRD2 la șoarece a prezentat niveluri dramatic mai scăzute ale citokinelor inflamatorii și protecție față de diabetul indus de obezitate (Wang și colab Biochem J. 2009 425:71-83; Belkina și colab. J. Immunol 2013). În plus, unele virusuri utilizează aceste proteine BET pentru a lega genomurile lor la cromatina celulei gazdă, ca parte a procesului de replicare virală sau utilizare a proteinelor BET pentru a facilita transcripția și reprimarea genei virale (You și colab, Cell 2004 117:349-60; Zhu și colab, Cell Reports 2012 2:807-816).

Inhibitorii proteinelor BET sunt în curs de dezvoltare. Exemple de inhibitori ai proteinelor BET sunt divulgate în, de exemplu, publicațiile de cerere de brevet U.S. nr. 2014/0275030; 2015/0011540; 2015/0148375; 2015/0148342; 2015/0148372; 2015/0175604; și 2016/007572. În particular, compusul care inhibă BET 2,2,4-trimetil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-4-il)-6-(metilsulfonil)-2H-benzo[b][1,4] oxazin-3(4H)-onă este descris în US 2015/0307493. Pentru dezvoltarea unui medicament, este de obicei avantajoasă utilizarea unei forme de medicament care are proprietăți dezirabile față de prepararea sa, purificarea, reproductibilitatea, stabilitatea, biodisponibilitatea, și alte caracteristici. Corespunzător, formele cristaline solide ale compusului furnizat aici ajută la satisfacerea necesității în curs pentru dezvoltarea de inhibitori BET pentru tratamentul bolilor.

REZUMATUL INVENȚIEI

Prezenta cerere de brevet furnizează, *inter alia*, forme solide cristaline ale unui inhibitor al unui proteine BET, în care inhibitorul este 2,2,4-trimetil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-4-il)-6-(metilsulfonil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-onă.

Prezenta cerere de brevet furnizează de asemenea compoziții farmaceutice cuprinzând o formă solidă cristalină de 2,2,4-trimetil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-4-il)-6-(metilsulfonil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-onă și cel puțin un purtător acceptabil farmaceutic.

Prezenta cerere de brevet furnizează de asemenea o formă solidă cristalină de 2,2,4-trimetil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-4-il)-6-(metilsulfonil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-onă pentru utilizare în tratamentul bolilor și tulburărilor asociate cu activitatea proteinelor BET.

În plus, prezenta cerere de brevet furnizează metode de preparare a 2,2,4-trimetil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-4-il)-6-(metilsulfonil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-onei și a formelor solide cristaline ale acesteia.

Mai mult, sunt divulgați aici compuși intermediari, și metode pentru prepararea lor, utile în sinteza 2,2,4-trimetil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-4-il)-6-(metilsulfonil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-onei.

Detaliile uneia sau mai multor realizări sunt stabilite în descrierea de mai jos. Alte caracteristici, obiecte, și avantaje vor fi evidente din descriere și din revendicări.

SCURTĂ DESCRIERE A DESENELOR

FIG. 1 este un tipar de difracție cu raze X pe pulbere (XRPD) al Formei I a compusului 1.

FIG. 2 este o termogramă calorimetrică cu scanare diferențială (DSC) a Formei I a compusului 1.

FIG. 3 este o termogramă de analiza termogravimetrică (TGA) a Formei I a compusului 1.

FIG. 4 este un tipar XRPD al Formei II a compusului 1.

FIG. 5 este o termogramă DSC a Formei II a compusului 1.

FIG. 6 este o termogramă TGA a Formei II a compusului 1.

FIG. 7 este un tipar XRPD al Formei Ia a compusului 1.

FIG. 8 este un tipar XRPD al Formei III a compusului 1.

FIG. 9 este un tipar XRPD al Formei IV a compusului 1.

FIG. 10 este un tipar XRPD al Formei V a compusului 1.

FIG. 11 este un tipar XRPD al Formei Va a compusului 1.

FIG. 12 este un tipar XRPD al Formei VI a compusului 1.

FIG. 13 este un tipar XRPD al Formei VII a compusului 1.

FIG. 14 este un tipar XRPD al Formei VIII a compusului 1.

FIG. 15 este un tipar XRPD al Formei IX a compusului 1.

FIG. 16 este un tipar XRPD al Formei X a compusului 1.

FIG. 17 este un tipar XRPD al Formei XI a compusului 1.

FIG. 18 este un tipar XRPD al Formei XII a compusului 1.

FIG. 19 este un tipar XRPD al Formei XIII a compusului 1.

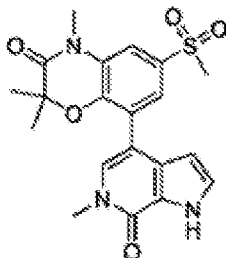
FIG. 20 este un tipar XRPD al Formei XIV a compusului 1.

FIG. 21 este un XRPD al Formei XV a compusului 1.

DESCRIERE DETALIATĂ

Forme cristaline și procese pentru prepararea lor

Prezenta cerere de brevet furnizează, *inter alia*, forme solide cristaline ale unui inhibitor al unui proteine BET, în care inhibitorul este 2,2,4-trimetil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-4-il)-6-(metilsulfonil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-onă (vezi mai jos), la care se face referire în acest document ca „Compusul 1”:



Compusul 1

De obicei, diferite forme cristaline ale aceleiași substanțe au diferite proprietăți vrac legate de, de exemplu, higroscopicitate, solubilitate, și stabilitate. Formele cu puncte de topire ridicate au adesea o bună stabilitate termodinamică care este avantajoasă în prelungirea perioadei de valabilitate a formulărilor medicamentoase care conțin forma solidă. Formele cu puncte de topire mai scăzute sunt adesea mai puțin stabile termodinamic, dar sunt avantajoase prin aceea că ele au o solubilitate crescută în apă, care se traduce printr-o biodisponibilitate crescută a medicamentului. Formele care sunt slab higroscopice sunt dorite pentru stabilitatea lor la căldură și umiditate și sunt rezistente la degradarea în timpul depozitării îndelungate. Formele anhidre sunt adesea dorite deoarece ele pot fi realizate consistent fără preocuparea de variație în greutate sau compoziție din cauza conținutului variabil de solvent sau de apă. Pe de altă parte, formele hidratate sau solvate pot fi avantajoase prin aceea că ele sunt mai puțin probabil să fie higroscopice și pot prezenta o stabilitate îmbunătățită la umiditate în condiții de depozitare.

Formele solide cristaline din prezenta invenție sunt anhidrate.

Compusul 1 poate fi obținut într-o formă cristalină solidă la care se face referire ca Forma I, care este descrisă mai jos și în Exemple. Datele experimentale arată că Forma I este un anhidrat. Forma I este caracterizată prin tiparul său XRPD și prin alte caracteristici ale stării solide. În unele realizări, Forma I are un maxim XRPD caracteristic, în termeni de 2-teta, la aproximativ 12,7 grade. În unele realizări, Forma I are unul sau mai multe maxime XRPD caracteristice, în termeni de 2-teta, selectate dintre aproximativ 8,7, aproximativ 9,8, și aproximativ 12,7 grade. În unele realizări, Forma I are unul sau mai multe maxime XRPD caracteristice, în termeni de 2-teta, selectate dintre aproximativ 8,7, aproximativ 9,8, aproximativ 12,7, aproximativ 21,4, și aproximativ 23,3 grade.

În unele realizări, Forma I are două sau mai multe maxime XRPD caracteristice, în termeni de 2-teta, selectate dintre aproximativ 8,7, aproximativ 9,8, aproximativ 12,7, aproximativ 21,4, și aproximativ 23,3 grade.

În unele realizări, Forma I are două sau mai multe maxime XRPD caracteristice, în termeni de 2-teta, selectate dintre aproximativ 8,7, aproximativ 9,8, aproximativ 11,6, aproximativ 12,7, aproximativ 14,7, aproximativ 15,7, aproximativ 20,0, aproximativ 21,4, aproximativ 23,3, și aproximativ 27,1 grade.

În invenția revendicată, Forma I are trei sau mai mult maxime XRPD caracteristice, în termeni de 2-teta, selectate dintre aproximativ 8,7, aproximativ 9,8, aproximativ 11,6, aproximativ 12,7, aproximativ 14,7, aproximativ 15,7, aproximativ 20,0, aproximativ 21,4, aproximativ 23,3, și aproximativ 27,1 grade.

În unele realizări, Forma I are patru sau mai multe maxime XRPD caracteristice, în termeni de 2-teta, selectate dintre aproximativ 8,7, aproximativ 9,8, aproximativ 11,6, aproximativ 12,7, aproximativ 14,7, aproximativ 15,7, aproximativ 20,0, aproximativ 21,4, aproximativ 23,3, și aproximativ 27,1 grade.

În unele realizări, Forma I are un tipar XRPD substanțial așa cum se arată în FIG. 1.

În unele realizări, Forma I are o termogramă DSC caracterizată printr-un maxim endotermic la o temperatură de aproximativ 266°C. În unele realizări, Forma I are o termogramă DSC substanțial așa cum se arată în FIG. 2.

În unele realizări, Forma I are o termogramă TGA substanțial așa cum se arată în FIG. 3.

Forma I poate fi în general preparată prin precipitarea Formei I dintr-o soluție cuprinzând Compusul 1 și un solvent. În unele realizări, solventul cuprinde metanol, acetonă, n-heptan, sau un amestec al acestora. De exemplu, Forma I poate fi preparată prin precipitarea Formei I dintr-o soluție cuprinzând Compusul 1 și acetonă. Prepararea Formei I poate include adăugarea Compusului 1 până la o soluție saturată de Compus 1 în acetonă și agitarea soluției rezultate la aproximativ 25°C timp de aproximativ 3 zile.

În unele realizări, precipitarea Formei I este efectuată prin (1) reducerea temperaturii soluției Compusului 1 (de exemplu, soluția Compusului 1 la temperatură ridicată), (2) concentrarea soluției Compusului 1, (3) adăugarea unui anti-solvent la soluția Compusului 1, sau orice combinație a acestora. În unele realizări, precipitarea este efectuată prin adăugarea anti-solventului la soluția Compusului 1, în care respectiva soluție a Compusului 1 cuprinde un solvent protic și un solvent aprotic. În unele realizări, solventul protic este metanolul, solventul aprotic este acetona, și anti-solventul este n-heptan. În unele realizări, precipitarea Formei I este efectuată prin adăugarea de n-heptan la soluția Compusului 1, în care respectiva soluție a Compusului 1 cuprinde un metanol și acetona.

În unele realizări, prepararea Formei I cuprinde:

- (ia) încălzirea soluției Compusului 1 la o temperatură de aproximativ 50°C până la aproximativ 60°C;
- (iia) reducerea volumului soluției Compusului 1 la temperatura de aproximativ 50°C până la aproximativ 60°C pentru a forma o soluție cu volum redus a Compusului 1;
- (iiaa) adăugarea unui anti-solvent la soluția cu volum redus a Compusului 1 în timp ce se menține temperatura la aproximativ 55°C până la aproximativ 65°C pentru a forma o soluție caldă a Compusului 1; și
- (iva) răcirea soluției calde a Compusului 1 până la o temperatură de aproximativ 15°C până la aproximativ 30°C pentru a precipita Forma I.

În unele realizări, prepararea Formei I cuprinde:

- (ib) încălzirea soluției Compusului 1, în care soluția cuprinde metanol și acetona ca solvent, până la o temperatură de aproximativ 50°C până la aproximativ 60°C;
- (iib) reducerea volumului soluției Compusului 1 la temperatura de aproximativ 50°C până la aproximativ 60°C pentru a forma o soluție cu volum redus a Compusului 1;
- (iiib) adăugarea de n-heptan la soluția cu volum redus a Compusului 1 în timp ce se menține temperatura la aproximativ 55°C până la aproximativ 65°C pentru a forma o soluție caldă a Compusului 1; și
- (ivb) răcirea soluției calde a Compusului 1 până la o temperatură de aproximativ 15°C până la aproximativ 30°C pentru a precipita Forma I.

Compusul 1 poate fi de asemenea obținut ca o formă cristalină la care se face referire ca Forma II, care este descrisă mai jos și în Exemple. Datele experimentale arată că Forma II este un anhidrat. Forma II este caracterizată prin tiparul său XRPD și prin alte caracteristici ale stării solide. În unele realizări, Forma II are un maxim XRPD caracteristic, în termeni de 2-teta, la aproximativ 17,0 grade. În unele realizări, Forma II are unul sau mai multe maxime XRPD caracteristice, în termeni de 2-teta, selectate dintre aproximativ 17,0 și aproximativ 19,3 grade. În unele realizări, Forma II are unul sau mai multe maxime XRPD caracteristice, în termeni de 2-teta, selectate dintre aproximativ 16,2, aproximativ 17,0, și aproximativ 19,3 grade.

În unele realizări, Forma II are două sau mai multe maxime XRPD caracteristice, în termeni de 2-teta, selectate dintre aproximativ 6,7, aproximativ 9,5, aproximativ 10,5, aproximativ 14,8, aproximativ 16,2, aproximativ 17,0, aproximativ 18,8, și aproximativ 19,3 grade.

În invenția revendicată, Forma II are trei sau mai multe maxime XRPD caracteristice, în termeni de 2-teta, selectate dintre aproximativ 6,7, aproximativ 9,5, aproximativ 10,5, aproximativ 14,8, aproximativ 16,2, aproximativ 17,0, aproximativ 18,8, și aproximativ 19,3 grade.

În unele realizări, Forma II are patru sau mai multe maxime XRPD caracteristice, în termeni de 2-teta, selectate dintre aproximativ 6,7, aproximativ 9,5, aproximativ 10,5, aproximativ 14,8, aproximativ 16,2, aproximativ 17,0, aproximativ 18,8, și aproximativ 19,3 grade.

În unele realizări, Forma II are un tipar XRPD substanțial așa cum se arată în FIG. 4.

În unele realizări, Forma II are o termogramă DSC caracterizată printr-un maxim endotermic la o temperatură de aproximativ 268°C. În unele realizări, Forma II are o termogramă DSC substanțial așa cum se arată în FIG. 5.

În unele realizări, Forma II are o termogramă TGA substanțial așa cum se arată în FIG. 6.

Forma II poate fi în general preparată prin precipitarea Formei II dintr-o soluție cuprinzând Compusul I și un solvent. În unele realizări, solventul cuprinde tetrahidrofuran (THF), acetona, n-heptan, sau un amestec al acestora. În unele realizări, precipitarea Formei II este efectuată (1) reducând temperatura soluției Compusului 1, (2) concentrând soluția Compusului 1, (3) adăugând un anti-solvent la soluția Compusului 1, sau orice combinații ale acestora. În unele realizări, precipitarea Formei II este efectuată prin adăugarea anti-solventului la soluția Compusului 1, în care respectiva soluție cuprinde un solvent eteric și un solvent aprotic. În unele realizări, solventul eteric este THF, solventul aprotic este acetona, și anti-solventul este n-heptan. În unele realizări, precipitarea Formei II este efectuată prin adăugarea n-heptanului la soluția Compusului 1, în care respectiva soluție a Compusului 1 cuprinde THF și acetona.

În unele realizări, prepararea Formei II cuprinde:

(ic) încălzirea soluției Compusului 1 până la o temperatură de aproximativ 50°C până la aproximativ 60°C;

(iic) reducerea volumului soluției Compusului 1 la temperatura de aproximativ 50°C până la aproximativ 60°C pentru a forma o soluție cu volum redus a Compusului 1;

5 (iiic) adăugarea unui anti-solvent la soluția cu volum redus a Compusului 1 în timp ce se menține temperatura la aproximativ 55°C până la aproximativ 65°C pentru a forma o soluție caldă a Compusului 1; și

(ivc) răcirea soluției calde a Compusului 1 până la o temperatură de aproximativ 15°C până la aproximativ 30°C pentru a precipita Forma II.

10 În unele realizări, prepararea Formei II cuprinde:

(id) încălzirea soluției Compusului 1, în care soluția cuprinde THF și acetona ca solvent, la o temperatură de aproximativ 50°C până la aproximativ 60°C;

(iicd) reducerea volumului soluției Compusului 1 la o temperatură de aproximativ 50°C până la aproximativ 60°C pentru o soluție cu volum redus a Compusului 1;

15 (iiid) adăugarea de n-heptan la soluția cu volum redus a Compusului 1 în timp ce se menține temperatura la aproximativ 55°C până la aproximativ 65°C pentru a forma o soluție caldă a Compusului 1; și

(ivd) răcirea soluției calde a Compusului 1 la o temperatură de aproximativ 15°C până la aproximativ 30°C pentru a precipita Forma II.

20 Compusul 1 poate fi de asemenea obținut în forme cristaline solide (nerevendicate) la care se face referire ca Formele Ia, III, IV, V, Va, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, și XV, care sunt descrise mai jos și în Exemple. Formele Ia, III, IV, V, Va, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, și XV sunt caracterizate prin tiparul lor XRPD și prin alte caracteristici ale stării solide.

25 În unele realizări, Forma Ia are unul sau mai multe maxime XRPD caracteristice, în termeni de 2-teta, selectate dintre aproximativ 8,8, aproximativ 10,0, aproximativ 11,7, aproximativ 12,8, și aproximativ 13,5 grade. În unele realizări, Forma Ia are unul sau mai multe maxime XRPD caracteristice, în termeni de 2-teta, selectate dintre aproximativ 8,8, aproximativ 10,0, aproximativ 11,7, aproximativ 12,8, aproximativ 13,5, aproximativ 20,0, aproximativ 21,5, aproximativ 22,6, și aproximativ 23,3 grade. În unele realizări, Forma Ia are un tipar XRPD substanțial așa cum se arată în FIG. 7.

30 În unele realizări, Forma III are unul sau mai multe maxime XRPD caracteristice, în termeni de 2-teta, selectate dintre aproximativ 7,8, aproximativ 12,4, aproximativ 13,1, aproximativ 15,2, și aproximativ 15,5 grade. În unele realizări, Forma III are unul sau mai multe maxime XRPD caracteristice, în termeni de 2-teta, selectate dintre aproximativ 7,8, aproximativ 12,4, aproximativ 13,1, aproximativ 15,2, aproximativ 15,5, aproximativ 16,9, aproximativ 17,5, și aproximativ 20,3 grade. În unele realizări, Forma III are un tipar XRPD substanțial așa cum se arată în FIG. 8.

35 În unele realizări, Forma IV are unul sau mai multe maxime XRPD caracteristice, în termeni de 2-teta, selectate dintre aproximativ 11,2, aproximativ 16,3, aproximativ 18,7, și aproximativ 22,1 grade. În unele realizări, Forma IV are un tipar XRPD substanțial așa cum se arată în FIG. 9.

40 În unele realizări, Forma V are unul sau mai multe maxime XRPD caracteristice, în termeni de 2-teta, selectate dintre aproximativ 8,2, aproximativ 8,5, aproximativ 14,1, aproximativ 16,3, și aproximativ 17,1 grade. În unele realizări, Forma V are unul sau mai multe maxime XRPD caracteristice, în termeni de 2-teta, selectate dintre aproximativ 8,2, aproximativ 8,5, aproximativ 14,1, aproximativ 16,3, aproximativ 17,1, aproximativ 18,9, aproximativ 19,8, aproximativ 21,8, și aproximativ 22,7 grade. În unele realizări, Forma V are un tipar XRPD substanțial așa cum se arată în FIG. 10.

45 În unele realizări, Forma Va are unul sau mai multe maxime XRPD caracteristice, în termeni de 2-teta, selectate dintre aproximativ 8,7, aproximativ 16,5, aproximativ 17,3, aproximativ 19,9, și aproximativ 21,6 grade. În unele realizări, Forma Va are un tipar XRPD substanțial așa cum se arată în FIG. 11. În unele realizări, Forma Va are o termogramă DSC caracterizată printr-un maxim endotermic la o temperatură de aproximativ 133°C, un maxim endotermic la o temperatură de aproximativ 267°C, sau o combinație a acestora.

50 În unele realizări, Forma VI are unul sau mai multe maxime XRPD caracteristice, în termeni de 2-teta, selectate dintre aproximativ 8,5, aproximativ 9,6, aproximativ 11,4, și aproximativ 12,1 grade. În unele realizări, Forma VI are unul sau mai multe maxime XRPD caracteristice, în termeni de 2-teta, selectate dintre aproximativ 8,5, aproximativ 9,6, aproximativ 11,4, aproximativ 12,1, aproximativ 13,5, aproximativ 14,5, aproximativ 15,2, aproximativ 17,1, aproximativ 17,7, aproximativ 18,1, aproximativ 19,2, și aproximativ 20,7 grade. În unele realizări, Forma VI are un tipar XRPD substanțial așa cum se arată în FIG. 12.

55 În unele realizări, Forma VII are unul sau mai multe maxime XRPD caracteristice, în termeni de 2-teta, selectate dintre aproximativ 9,9, aproximativ 12,2, aproximativ 14,8, și aproximativ 15,7 grade. În unele realizări, Forma VII are unul sau mai multe maxime XRPD caracteristice, în termeni de 2-teta,

selectate dintre aproximativ 9,9, aproximativ 12,2, aproximativ 14,8, aproximativ 15,7, aproximativ 17,0, aproximativ 17,5, și aproximativ 18,8 grade. În unele realizări, Forma VII are un tipar XRPD substanțial așa cum se arată în FIG. 13. În unele realizări, Forma VII are o termogramă DSC caracterizată printr-un maxim endotermic la o temperatură de aproximativ 126°C, un maxim endotermic la o temperatură de aproximativ 256°C, un maxim exotermic la o temperatură de aproximativ 260°C, un maxim endotermic la o temperatură de aproximativ 267°C, sau o combinație a acestora.

În unele realizări, Forma VIII are unul sau mai multe maxime XRPD caracteristice, în termeni de 2-teta, selectate dintre aproximativ 8,1, aproximativ 8,5, aproximativ 16,2, și aproximativ 17,0 grade. În unele realizări, Forma VIII are unul sau mai multe maxime XRPD caracteristice, în termeni de 2-teta, selectate dintre aproximativ 8,1, aproximativ 8,5, aproximativ 16,2, aproximativ 16,6, aproximativ 17,0, aproximativ 17,5, aproximativ 18,0, aproximativ 18,9, aproximativ 19,6, și aproximativ 20,1 grade. În unele realizări, Forma VIII are un tipar XRPD substanțial așa cum se arată în FIG. 14. În unele realizări, Forma VIII are o termogramă DSC caracterizată printr-un maxim endotermic la o temperatură de aproximativ 145°C, un maxim endotermic la o temperatură de aproximativ 265°C, sau o combinație a acestora.

În unele realizări, Forma IX are unul sau mai multe maxime XRPD caracteristice, în termeni de 2-teta, selectate dintre aproximativ 8,6, aproximativ 9,1, aproximativ 11,4, aproximativ 13,4, și aproximativ 15,2 grade. În unele realizări, Forma IX are unul sau mai multe maxime XRPD caracteristice, în termeni de 2-teta, selectate dintre aproximativ 8,6, aproximativ 9,1, aproximativ 11,4, aproximativ 13,4, aproximativ 15,2, aproximativ 18,2, aproximativ 22,1, aproximativ 22,8, și aproximativ 23,9 grade. În unele realizări, Forma IX are un tipar XRPD substanțial așa cum se arată în FIG. 15.

În unele realizări, Forma X are unul sau mai multe maxime XRPD caracteristice, în termeni de 2-teta, selectate dintre aproximativ 14,9, aproximativ 15,3, aproximativ 15,8, și aproximativ 17,0 grade. În unele realizări, Forma X are unul sau mai multe maxime XRPD caracteristice, în termeni de 2-teta, selectate dintre aproximativ 14,9, aproximativ 15,3, aproximativ 15,8, aproximativ 17,0, aproximativ 17,7, aproximativ 18,3, și aproximativ 19,7 grade. În unele realizări, Forma X are un tipar XRPD substanțial așa cum se arată în FIG. 16. În unele realizări, Forma X are o termogramă DSC caracterizată printr-un maxim endotermic la o temperatură de aproximativ 121°C, un maxim endotermic la o temperatură de aproximativ 267°C, sau o combinație a acestora.

În unele realizări, Forma XI are unul sau mai multe maxime XRPD caracteristice, în termeni de 2-teta, selectate dintre aproximativ 8,9, aproximativ 12,8, aproximativ 18,0, aproximativ 21,5, aproximativ 22,6, și aproximativ 23,3 grade. În unele realizări, Forma XI are un tipar XRPD substanțial așa cum se arată în FIG. 17.

În unele realizări, Forma XII are unul sau mai multe maxime XRPD caracteristice, în termeni de 2-teta, selectate dintre aproximativ 5,6, aproximativ 11,7, aproximativ 13,8, și aproximativ 14,5 grade. În unele realizări, Forma XII are unul sau mai multe maxime XRPD caracteristice, în termeni de 2-teta, selectate dintre aproximativ 5,6, aproximativ 11,7, aproximativ 13,8, aproximativ 14,5, aproximativ 16,9, aproximativ 17,7, și aproximativ 18,7 grade. În unele realizări, Forma XII are unul sau mai multe maxime XRPD caracteristice, în termeni de 2-teta, selectate dintre aproximativ 5,6, aproximativ 11,7, aproximativ 13,8, aproximativ 14,5, aproximativ 16,9, aproximativ 17,7, aproximativ 18,7, aproximativ 23,5, aproximativ 24,6, aproximativ 34,3, aproximativ 44,2, și 44,6 grade. În unele realizări, Forma XII are un tipar XRPD substanțial așa cum se arată în FIG. 18. În unele realizări, Forma XII are o termogramă DSC caracterizată printr-un maxim endotermic la o temperatură de aproximativ 264°C.

În unele realizări, Forma XIII are unul sau mai multe maxime XRPD caracteristice, în termeni de 2-teta, selectate dintre aproximativ 5,7, aproximativ 8,6, aproximativ 9,8, și aproximativ 11,8 grade. În unele realizări, Forma XIII are unul sau mai multe maxime XRPD caracteristice, în termeni de 2-teta, selectate dintre aproximativ 5,7, aproximativ 8,6, aproximativ 9,8, aproximativ 11,8, aproximativ 12,6, aproximativ 13,4, aproximativ 14,1, aproximativ 14,8, aproximativ 16,6, și aproximativ 19,1 grade. În unele realizări, Forma XIII are un tipar XRPD substanțial așa cum se arată în FIG. 19. În unele realizări, Forma XIII are o termogramă DSC caracterizată printr-un maxim endotermic la o temperatură de 267°C.

În unele realizări, Forma XIV are unul sau mai multe maxime XRPD caracteristice, în termeni de 2-teta, selectate dintre aproximativ 4,0, aproximativ 11,2, aproximativ 11,9, aproximativ 14,1, aproximativ 14,8, și aproximativ 15,9 grade. În unele realizări, Forma XIV are un tipar XRPD substanțial așa cum se arată în FIG. 20. În unele realizări, Forma XIV are o termogramă DSC caracterizată printr-un maxim endotermic la o temperatură de 267°C.

În unele realizări, Forma XV are unul sau mai multe maxime XRPD caracteristice, în termeni de 2-teta, selectate dintre aproximativ 7,4, aproximativ 9,6, aproximativ 12,4, aproximativ 13,4, și aproximativ 15,5 grade. În unele realizări, Forma XV are unul sau mai multe maxime XRPD caracteristice, în termeni de 2-teta, selectate dintre aproximativ 7,4, aproximativ 9,6, aproximativ 12,4,

aproximativ 13,4, aproximativ 15,5, aproximativ 16,9, aproximativ 17,7, aproximativ 19,0, aproximativ 19,5, aproximativ 20,6, și aproximativ 22,5 grade. În unele realizări, Forma XV are un tipar XRPD substanțial așa cum se arată în FIG. 21. În unele realizări, Forma XV are o termogramă DSC caracterizată printr-un maxim endotermic la o temperatură de aproximativ 85°C, un maxim endotermic la o temperatură de aproximativ 172°C, un maxim exotermic la o temperatură de aproximativ 192°C, un maxim endotermic la o temperatură de aproximativ 268°C, sau o combinație a acestora.

Așa cum s-a utilizat în acest document, exprimarea „formă solidă” se referă la un compus furnizat aici fie într-o stare amorfă sau fie într-o stare cristalină („formă cristalină” sau „solid cristalin” sau „formă solidă cristalină”), în care un compus furnizat aici într-o stare cristalină poate include opțional solvent sau apă în rețeaua cristalină, de exemplu, pentru a forma o formă cristalină solvatată sau hidratată. Termenul „hidratat”, așa cum s-a utilizat în acest document, se înțelege că se referă la o formă cristalină care include molecule de apă în rețeaua cristalină. Exemplele de forme cristaline „hidratate” includ hemihidrați, monohidrați, și dihidrați. Alte forme hidratate cum ar fi hidrații de canal sunt de asemenea incluse în înțelesul termenului.

Diferitele forme cristaline ale compusului furnizat aici (de exemplu, Compusul 1) sunt caracterizate prin difracție cu raze X pe pulbere (XRPD), calorimetrie cu scanare diferențială (DSC), și/sau analiză termogravimetrică (TGA). Un tipar de difracție cu raze X pe pulbere (XRPD) al reflexiilor (maximelor) este de obicei considerat o amprentă a unei anumite forme cristaline. Este bine cunoscut că intensitățile relative ale maximelor XRPD pot varia pe larg depinzând de, *inter alia*, tehnica de preparare a mostrei, distribuția dimensiunii cristallului, diferitele filtre utilizate, procedura de montare a mostrei, și instrumentul particular utilizat. În unele cazuri, pot fi observate noi maxime sau maximele existente pot dispărea, depinzând de tipul instrumentului sau de setări (de exemplu, dacă este utilizat sau nu un filtru Ni). Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „maxim” sau „maxim caracteristic” se referă la o reflexie având o înălțime/intensitate relativă de cel puțin aproximativ 3% din înălțimea/intensitatea maximului maxim. Mai mult, variația instrumentului și alți factori pot afecta valorile 2-teta. Astfel, atribuirile maximului, cum ar fi cele raportate aici, pot varia cu plus sau minus aproximativ 0,2° (2-teta), și termenul „substanțial” sau „aproximativ” așa cum s-a utilizat în contextul de XRPD aici se înțelege că se referă la variațiile mai sus menționate.

În același mod, citirile de temperatură în legătură cu DSC, TGA, sau alte experimente termice pot varia cu aproximativ $\pm 3^\circ\text{C}$ depinzând de instrument, setările particulare, prepararea mostrei, etc. Corespunzător, o formă cristalină raportată aici având o termogramă DSC „substanțial” așa cum se arată în oricare din figuri, se înțelege că se potrivește unei astfel de variații.

Termenul „formă cristalină” se înțelege că se referă la o anumită configurație a rețelei unei substanțe cristaline. Diferite forme cristaline ale aceleiași substanțe, au de obicei rețele cristaline diferite (de exemplu, celule unitare), au de obicei proprietăți fizice diferite atribuite diferitelor lor rețele cristaline, și în unele cazuri, au conținut diferit de apă sau solvent. Diferitele rețele cristaline pot fi identificate prin metode de caracterizare a stării solide cum ar fi prin difracție cu raze X pe pulbere (XRPD). Alte metode de caracterizare cum ar fi calorimetria cu scanare diferențială (DSC), analiza termogravimetrică (TGA), și sorbția dinamică a vaporilor (DVS) ajută în plus la identificarea formei cristaline precum și ajută la determinarea stabilității și conținutului de solvent/apă.

Diferite forme cristaline ale unei anumite substanțe, cum ar fi Compusul 1, pot include ambele forme anhidre ale acelei substanțe și formele solvate/hidratate ale acelei substanțe, unde fiecare din formele anhidre și formele solvate/hidratate se disting unele față de celelalte prin tipare XRPD diferite, sau prin alte metode de caracterizare a stării solide, însemnând prin urmare rețele cristaline diferite. În unele cazuri, o singură formă cristalină (de exemplu, identificată printr-un tipar XRPD unic) poate avea conținut variabil de apă sau solvent, unde structura rămâne substanțial nemodificată (ca și tiparul XRPD) în ciuda variației compoziției în raport cu apa și/sau solventul.

În unele realizări, compușii (sau hidrații și solvații acestuia) cererii sunt preparați în loturi la care se face referire ca loturi, mostre, sau preparări. Loturile, mostrele, sau preparările pot include compușii furnizați aici în oricare din formele cristalină sau non-cristalină descrise aici, incluzând formele hidratate și non-hidratate, și amestecuri ale acestora.

Compușii divulgați aici pot include toți izotopii atomilor care apar în ei. Izotopii includ acei atomi care au același număr atomic dar numere de masă diferite. De exemplu, izotopii de hidrogen includ tritii și deuterii.

În unele realizări, compușii furnizați aici (de exemplu, Compusul 1), sau sărurile acestora, sau formele cristaline ale acestora, sunt substanțial izolați. Prin termenul „substanțial izolat” se înțelege că compusul sau sarea sunt cel puțin parțial sau substanțial separate din mediul în care au fost formate sau detectate. Separarea parțială poate include, *de exemplu*, o compoziție îmbogățită în compusul, sărurile, sau formele cristaline furnizate aici. Separarea substanțială poate include compoziții conținând cel puțin

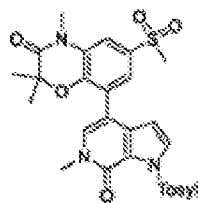
aproximativ 50%, cel puțin aproximativ 60%, cel puțin aproximativ 70%, cel puțin aproximativ 80%, cel puțin aproximativ 90%, cel puțin aproximativ 95%, cel puțin aproximativ 97%, sau cel puțin aproximativ 99% din masa compuşilor, sărurilor, sau formelor cristaline furnizate aici.

Exprimarea „acceptabil farmaceutic” este utilizată aici pentru a se referi la acei compuși, materiale, compoziții și/sau forme de dozare care sunt, în domeniul raționamentului medical, adecvate pentru utilizare în contact cu țesuturile ființelor umane și animale fără toxicitate excesivă, iritare, răspuns alergic, sau altă problemă sau complicație, proporțional cu un raport rezonabil beneficiu/risc.

Procedee pentru prepararea Compusului 1

Prezenta cerere de brevet mai furnizează un procedeu de preparare a Compusului 1, unde procedeu poate fi adecvat pentru extindere. Un procedeu de preparare a Compusului 1 este descris în US 2015/0307493. În comparație cu procedeu descris în US 2015/0307493, procedeu furnizat aici are anumite avantaje care îl fac adecvat pentru extindere. De exemplu, procedeu furnizat aici utilizează mai puțini reactivi periculoși în timp ce oferă randamente ridicate și o bună calitate a produselor. În plus, procedeu furnizat aici poate genera Compusul 7 (vezi mai jos) in situ fără izolarea Compusului 7, care furnizează o mai bună eficiență la o scară largă.

În unele realizări, procedeu de preparare a Compusului 1 cuprinde punerea în reacție a Compusului 8:

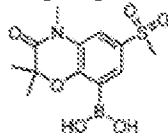


Compusul 8

cu B1, în care B1 este o bază.

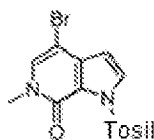
În unele realizări, B1 este o bază hidroxid de metal alcalin cum ar fi hidroxidul de sodiu. Punerea în reacție a Compusului 8 cu B1 poate fi efectuată într-un solvent. În unele realizări, solventul cuprinde un solvent eteric cum ar fi 1,4-dioxan. Solvenții eterici cum ar fi 1,4-dioxan pot oferi Compusul 1 la randament ridicat și de bună calitate. În unele realizări, punerea în reacție a Compusului 8 cu B1 este efectuată la temperatură ridicată, de exemplu, la o temperatură de aproximativ 50°C până la aproximativ 85°C (de exemplu, de aproximativ 60°C până la aproximativ 80°C sau de aproximativ 65°C până la aproximativ 75°C). În unele realizări, temperatura este de aproximativ 70°C. În unele realizări, B1 este prevăzută în exces molar față de cantitatea de Compus 8. În unele realizări, sunt utilizați aproximativ 3 până la aproximativ 4 sau aproximativ 3,5 echivalenți de B1 pe baza 1 echivalent de Compus 8.

În unele realizări, procedeu cuprinde în plus punerea în reacție a Compusului 7:



Compusul 7,

cu Compusul 9:



Compusul 9

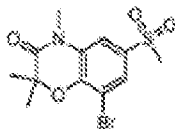
în prezența P2 și B2 pentru a forma Compusul 8, în care P2 este un catalizator metalic de tranziție și B2 este o bază.

În unele realizări, P2 este catalizator metalic de tranziție cum ar fi un catalizator de paladiu. Exemplele de catalizatori de paladiu includ [1,1'-bis(difenilfosfino) ferocen]dicloropaladiu(II) (Pd(dppf)Cl₂, de exemplu, Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂), dicloro(bis{di-*terț*-butil[4-(dimetilamino)fenil]-fosforanil})paladiu (Pd-132), Pd(PPh₃)₄, și tetrakis(tri(o-tolil)fosfină)paladiu(0). În unele realizări, P2 este Pd(dppf)Cl₂. În unele realizări, B2 este o bază bicarbonat metalică alcalină cum ar fi bicarbonatul de sodiu. În unele realizări, B2 este o bază carbonat metalică alcalină cum ar fi K₂CO₃. Punerea în reacție a

Compusului 7 cu Compusul 9 poate fi efectuată într-un solvent. În unele realizări, solventul cuprinde un solvent protic, un solvent eteric, sau un amestec al acestora. În unele realizări, solventul cuprinde apă, 1,4-dioxan, sau un amestec al acestora. În unele realizări, punerea în reacție a Compusului 7 cu Compusul 9 este efectuată la temperatură ridicată, de exemplu, la o temperatură de aproximativ 80°C până la aproximativ 100°C (de exemplu, de aproximativ 85°C până la aproximativ 95°C). În unele realizări, temperatura este de aproximativ 90°C. În unele realizări, aproximativ 1 echivalent de Compus 9 este utilizat pe baza 1 echivalent de Compus 7 sau Compus 6 (care are structura prezentată mai jos). În unele realizări, P2 este prevăzut într-o cantitate catalitică suficientă. De exemplu, aproximativ 0,01 până la aproximativ 0,05 sau aproximativ 0,03 echivalent de P2 este utilizat pe baza 1 echivalent de Compus 7.

În unele realizări, B2 este prevăzută în exces molar față de cantitatea de Compus 9. În unele realizări, aproximativ 2 până la aproximativ 3 sau aproximativ 2,5 echivalenți de B2 sunt utilizați pe baza 1 echivalent de Compus 9.

În unele realizări, procedeul cuprinde în plus punerea în reacție a Compusului 6:



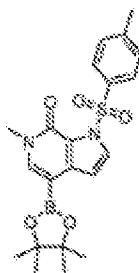
Compusul 6

cu 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) în prezența P3 și B3 pentru a forma Compusul 7, în care P3 este un catalizator metalic de tranziție și B3 este o bază.

În unele realizări, P3 este un catalizator metalic de tranziție cum ar fi un catalizator de paladiu. Exemple de catalizatori de paladiu includ [1,1'-bis (difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu(II) (Pd(dppf)Cl₂), de exemplu, Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂), dicloro(bis{di-*terț*-butil[4-(dimetilamino)fenil]-fosforanil})paladiu (Pd-132), Pd(PPh₃)₄, și tetrakis(tri(o-tolil)fosfină)paladiu(0). În unele realizări, P3 este Pd(dppf)Cl₂. În unele realizări, B3 este o bază acetat metalică alcalină cum ar fi acetatul de potasiu. Punerea în reacție a Compusului 6 cu 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) poate fi efectuată într-un solvent. În unele realizări, solventul cuprinde un solvent eteric cum ar fi 1,4-dioxan. În unele realizări, punerea în reacție a Compusului 6 cu 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) este efectuată la temperatură ridicată, de exemplu, la o temperatură de aproximativ 70°C până la aproximativ 90°C (de exemplu, de 75°C până la aproximativ 85°C). În unele realizări, temperatura este de aproximativ 80°C. În unele realizări, reactivul 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) este prevăzut în exces molar față de cantitatea de Compus 6. În unele realizări, aproximativ 2 până la aproximativ 2,5 echivalenți de 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) sunt utilizați pe baza 1 echivalent de Compus 6. În unele realizări, B3 este prevăzută în exces molar față de cantitatea de Compus 6. În unele realizări, aproximativ 3 până la aproximativ 3,5 echivalenți de B3 sunt utilizați pe baza 1 echivalent de Compus 6. În unele realizări, P3 este prevăzut într-o cantitate catalitică suficientă. În unele realizări, aproximativ 0,01 până la aproximativ 0,05 sau aproximativ 0,03 echivalenți de P3 sunt utilizați pe baza 1 echivalent de Compus 6.

În unele realizări, punerea în reacție pentru a forma Compusul 7 și apoi ulterior pentru a forma Compusul 8 este efectuată în același vas de reacție fără izolarea Compusului 7. Când punerea în reacție pentru a forma Compusul 7 și apoi Compusul 8 este efectuată în același vas de reacție (fără izolarea Compusului 7), Compusul 8 poate fi format din Compusii 7 și 9 fără adăugarea de P2, de exemplu, prin utilizarea P3 (un catalizator metalic de tranziție) în același vas de reacție pentru a forma Compusul 7. Alternativ, reacțiile de cuplare pentru a genera Compusul 8 din Compusul 6 pot fi efectuate în două etape separate, unde Compusul 7 este izolat și P2 este utilizat în reacție pentru a genera Compusul 8 din Compusul 7.

Alternativ, Compusul 8 poate fi preparat printr-un procedeu cuprinzând punerea în reacție a Compusului 6 cu Compusul 15:



Compusul 15

în prezența P4 și B4, în care P4 este catalizator metalic de tranziție și B4 este o bază.

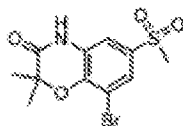
În unele realizări, P4 este un catalizator metalic de tranziție cum ar fi un catalizator de paladiu. Exemplele de catalizatori de paladiu includ 4-(di-*terț*-butilfosfino)-*N,N*-dimetilnilină-dicloropaladiu (2:1), Pd(dppf)Cl₂ (de exemplu, Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂), dicloro(bis{di-*terț*-butil[4-(dimetilamino)fenil]-fosforanil})paladiu (Pd-132), Pd(PPh₃)₄, și tetrakis(tri(o-tolil)fosfină)paladiu(0). În unele realizări, P4 este 4-(di-*terț*-butilfosfino)-*N,N*-dimetilnilină-dicloropaladiu (2:1). În unele realizări, P4 este Pd(dppf)Cl₂ (de exemplu, Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂). În unele realizări, B4 este o bază cum ar fi fluorura de cesiu. Într-o altă realizare, B4 este un carbonat metalic alcalin cum ar fi K₂CO₃. Punerea în reacție a Compusului 6 cu Compusul 15 poate fi efectuată într-un solvent. În unele realizări, solventul cuprinde un solvent protic, un solvent eteric, sau un amestec al acestora. În unele realizări, punerea în reacție este efectuată într-un solvent cuprinzând 1,4-dioxan, apă, sau un amestec al acestora. În unele realizări, punerea în reacție a Compusului 6 cu Compusul 15 este efectuată la o temperatură ridicată (de exemplu, mai ridicată decât temperatura camerei) cum ar fi la aproximativ temperatura de reflux. În unele realizări, aproximativ 1 echivalent de Compus 15 este utilizat pe baza 1 echivalent de Compus 6. În unele realizări, B4 este prevăzută în exces molar față de Compusul 6. În unele realizări, aproximativ 3 până la aproximativ 4 sau aproximativ 3,5 echivalenți de B4 sunt utilizați pe baza 1 echivalent de Compus 6. P4 este de obicei furnizat într-o cantitate catalitică suficientă. În unele realizări, aproximativ 0,01 până la aproximativ 0,1 sau aproximativ 0,05 echivalenți de P4 sunt utilizați pe baza 1 echivalent de Compus 6.

În unele realizări, Compusul 15 poate fi preparat printr-un procedeu cuprinzând punerea în reacție a Compusului 9 cu 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) în prezența P8 și B8, în care P8 este un catalizator metalic de tranziție și B8 este o bază.

În unele realizări, P8 este un catalizator metalic de tranziție cum ar fi un catalizator de paladiu. Exemplele de catalizatori de paladiu includ tris(dibenzilidenacetone)dipaladiu(0) (Pd₂(dba)₃, 4-(di-*terț*-butilfosfino)-*N,N*-dimetilnilină-dicloropaladiu (2:1), Pd(dppf)Cl₂ (de exemplu, Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂), dicloro(bis{di-*terț*-butil[4-(dimetilamino)fenil]-fosforanil})paladiu (Pd-132), Pd(PPh₃)₄, și tetrakis(tri(o-tolil)fosfină)paladiu(0). În unele realizări, P8 este tris(dibenzilidenacetone)dipaladiu(0) (Pd₂(dba)₃ (de exemplu, unde dicitlohexil(2',4',6'-triizopropilbifenil-2-il)fosfină (Xphos) poate fi adăugat ca ligand). În unele realizări, B8 este o bază acetat metalică alcalină cum ar fi acetatul de potasiu. Punerea în reacție a Compusului 9 cu 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) poate fi efectuată într-un solvent. În unele realizări, solventul cuprinde un solvent eteric cum ar fi 1,4-dioxan. În unele realizări, punerea în reacție a Compusului 9 cu 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) este efectuată la o temperatură de aproximativ 75°C până la aproximativ 95°C. În unele realizări, temperatura este de aproximativ 80°C până la aproximativ 90°C sau de aproximativ 80°C până la aproximativ 85°C. În unele realizări, aproximativ 2 echivalenți de 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) sunt utilizați pe baza 1 echivalent de Compus 9. În unele realizări, B8 este prevăzută în exces molar față de Compusul 9. În unele realizări, aproximativ 2 până la aproximativ 3 B8 sunt utilizați pe baza 1 echivalent de Compus 9. P8 este de obicei furnizat într-o cantitate catalitică suficientă. În unele realizări, aproximativ 0,01 până la aproximativ 0,1 sau aproximativ 0,025 echivalenți de P8 sunt utilizați pe baza 1 echivalent de Compus 9.

În unele realizări, Compusul 6 poate fi preparat în conformitate cu procedurile din US2015/0307493.

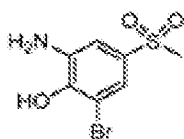
În unele realizări, Compusul 6 este preparat printr-un procedeu cuprinzând punerea în reacție a Compusului 5:



Compusul 5

cu un agent de metilare și B5, în care B5 este o bază. În unele realizări, agentul de metilare este iodura de metil (MeI), sulfatul de dimetil, carbonatul de dimetil, sau tetrametilclorura de amoniu. În unele realizări, agentul de metilare este iodura de metil. În unele realizări, B5 este o bază carbonat metalică alcalină cum ar fi carbonatul de potasiu (K_2CO_3). În unele realizări, punerea în reacție a Compusului 5 cu agentul de metilare este efectuată într-un solvent cuprinzând, de exemplu, un solvent aprotic cum ar fi N,N-dimetilformamidă (DMF). În unele realizări, punerea în reacție a Compusului 5 cu agentul de metilare este efectuată la o temperatură de aproximativ 10°C până la aproximativ 20°C sau de aproximativ 15°C până la aproximativ 20°C.

În unele realizări, Compusul 5 este preparat printr-un procedeu cuprinzând punerea în reacție a Compusului 4:



Compusul 4

cu bromură de 2-bromo-2-metilpropanoil și B6, în care B6 este o bază. În unele realizări, B6 este un carbonat metalic alcalin cum ar fi carbonatul de potasiu (K_2CO_3). Punerea în reacție a Compusului 4 cu bromura de 2-bromo-2-metilpropanoil poate fi efectuată în prezența unui solvent. De exemplu, solventul cuprinde acetonitril, apă, sau un amestec al acestora. Punerea în reacție a Compusului 4 cu bromura de 2-bromo-2-metilpropanoil poate fi efectuată la temperatură ridicată, de exemplu, la o temperatură de aproximativ 60°C până la aproximativ 90°C. În unele realizări, temperatura este de aproximativ 75°C.

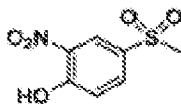
În unele realizări, Compusul 4 este preparat printr-un procedeu cuprinzând punerea în reacție a Compusului 3:



Compusul 3

cu un agent reducător. În unele realizări, agentul reducător este hidrosulfitul de sodiu sau H_2/Ni Raney. Punerea în reacție a Compusului 3 cu agentul reducător poate fi efectuată în prezența unui solvent. În unele realizări, solventul cuprinde un solvent protic (de exemplu, apă și metanol), un solvent eteric (tetrahidrofuran), sau un amestec al acestora. În unele realizări, punerea în reacție a Compusului 3 și hidrosulfitul de sodiu este efectuată în apă, tetrahidrofuran, sau într-un amestec al acestora. În unele realizări, punerea în reacție a Compusului 3 cu H_2/Ni Raney este efectuată în metanol. În unele realizări, punerea în reacție a Compusului 3 cu agentul reducător este efectuată la temperatura camerei. În unele realizări, hidrosulfitul de sodiu este utilizat în combinație cu bicarbonatul de sodiu. Punerea în reacție a Compusului 3 cu hidrosulfitul de sodiu și bicarbonatul de sodiu poate produce Compusul 4 sub condiții ușoare de proces în comparație cu H_2/Ni Raney, care poate fi periculos la scară largă.

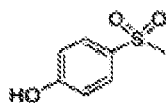
În unele realizări, Compusul 3 este preparat printr-un procedeu cuprinzând punerea în reacție a Compusului 2:



Compusul 2

cu N-bromosuccinimidă (NBS). Utilizarea de NBS poate asigura un randament ridicat și o bună calitate a produsului pe o scară largă, de exemplu, la o scară de kilograme. În unele realizări, punerea în reacție este efectuată într-un solvent cuprinzând un solvent aprotic cum ar fi N,N-dimetilformamidă (DMF). În unele realizări, punerea în reacție este efectuată la temperatura camerei.

În unele realizări, Compusul 2 este preparat printr-un procedeu cuprinzând punerea în reacție a Compusului 1a:

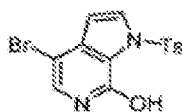


Compusul 1a

5 cu acidul azotic și acidul acetic. În unele realizări, punerea în reacție este efectuată la o temperatură de aproximativ 60°C până la aproximativ 90°C sau de aproximativ 75°C până la aproximativ 80°C.

În unele realizări, Compusul 9 poate fi preparat în conformitate cu procedurile din US2015/0307493 și WO2013/097601.

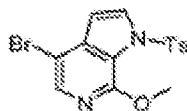
În unele realizări, Compusul 9 este preparat printr-un procedeu cuprinzând punerea în reacție a Compusului 14:



Compusul 14

10 cu iodura de metil și hidrura de sodiu. În unele realizări, punerea în reacție este efectuată într-un solvent cuprinzând un solvent aprotic cum ar fi N,N-dimetilformamidă (DMF).

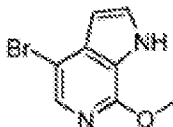
În unele realizări, Compusul 14 este preparat printr-un procedeu cuprinzând punerea în reacție a Compusului 13:



Compusul 13

15 cu un acid. În unele realizări, acidul este un acid apos puternic cum ar fi HCl. În unele realizări, punerea în reacție este efectuată într-un solvent cuprinzând un solvent eteric cum ar fi 1,4-dioxan.

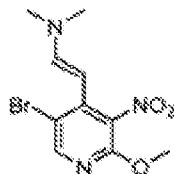
În unele realizări, Compusul 13 este preparat printr-un procedeu cuprinzând punerea în reacție a Compusului 12:



Compusul 12

20 cu clorură de *p*-toluensulfonil (p-TsCl) și hidruură de sodiu (NaH). În unele realizări, punerea în reacție este efectuată într-un solvent cuprinzând un solvent aprotic cum ar fi N,N-dimetilformamidă (DMF).

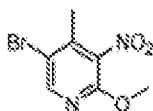
În unele realizări, Compusul 12 este preparat printr-un procedeu cuprinzând punerea în reacție a Compusului 11:



Compusul 11

25 cu fierul (Fe) și acidul acetic (HOAc). În unele realizări, punerea în reacție este efectuată într-un solvent cuprinzând un solvent eteric cum ar fi tetrahidrofuran (THF). Combinația de fier și acid acetic poate fi utilizată ca agent reducător și poate fi o alternativă mai sigură pentru un agent reducător cum ar fi H₂/Ni Raney, care poate fi periculos la scară largă.

30 În unele realizări, Compusul 11 este preparat printr-un procedeu cuprinzând punerea în reacție a Compusului 10:



Compusul 10

cu 1,1-dietoxi-N,N-dimetilmetanamină cu B7, în care B7 este o bază. În unele realizări, B7 este un alcoxid metalic alcalin cum ar fi metanolatul de litiu. În unele realizări, punerea în reacție este efectuată într-un solvent cuprinzând un solvent aprotic cum ar fi N,N-dimetilformamidă (DMF).

5 În unele realizări, procedeul de preparare a Compusului 6 cuprinde:

- (i) punerea în reacție a Compusului 1a cu acid azotic și acid acetic pentru a forma Compusul 2;
- (ii) punerea în reacție a Compusului 2 cu N-bromosuccinimidă (NBS) pentru a forma Compusul 3;
- (iii) punerea în reacție a Compusului 3 cu un agent reducător pentru a forma Compusul 4;
- (iv) punerea în reacție a Compusului 4 cu bromura de 2-bromo-2-metilpropanoil și B6 pentru a forma
- 10 Compusul 5; și
- (v) punerea în reacție a Compusului 5 cu un agent de metilare și B5 pentru a forma Compusul 6.

În unele realizări, procedeul de preparare a Compusului 9 cuprinde:

- (i) punerea în reacție a Compusului 10 cu 1,1-dietoxi-N,N-dimetilmetanamină cu B7 pentru a forma
- 15 Compusul 11;
- (ii) punerea în reacție a Compusului 11 cu fierul (Fe) și acidul acetic (HOAc) pentru a forma Compusul 12;
- (iii) punerea în reacție a Compusului 12 cu clorură de *p*-toluensulfonil (p-TsCl) și hidrură de sodiu (NaH) pentru a forma Compusul 13;
- (iv) punerea în reacție a Compusului 13 cu un acid pentru a forma Compusul 14; și
- 20 (v) punerea în reacție a Compusului 14 cu iodura de metil și hidrura de sodiu pentru a forma Compusul 9.

În unele realizări, procedeul de preparare a Compusului 1, sau a unei săruri a acestuia, cuprinde:

- (i) punerea în reacție a Compusului 6 cu 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) în
- prezența P3 și B3 pentru a forma Compusul 7;
- (ii) punerea în reacție a Compusului 7 cu Compusul 9 în prezența P2 și B2 pentru a forma Compusul 8; și
- 25 (iii) punerea în reacție a Compusului 8 cu B1 pentru a forma Compusul 1, sau o sare a acestuia.

În unele realizări, procedeul de preparare a Compusului 1, sau a unei săruri a acestuia, cuprinde:

- (i) punerea în reacție a Compusului 6 cu Compusul 15 în prezența P4 și B4 pentru a forma Compusul 8; și
- (ii) punerea în reacție a Compusului 8 cu B1 pentru a forma Compusul 1, sau o sare a acestuia.

În unele realizări, procedeul de preparare a Compusului 1, sau a unei săruri a acestuia, cuprinde:

- 30 (i) punerea în reacție a Compusului 9 cu 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) în prezența P8 și B8 pentru a forma Compusul 15;
- (ii) punerea în reacție a Compusului 6 cu Compusul 15 în prezența P4 și B4 pentru a forma Compusul 8; și
- (iii) punerea în reacție a Compusului 8 cu B1 pentru a forma Compusul 1, sau o sare a acestuia.

35 În unele realizări, procedeul de preparare a Compusului 1 cuprinde:

- (i) punerea în reacție a Compusului 1a cu acidul azotic și acidul acetic pentru a forma Compusul 2;
- (ii) punerea în reacție a Compusului 2 cu N-bromosuccinimidă (NBS) pentru a forma Compusul 3;
- (iii) punerea în reacție a Compusului 3 cu un agent reducător pentru a forma Compusul 4;
- (iv) punerea în reacție a Compusului 4 cu bromura de 2-bromo-2-metilpropanoil și B6 pentru a forma
- 40 Compusul 5;
- (v) punerea în reacție a Compusului 5 cu un agent de metilare și B5 pentru a forma Compusul 6;
- (vi) punerea în reacție a Compusului 6 cu 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) în prezența P3 și B3 pentru a forma Compusul 7;
- (vii) punerea în reacție a Compusului 7 cu Compusul 9 în prezența P2 și B2 pentru a forma Compusul 8;
- 45 și
- (viii) punerea în reacție a Compusului 8 cu B1 pentru a forma Compusul 1.

În unele realizări, procedeul de preparare a Compusului 1 cuprinde:

- (i) punerea în reacție a Compusului 1a cu acidul azotic și acidul acetic pentru a forma Compusul 2;
- (ii) punerea în reacție a Compusului 2 cu N-bromosuccinimidă (NBS) pentru a forma Compusul 3;
- 50 (iii) punerea în reacție a Compusului 3 cu un agent reducător pentru a forma Compusul 4;
- (iv) punerea în reacție a Compusului 4 cu bromura de 2-bromo-2-metilpropanoil și B6 pentru a forma Compusul 5;
- (v) punerea în reacție a Compusului 5 cu un agent de metilare și B5 pentru a forma Compusul 6;

(vi) punerea în reacție a compusului 6 cu Compusul 15 în prezența P4 și B4 pentru a forma Compusul 8; și

(vii) punerea în reacție a Compusului 8 cu B1 pentru a forma Compusul 1.

În unele realizări, procedeul de preparare a Compusului 1 cuprinde:

5 (i) punerea în reacție a Compusului 10 cu 1,1-dietoxi-N,N-dimetilmetanamină cu B7 pentru a forma Compusul 11;

(ii) punerea în reacție a Compusului 11 cu fierul (Fe) și acidul acetic (HOAc) pentru a forma Compusul 12;

10 (iii) punerea în reacție a Compusului 12 cu clorura de *p*-toluensulfonil (p-TsCl) și hidrura de sodiu (NaH) pentru a forma Compusul 13;

(iv) punerea în reacție a Compusului 13 cu un acid pentru a forma Compusul 14;

(v) punerea în reacție a Compusului 14 cu iodura de metil și hidrura de sodiu pentru a forma Compusul 9;

(vi) punerea în reacție a Compusului 7 cu Compusul 9 în prezența P2 și B2 pentru a forma Compusul 8; și

(vii) punerea în reacție a Compusului 8 cu B1 pentru a forma Compusul 1.

15 În unele realizări, procedeul de preparare a Compusului 1 cuprinde:

(i) punerea în reacție a Compusului 10 cu 1,1-dietoxi-N,N-dimetilmetanamină cu B7 pentru a forma Compusul 11;

(ii) punerea în reacție a Compusului 11 cu fierul (Fe) și acidul acetic (HOAc) pentru a forma Compusul 12;

20 (iii) punerea în reacție a Compusului 12 cu clorura de *p*-toluensulfonil (p-TsCl) și hidrura de sodiu (NaH) pentru a forma Compusul 13;

(iv) punerea în reacție a Compusului 13 cu un acid pentru a forma Compusul 14;

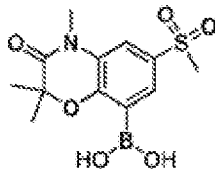
(v) punerea în reacție a Compusului 14 cu iodura de metil și hidrura de sodiu pentru a forma Compusul 9;

25 (vi) punerea în reacție a Compusului 9 cu 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) în prezența P8 și B8 pentru a forma Compusul 15;

(vii) punerea în reacție a Compusului 6 cu Compusul 15 în prezența P4 și B4 pentru a forma Compusul 8; și

(viii) punerea în reacție a Compusului 8 cu B1 pentru a forma Compusul 1.

Este divulgat aici un compus care este



Compusul 7

30 sau o sare a acestuia.

În unele realizări, este furnizat aici un procedeu de punere în reacție a Compusului 6 cu 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) în prezența P3 și B3 pentru a forma Compusul 7.

35 Se apreciază că anumite caracteristici ale invenției, care sunt, pentru claritate, descrise în contextul realizărilor separate, pot fi de asemenea furnizate în combinație într-o singură realizare (în timp ce realizările sunt destinate pentru a fi combinate dacă sunt scrise în mai multe forme dependente). Invers, diferite caracteristici ale invenției care sunt, pentru concizie, descrise în contextul unei singure realizări, pot fi de asemenea furnizate separat sau în orice subcombinație adecvată.

40 În unele realizări, o soluție a Compusului 1 la temperatură ridicată cum s-a descris aici se referă la o soluție la o temperatură care este peste temperatura camerei. De exemplu, soluția Compusului 1 la temperatură ridicată ar avea o temperatură peste aproximativ temperatura camerei, de exemplu, peste aproximativ 20°C, peste aproximativ 30°C, peste aproximativ 40°C, peste aproximativ 50°C, peste aproximativ 60°C, peste aproximativ 70°C, peste aproximativ 80°C, peste aproximativ 90°C, sau peste aproximativ 100°C.

45 În unele realizări, concentrarea unei soluții cum s-a descris aici se referă la o soluție unde volumul acesteia este redus lăsând solvenul să se evapore, prin încălzirea soluției, prin supunerea soluției la presiune redusă, sau prin orice combinație a acestora.

50 Așa cum s-a utilizat în acest document, exprimarea „bază bicarbonat metalică alcalină”, utilizată singură sau în combinație cu alți termeni, se referă la o bază având formula $M(\text{HCO}_3)$, în care M se referă la un metal alcalin (de exemplu litiu, sodiu, sau potasiu). Exemplele de baze bicarbonat metalice alcaline includ, dar nu sunt limitate la, bicarbonat de litiu, bicarbonat de sodiu, și bicarbonat de potasiu.

Așa cum s-a utilizat în acest document, exprimarea „bază carbonat metalică alcalină”, utilizată singură sau în combinație cu alți termeni, se referă la o bază având formula $M_2\text{CO}_3$, în care M se referă la

un metal alcalin (de exemplu litiu, sodiu, sau potasiu). Exemplele de baze carbonat metalice alcaline includ, dar nu sunt limitate la, carbonat de litiu, carbonat de sodiu, și carbonat de potasiu.

Așa cum s-a utilizat în acest document, exprimarea „bază hidroxid metalică alcalină”, utilizată singură sau în combinație cu alți termeni, se referă la o bază având formula MOH, în care M se referă la un metal alcalin (de exemplu litiu, sodiu, sau potasiu). Exemplele de baze hidroxide metalice alcaline includ, dar nu sunt limitate la, hidroxid de litiu, hidroxid de sodiu, și hidroxid de potasiu.

Așa cum s-a utilizat în acest document, exprimarea „bază acetat metalică alcalină”, utilizată singură sau în combinație cu alți termeni, se referă la o bază având formula M(OC(O)CH₃), în care M se referă la un metal alcalin (de exemplu litiu, sodiu, sau potasiu). Exemplele de baze acetat metalice alcaline includ, dar nu sunt limitate la, acetat de litiu, acetat de sodiu, și acetat de potasiu.

Așa cum s-a utilizat în acest document, exprimarea „catalizator metalic de tranziție” se referă la un catalizator metalic (de exemplu, catalizator de paladiu sau nichel) adecvat pentru a cataliza o reacție de cuplare carbon-carbon. Exemplele de catalizatori metalici de tranziție includ, dar nu sunt limitate la, PdCl₂(PPh₃)₂, Pd(PPh₃)₄, dicloro(bis {di-*terț*-butil[4-(dimetilamino)fenil]-fosforanil})paladiu (Pd-132), NiCl₂(dppf), și NiCl₂(dppp), unde (dppf) se referă la 1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen și (dppp) se referă la 1,3-bis(difenilfosfino)propan.

Exemplele de catalizatori de paladiu includ dar nu sunt limitate la, PdCl₂(PPh₃)₂, Pd(PPh₃)₄, dicloro(bis {di-*terț*-butil[4-(dimetilamino)fenil]-fosforanil})paladiu (Pd-132), paladiu pe carbon, PdCl₂, Pd(OAc)₂, PdCl₂(MeCN)₂, tris(dibenzilidenacetone)dipaladiu(0) (Pd₂(dba)₃, 4-(di-*terț*-butilfosfino)-*N,N*-dimetilaniolină-dicloropaladiu (2:1), Pd(dppf)Cl₂ (de exemplu, Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂), și tetrakis(tri(*o*-tolil)fosfină)paladiu(0).

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „punere în reacție”, este utilizat așa cum este cunoscut în domeniu și se referă în general la aducerea împreună a reactivilor chimici într-o astfel de o manieră astfel încât să permită interacțiunea acestora la nivel molecular pentru a obține o transformare chimică sau fizică. În unele realizări, punerea în reacție implică doi reactivi, în care unul sau mai mulți echivalenți ai celui de al doilea reactiv sunt utilizați față de primul reactiv. Etapele de punere în reacție ale proceselor descrise aici pot fi efectuate într-un interval de timp și în condiții adecvate pentru prepararea produsului identificat.

În unele realizări, anti-solventul cum s-a descris aici se referă la un solvent unde Compusul 1 este mai puțin solubil față de un alt solvent sau amestec de solvenți în soluție. De exemplu, anti-solventul poate include dar nu se limitează la benzen, ciclohexan, pentan, hexan, heptan (de exemplu, *n*-heptan), toluen, cicloheptan, metilciclohexan, heptan, etilbenzen, *m*-, *o*-, sau *p*-xilen, octan, indan, nonan, sau naftalenă.

Reacțiile proceselor descrise aici pot fi efectuate în solvenți adecvați care pot fi cu ușurință selectați de către o persoană calificată în domeniul sintezei organice. Solvenții adecvați pot fi substanțial nonreactivi cu materiile prime (reactanți), intermediarii, sau produsele la temperaturile la care sunt efectuate reacțiile, de exemplu, temperaturi care poate varia de la temperatura de congelare a solventului până la temperatura de fierbere a solventului. O reacție dată poate fi efectuată într-un solvent sau într-un amestec de mai mult de un solvent. Depinzând de etapa de reacție particulară, pot fi selectați solvenții adecvați pentru o anumită etapă de reacție. În unele realizări, reacțiile pot fi efectuate în absența solventului, cum ar fi când cel puțin unul din reactivi este un lichid sau gaz.

Solvenții adecvați pot include solvenți halogenați cum ar fi tetraclorură de carbon, bromodiclorometan, dibromoclorometan, bromoform, cloroform, bromoclorometan, dibromometan, clorură de butil, diclorometan (clorură de metilen), tetracloroetilen, tricloroetilen, 1,1,1-tricloroetan, 1,1,2-tricloroetan, 1,1-dicloroetan, 2-cloropropan, 1,1,1-trifluorotoluen, 1,2-dicloroetan, 1,2-dibromoetan, hexafluorobenzen, 1,2,4-triclorobenzen, 1,2-diclorobenzen, clorobenzen, fluorobenzen, și amestecuri ale acestora.

Solvenții eterici adecvați includ: dimetoximetan, tetrahidrofuran, 1,3-dioxan, 1,4-dioxan, furan, tetrahidrofuran (THF), dietil eter, etilen glicol dimetil eter, etilen glicol dietil eter, dietilen glicol dimetil eter (diglim), dietilen glicol dietil eter, trietilen glicol dimetil eter, anisol, *terț*-butil metil eter, și amestecuri ale acestora.

Solvenții protici adecvați pot include, cu titlu de exemplu și fără limitare, apă, metanol, etanol, 2-nitroetanol, 2-fluoroetanol, 2,2,2-trifluoroetanol, etilen glicol, 1-propanol, 2-propanol, 2-metoxietanol, 1-butanol, 2-butanol, *izo*-butil alcool, *terț*-butil alcool, 2-etoxietanol, dietilen glicol, 1-, 2-, sau 3-pentanol, neo-pentil alcool, *terț*-pentil alcool, dietilen glicol monometil eter, dietilen glicol monoetil eter, ciclohexanol, alcool benzilic, fenol, sau glicerol.

Solvenții aprotici adecvați pot include, cu titlu de exemplu și fără limitare, *N,N*-dimetilformamidă (DMF), *N,N*-dimetilacetamidă (DMA), 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinonă (DMPU), 1,3-dimetil-2-imidazolidinonă (DMI), *N*-metilpirolidinonă (NMP), formamidă, *N*-

metilacetamidă, N-metilformamidă, acetonitril, dimetil sulfoxid, propionitril, formiat de etil, macetat de etil, hexacloroacetonă, acetonă, etil metil cetonă, acetat de etil, sulfolan, N,N-dimetilpropionamidă, tetrametiluree, nitrometan, nitrobenzen, sau hexametilfosforamidă.

5 Solvenții hidrocarbură adecvați includ benzen, ciclohexan, pentan, hexan, toluen, cicloheptan, metilciclohexan, heptan, etilbenzen, m-, o-, sau p-xilen, octan, indan, nonan, sau naftalenă.

Reacțiile proceselor descrise aici pot fi efectuate în aer sau sub o atmosferă inertă. De obicei, reacțiile care conțin reactivi sau produse care sunt substanțial reactive cu aerul pot fi efectuate utilizând tehnici sintetice sensibile la aer care sunt bine cunoscute specialistului calificat.

10 Expresiile, „temperatura ambiantă” și „temperatura camerei”, așa cum s-au utilizat în acest document, sunt înțelese în domeniu, și se referă în general la o temperatură, *de exemplu*, o temperatură de reacție, care este aproximativ temperatura din camera în care este efectuată reacția, de exemplu, o temperatură de la aproximativ 20°C până la aproximativ 30°C.

Metode de utilizare

15 Compusul 1, sau o sare a acestuia, este un inhibitor al proteinei BET și astfel, este util în tratarea bolilor și tulburărilor asociate cu activitate proteinelor BET. Pentru utilizările descrise aici, poate fi utilizată orice formă a Compusului 1, incluzând oricare din realizările descrise aici.

20 Compusul 1 poate inhiba una sau mai multe dintre proteinele BET, BRD2, BRD3, BRD4, și BRD-t. În unele realizări, Compusul 1 inhibă selectiv una sau mai multe proteine BET față de o alta. „Selectiv” înseamnă că compusul se leagă la, sau inhibă o proteină BET cu afinitate sau potență mai mare, respectiv, în comparație cu o referință, cum ar fi o altă proteină BET. De exemplu, compusul poate fi selectiv pentru BRD2 față de BRD3, BRD4 și BRD-t, selectiv pentru BRD3 față de BRD2, BRD4 și BRD-t, selectiv pentru BRD4 față de BRD2, BRD3 și BRD-t, sau selectiv pentru BRD-t față de BRD2, BRD3 și BRD4. În unele realizări, compusul inhibă două sau mai multe dintre proteinele BET, sau toate

25 proteinele BET. În general, selectivitatea poate fi de cel puțin aproximativ 5 ori, de cel puțin aproximativ 10 ori, cel puțin aproximativ 20 ori, de cel puțin aproximativ 50 ori, de cel puțin aproximativ 100 ori, de cel puțin aproximativ 200 ori, de cel puțin aproximativ 500 ori sau de cel puțin aproximativ 1000 ori.

30 Compusul 1 este prin urmare util pentru tratarea tulburărilor mediate de proteina BET. Termenul „tulburare mediata de proteina BET” sau „tulburare mediata de BET” se referă la orice tulburare, boală sau afecțiune în care una sau mai multe dintre proteinele BET, cum ar fi BRD2, BRD3, BRD4 și/sau BRD-t, sau un mutant al acestora, joacă un rol, sau unde boala sau afecțiunea este asociată cu expresia sau activitatea uneia sau mai multora dintre proteinele BET. Compusul 1, ca un inhibitor de proteine BET, poate fi utilizat prin urmare pentru a trata sau reduce severitatea bolilor și afecțiunilor unde se cunoaște că

35 Bolile și afecțiunile tratabile utilizând Compusul 1 includ, dar nu sunt limitate la, cancer și alte tulburări proliferative, boală autoimună, boli inflamatorii cronice, boli inflamatorii acute, septicemii, și infecție virală. Bolile pot fi tratate prin administrarea la un individ (de exemplu, un pacient) care are nevoie de tratament a unei cantități eficiente terapeutic sau doză de Compus 1, sau din oricare din realizările acestuia, sau o compoziție farmaceutică a acestuia. Prezenta divulgare furnizează de asemenea o formă solidă a Compusului 1, sau a oricăreia din realizările acestuia, sau o compoziție farmaceutică cuprinzând forma solidă, pentru utilizare în tratarea unei boli sau tulburări mediate de BET. Este de asemenea furnizată utilizarea unei forme solide a Compusului 1, sau a oricăreia din realizările a acestuia, sau o compoziție farmaceutică cuprinzând forma solidă, în fabricarea unui medicament pentru tratarea unei boli sau tulburări mediate de BET.

45 Bolile care pot fi tratate cu Compusul 1 includ cancerul. Cancerul poate include, dar nu sunt limitate la, cancer adrenal, carcinom cu celule acinice, neurom acustic, melanom lentiginos acral, acrospirom, leucemie eozinofilă acută, leucemie eritroidă acută, leucemie limfoblastică acută, leucemie megacarioblastică acută, leucemie monocitară acută, leucemie promielocitară acută, adenocarcinom, carcinom adenoid chistic, adenom, tumoare odontogenică adenomatoidă, carcinom adenoscuamos, neoplasm al țesutului adipos, carcinom adrenocortical, leucemie/limfom cu celule T la adul, leucemie

50 agresivă cu celule NK, limfom înrudit cu SIDA, rhabdomyosarcom alveolar, sarcom alveolar parțial moale, fibrom ameloblastic, limfom anaplastic cu celule mari, cancer anaplastic la tiroidă, limfom angioimunoblastic cu celule T, angiomiolipom, angiosarcom, astrocito, tumoare rhabdoidă teratoidă atipică, leucemie limfocitară cronică cu celule B, leucemie prolimfocitară cu celule B, limfom cu celule B, carcinom al celulelor bazale, cancer al tractului biliar, cancer la vezică, blastom, cancer osos, tumoare

55 Brenner, tumoare Brown, limfom Burkitt, cancer la sân, cancer la creier, carcinom, carcinom in situ, carcinosarcom, tumoare cartilaginoasă, cementom, sarcom mieloid, condrom, cordon, coriocarcinom, papilom al plexului coroidian, sarcom cu celule clare al rinichiului, craniofaringiom, limfom cutanat cu celule T, cancer de col uterin, cancer colorectal, boală Degos, tumoare desmoplastică cu celule rotunde mici, limfom difuz cu celule B mari, tumoare neuroepitelială disembrioplastică, disgerminom, carcinom

embrional, neoplasm al glandei endocrine, tumoare a sinusului endodermal, limfom cu celule T asociat enteropatiei, cancer la esofag, făt în făt, fibrom, fibrosarcom, limfom folicular, cancer folicular la tiroidă, ganglioneurom, cancer gastrointestinal, tumoare a celulei germinale, coriocarcinom gestațional, fibroblastom cu celule gigant, tumoare osoasă cu celule gigant, tumoare glială, glioblastom multiform, gliom, gliomatoză cerebrală, glucagonom, gonadoblastom, tumoare cu celule granuloase, ginandroblastom, cancer cancer la vezica biliară, cancer gastric, leucemie cu celule păroase, hemangioblastom, cancer la cap și gât, hemangiopericitom, malignitate hematologică, hepatoblastom, limfom hepatosplenic cu celule T, limfom Hodgkin, limfom non-Hodgkin, carcinom lobular invaziv, cancer intestinal, cancer renal, cancer laringeal, lentigo maligna, carcinom letal al liniei de mijloc, leucemie, tumoare cu celule Leydig, liposarcom, cancer pulmonar, limfangiom, limfangiosarcom, limfoepiteliom, limfom, leucemie limfocitară acută, leucemie mielogenă acută, leucemie limfocitară cronică, cancer hepatic, cancer pulmonar microcelular, cancer pulmonar nonmicrocelular, limfom MALT, histocitom fibros malign, tumoare malignă a tecii nervului periferic, tumoare triton malignă, limfom cu celule de manta, limfom al zonei marginale cu celule B, masleucemie cu celule T, tumoare mediastinală cu celule germinale, carcinom medular de sân, cancer medular la tiroidă, meduloblastom, melanom, meningiom, cancer cu celule Merkel, mezoteliom, carcinom urotelial metastatic, tumoare Mullerian amestecată, tumoare mucinoasă, mielom multiplu, neoplasm al țesutului muscular, micoză fungoidă, liposarcom mixoid, mixom, mixosarcom, carcinom nazofaringeal, neurinom, neuroblastom, neurofibrom, neurom, melanom nodular, cancer ocular, oligoastrocitom, oligodendrogliom, oncocitom, meningiom al tecii nervului optic, tumoare a nervului optic, cancer oral, osteosarcom, cancer ovarian, tumoare Pancoast, cancer papilar la tiroidă, paragangliom, pinealoblastom, pineocitom, pituicitom, adenom pituitar, tumoare pituitară, plasmacitom, poliembriom, limfom limfoblastic T precursor, limfom primar al sistemului nervos central, limfom primar cu efuziune, cancer peritoneal primar, cancer la prostată, cancer pancreatic, cancer faringeal, pseudomixom peritoneal, carcinom cu celule renale, carcinom medular renal, retinoblastom, rabdomiom, rabdomiosarcom, transformare Richter, cancer rectal, sarcom, Schwanomatoză, seminom, tumoare cu celule Sertoli, tumoare stromală cord-gonadală sexuală, carcinom cu celule inelare cu sigiliu, cancer la piele, tumori cu celule rotunde mici albastre, carcinom microcelular, sarcom al țesutului moale, somatostatinom, negi de funingine, tumoare spinală, limfom splenic al zonei marginale, carcinom cu celule scuamoase, sarcom sinovial, boală Sezary, cancer al intestinului subțire, carcinom scuamos, cancer la stomac, limfom cu celule T, cancer testicular, tecom, cancer la tiroidă, carcinom cu celule tranziționale, cancer de gât, cancer urahal, cancer urogenital, carcinom urotelial, melanom uveal, cancer uterin, carcinom verrucos, gliom al căii vizuale, cancer vulvar, cancer vaginal, macroglobulinemie Waldenstrom, tumoare Warthin, și tumoare Wilms. În unele realizări, cancerul poate fi adenocarcinom, leucemie/limfom cu celule T la adult, cancer la vezică, blastom, cancer osos, cancer la sân, cancer la creier, carcinom, sarcom mieloid, cancer de col uterin, cancer colorectal, cancer la esofag, cancer gastrointestinal, glioblastom multiform, gliom, cancer la vezica biliară, cancer gastric, cancer la cap și gât, limfom Hodgkin, limfom non-Hodgkin, cancer intestinal, cancer renal, cancer laringeal, leucemie, cancer pulmonar, limfom, cancer hepatic, cancer pulmonar cu microcelular, cancer pulmonar nonmicrocelular, mezoteliom, mielom multiplu, leucemie mieloidă acută (AML), limfom difuz cu celule B mari (DLBCL), cancer ocular, tumoare a nervului optic, cancer oral, cancer ovarian, tumoare pituitară, limfom primar al sistemului nervos central, cancer la prostată, cancer pancreatic, cancer faringeal, carcinom cu celule renale, cancer rectal, sarcom, cancer la piele, tumoare spinală, cancer al intestinului subțire, cancer la stomac, limfom cu celule T, cancer testicular, cancer la tiroidă, cancer la gât, cancer urogenital, carcinom urotelial, cancer uterin, cancer vaginal, sau tumoare Wilms.

În unele realizări, cancerul este un cancer hematologic.

În unele realizări, cancerul este mielom multiplu, leucemie mieloidă acută (AML), sau limfom difuz cu celule B mari (DLBCL).

Bolile tratabile utilizând Compusul 1 includ de asemenea cancere dependente de MYC în care cancerul este asociat cu cel puțin una dintre expresia ARN myc sau expresia proteinei MYC. Un pacient poate fi identificat pentru un astfel de tratament prin determinarea expresiei ARN myc sau a expresiei proteinei MYC în țesutul sau celulele canceroase.

Bolile care pot fi tratate cu Compusul 1 includ de asemenea tulburări proliferative necanceroase. Exemplele de tulburări proliferative care pot fi tratate includ, dar nu sunt limitate la, tumori benigne ale țesutului moale, tumori osoase, tumori la creier și spinale, tumori ale pleoapei și orbitale, granulom, lipoma, meningiom, neoplazie endocrină multiplă, polipi nazali, tumori pituitare, prolactinom, pseudotumori cerebrale, keratoze seboreice, polipi stomacali, noduli tiroidieni, neoplasme chistice ale pancreasului, hemangioame, noduli ai coardelor vocale, polipi, și chisturi, boală Castleman, boală pilonidală cronică, dermatofibrom, chist pilar, granulom piogenic, și sindrom de polipoză juvenilă.

Bolile și afecțiunile care pot fi tratate cu Compusul 1 includ de asemenea afecțiunile autoimune și inflamatorii cronice. Exemple de afecțiuni autoimune și inflamatorii care pot fi tratate includ respingerea acută, hiperacută sau cronică a organelor transplantate, gută acută, răspunsuri inflamatorii acute (cum ar fi sindrom de detresă respiratorie acută și ischemia/leziune de reperfuzie), boală Addison, agamaglobulinemie, rinită alergică, alergii, alopecie, boală Alzheimer, apendicită, ateroscleroză, astm, osteoartrită, artrită juvenilă, artrită psoriazică, artrită reumatoidă, dermatită satopică, alopecie autoimună, stări hemolitice și trombocitopenice autoimune, hipopituitarism autoimun, boală poliglandulară autoimună, boală Behcet, boli buloase de piele, colecistită, purpura trombocitopenică idiopatică cronică, boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC), ciroză, boală degenerativă a articulațiilor, depresie, dermatită, dermatomiozită, eczemă, enterită, encefalită, gastrită glomerulonefrită, arterită cu celule gigant, sindrom Goodpasture, sindrom Guillain-Barre, gingivită, boală Graves, tiroidită Hashimoto, hepatită, hipofizită, boală inflamatorie intestinală (boala Crohn și colită ulcerativă), boală pelvică inflamatorie, sindrom de colon iritabil, boală Kawasaki, șoc endotoxemic indus de LPS, meningită, scleroză multiplă, miocardită, miastenia gravis, micoză fungoidă, miozită, nefrită, osteomielită, pancreatită, boală Parkinson, pericardită, anemie pernicioasă, pneumonită, colangită sclerozantă biliară primară, poliarterită nodoasă, psoriazis, retinită, sclerită, sclerocermă, sclerodermie, sinuzită, boala Sjogren, septicemie, șoc septic, arsuri de soare, lupus eritematos sistemic, respingerea greșei tisulare, tiroidită, diabet de tip I, arterită Takayasu, uretrită, uveită, vasculită, vasculită incluzând arterită cu celule gigant, vasculită cu implicarea organului cum ar fi glomerulonefrită, vitiligo, macroglobulinemie Waldenström și granulomatoză Wegener.

Bolile și afecțiunile care pot fi tratate cu Compusul 1 includ de asemenea bolile și afecțiunile care implică răspunsuri inflamatorii la infecții cu bacterii, virusuri, fungi, paraziți sau toxinele acestora, cum ar fi septicemie, sindrom de septicemie, șoc septic, endotoxemie, sindrom al răspunsului inflamator sistemic (SIRS), sindrom disfuncțional al mai multor organe, sindrom al șocului toxic, leziune pulmonară acută, ARDS (sindrom de detresă respiratorie la adult), insuficiență renală acută, hepatită fulminantă, arsuri, pancreatită acută, sindroame post-chirurgicale, sarcoidoză, reacții Herxheimer, encefalită, mielită, meningită, malarie, infecții virale asociate cu SIRS cum ar fi gripa, herpes zoster, herpes simplex și coronavirus.

Alte boli care pot fi tratate cu Compusul 1 includ infecții virale. Exemplele de infecții virale care pot fi tratate includ virusul Epstein-Barr, virusul hepatitei B, virusul hepatitei C, virusul herpes, virusul imunodeficienței umane, virusul papiloma uman, adenovirusul, poxvirusul și alte virusuri AND pe bază de episom. Compusul 1 poate fi utilizat prin urmare pentru a trata bolile și afecțiunile cum ar fi infecțiile și reactivările de herpes simplex, herpes labial, infecțiile și reactivările cu herpes zoster, varicelă, zona zoster, virus papiloma uman, neoplazie cervicală, infecții cu adenovirus, incluzând boala respiratorie acută, și infecții cu virusul variolei cum ar fi virusul variolei bovine și vărsăturii și al febrei porcine africane. În unele realizări, Compusul 1 poate fi utilizat în tratamentul infecțiilor cu virusul papiloma uman ale pielii sau epiteliului cervical.

Bolile și afecțiunile care pot fi tratate cu Compusul 1 includ de asemenea afecțiunile care sunt asociate cu leziunea de reperfuzie ischemică. Exemplele de astfel de afecțiuni includ, dar nu sunt limitate la, afecțiuni cum ar fi infarctul miocardic, ischemia cerebrovasculară (accident vascular cerebral), sindroame coronariene acute, leziune de reperfuzie renală, transplant de organ, grefare de bypass a arterei coronariene, proceduri de bypass cardio-pulmonare și pulmonare, embolie renală, hepatică, gastro-intestinală sau a membrelor periferice.

Compusul 1 este de asemenea util în tratamentul tulburărilor de metabolism lipidic prin reglarea APO-A1 cum ar fi hipercolesterolemia, ateroscleroza și boala Alzheimer.

Compusul 1 este de asemenea util în tratamentul afecțiunilor fibrotice cum ar fi fibroza pulmonară idiopatică, fibroza renală, strictura post-operatorie, formarea cheloidului, sclerodermia și fibroza cardiacă.

Compusul 1 poate fi de asemenea utilizat pentru a trata afecțiuni oftamologice cum ar fi ochiul uscat.

Compusul 1 poate fi de asemenea utilizat pentru a trata boli de inimă cum ar fi insuficiența cardiacă.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „punere în contact” se referă la aducerea împreună a radicalilor indicați într-un sistem *in vitro* sau într-un sistem *in vivo*. De exemplu, „punerea în contact” a proteinei BET cu Compusul 1 (de exemplu, o formă solidă a Compusului 1 cum ar fi o formă solidă cristalină) include administrarea Compusului 1 la un individ sau pacient, cum ar fi un om, având o proteină BET, precum și, de exemplu, introducerea forme solide a unui compus furnizat aici într-o mostră conținând o preparare celulară sau purificată conținând proteina BET.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenii „individ” sau „pacient”, utilizați interschimbabil, se referă la orice animal, incluzând mamifere, preferabil șoareci, șobolani, alte rozătoare, iepuri, câini, pisici, porci, vite, oi, cai, sau primate, și cel mai preferabil oameni.

Așa cum s-a utilizat în acest document, exprimarea „cantitate eficientă terapeutică” se referă la cantitatea de compus activ sau agent farmaceutic care declanșează răspunsul biologic sau medicinal care este căutat la un țesut, sistem, animal, individ sau om de către un cercetător, veterinar, medic sau alt clinician.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „tratare” sau „tratament” se referă la inhibarea bolii; de exemplu, inhibarea unei boli, afecțiuni sau tulburări la un individ care experimentează sau afișează patologia sau simptomatologia bolii, afecțiunii sau tulburării (*adică*., oprirea dezvoltării suplimentare a patologiei și/sau simptomatologiei) sau ameliorarea bolii; de exemplu, ameliorarea unei boli, afecțiuni sau tulburări la un individ care experimentează sau afișează patologia sau simptomatologia bolii, afecțiunii sau tulburării (*adică*., inversarea patologiei și/sau simptomatologiei) cum ar fi scăderea severității bolii.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „prevenire” sau „prevenție” se referă la prevenirea bolii; de exemplu, prevenirea unei boli, afecțiuni sau tulburări la un individ care poate fi predispus la boală, afecțiune sau tulburare dar încă nu experimentează sau afișează patologia sau simptomatologia bolii.

Terapii de combinație

Compusul 1 poate fi utilizat în tratamente combinate unde Compusul 1 este administrat în conjuncție cu alte tratamente cum ar fi administrarea unuia sau mai multor agenți terapeutici suplimentari. Agenții terapeutici suplimentari sunt de obicei cei care sunt utilizați în mod normal pentru a trata afecțiunea particulară ce urmează a fi tratată. Agenții terapeutici suplimentari pot include, *de exemplu*, agenți chimioterapeutici, agenți antiinflamatori, steroizi, imunosupresive, precum și Bcr-Abl, Flt-3, RAF, FAK, și inhibitori ai kinazei JAK pentru tratamentul bolilor, tulburărilor sau afecțiunilor asociate cu proteina BET. Unul sau mai mulți agenți farmaceutici suplimentari pot fi administrați unui pacient simultan sau secvențial.

În unele realizări, Compusul 1 poate fi utilizat în combinație cu un agent terapeutic care țintește un regulator epigenetic. Exemplele de regulatori epigenetici includ metiltransferazele lizinei histone, metiltransferazele argininei histone, demetilazele histone, deacetilazele histone, acetilazele histone, și metiltransferazele ADN. Inhibitorii deacetilazei histone includ, *de exemplu*, vorinostat.

Pentru tratarea cancerului și a altor boli proliferative, Compusul 1 poate fi utilizat în combinație cu agenți chimioterapici, sau alți agenți antiproliferativi. Compusul 1 poate fi de asemenea utilizat în combinație cu terapia medicală cum ar fi chirurgia sau radioterapia, *de exemplu*, radiații gama, radioterapie cu fascicul de neutroni, radioterapie cu fascicul de electroni, terapie cu protoni, brahiterapie, și izotopi radioactivi sistemici. Exemplele de agenți chimioterapici adecvați includ oricare dintre: abarelix, aldesleukină, alemtuzumab, alitretinoin, alopurinol, altretamină, anastrozol, trioxid de arsenic, asparaginază, azacitidină, bevacizumab, bexarotenă, bleomicină, bortezomib, bortezomib, busulfan intravenos, busulfan oral, calusteronă, capecitabină, carboplatin, carmustină, cetuximab, clorambucil, cisplatin, cladribină, clofarabină, ciclofosfamidă, citarabină, dacarbazină, dactinomycină, sodiu dalteparin, dasatinib, daunorubicină, decitabină, denileukină, denileukin difitox, dextrazoxan, docetaxel, doxorubicină, dromostanolon propionat, ecilizumab, epirubicină, erlotinib, estramustină, fosfat de etoposidă, etoposidă, exemestan, citrat de fentanil, filgrastim, floxuridină, fludarabină, fluorouracil, fulvestrant, gefitinib, gemcitabină, gemtuzumab ozogamicină, acetat de goserelin, acetat de histrelin, ibritumomab tiuxetan, idarubicină, ifosfamidă, mezilat de imatinib, interferon alfa 2a, irinotecan, ditozil de lapatinib, lenalidomidă, letrozol, leucovorin, acetat de leuprolid, levamisol, lomustină, mecloretamină, acetat de megestrol, melfalan, mercaptopurină, metotrexat, metoxsalen, mitomicină C, mitotan, mitoxantronă, fenpropionat de nandrolon, nelarabină, nofetumomab, oxaliplatin, paclitaxel, pamidronat, panitumumab, pegaspargază, pegfilgrastim, disodiu pemetrexat, pentostatin, pipobroman, plicamicină, procarbazine, chinacrină, rasburicază, rituximab, ruxolitinib, sorafenib, streptozocin, sunitinib, maleat de sunitinib, tamoxifen, temozolomidă, tenipozidă, testolactonă, talidomidă, tioguanină, tiotepa, topotecan, toremifenă, tositumomab, trastuzumab, tretinoin, muștar de uracil, valrubicină, vinblastină, vincristină, vinorelbina, vorinostat, și zoledronat.

Pentru tratarea cancerului și a altor boli proliferative, Compusul 1 poate fi utilizat în combinație cu ruxolitinib.

Compusul 1 poate fi utilizat în combinație cu unul sau mai mulți inhibitori ai punctului de control imunitar. Exemplele de inhibitori ai punctului de control imunitar include inhibitori împotriva moleculelor punctului de control imunitar cum ar fi CD27, CD28, CD40, CD122, CD96, CD73, CD47, OX40, GITR, CSF1R, JAK, delta PI3K, delta PI3K, TAM, arginază, CD137 (cunoscută de asemenea ca

4-1BB), ICOS, A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3, TIM3, VISTA, PD-1, PD-L1 și PD-L2. În unele realizări, molecula punctului de control imunitar este o moleculă stimulatorie a punctului de control selectată dintre CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40, GITR și CD137. În unele realizări, molecula punctului de control imunitar este o moleculă inhibitorie a punctului de control selectată dintre A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3, și VISTA. În unele realizări, compușii furnizați aici pot fi utilizați în combinație cu unul sau mai mulți agenți selectat dintre inhibitori KIR, inhibitori TIGIT, inhibitori LAIR1, inhibitori CD160, inhibitori 2B4 și inhibitori beta TGFR.

În unele realizări, inhibitorul unei molecule a punctului de control imunitar este anticorpul anti-PD1, anticorpul anti-PD-L1, sau anticorpul anti-CTLA-4.

În unele realizări, inhibitorul unei molecule a punctului de control imunitar este un inhibitor al PD-1, de exemplu, un anticorp monoclonal anti-PD-1. În unele realizări, anticorpul monoclonal anti-PD-1 este nivolumab, pembrolizumab (cunoscut de asemenea ca MK-3475), pidilizumab, SHR-1210, PDR001, sau AMP-224. În unele realizări, anticorpul monoclonal anti-PD-1 este nivolumab sau pembrolizumab. În unele realizări, anticorpul anti-PD1 este pembrolizumab.

În unele realizări, inhibitorul unei molecule a punctului de control imunitar este un inhibitor al PD-L1, de exemplu, un anticorp monoclonal anti-PD-L1. În unele realizări, anticorpul monoclonal anti-PD-L1 este BMS-935559, MEDI4736, MPDL3280A (cunoscut de asemenea ca RG7446), sau MSB0010718C. În unele realizări, anticorpul monoclonal anti-PD-L1 este MPDL3280A sau MEDI4736.

În unele realizări, inhibitorul unei molecule a punctului de control imunitar este un inhibitor al CTLA-4, de exemplu, un anticorp anti-CTLA-4. În unele realizări, anticorpul anti-CTLA-4 este ipilimumab.

În unele realizări, inhibitorul unei molecule a punctului de control imunitar este un inhibitor al LAG3, de exemplu, un anticorp anti-LAG3. În unele realizări, anticorpul anti-LAG3 este BMS-986016 sau LAG525.

În unele realizări, inhibitorul unei molecule a punctului de control imunitar este un inhibitor al GITR, de exemplu, un anticorp anti-GITR. În unele realizări, anticorpul anti-GITR este TRX518 sau MK-4166.

În unele realizări, inhibitorul unei molecule a punctului de control imunitar este un inhibitor al OX40, de exemplu, un anticorp anti-OX40 sau o proteină de fuziune OX40L. În unele realizări, anticorpul anti-OX40 este MEDI0562. În unele realizări, proteina de fuziune OX40L este MEDI6383.

Compusul 1 poate fi utilizat în combinație cu unul sau mai mulți agenți pentru tratamentul bolilor cum ar fi cancerul. În unele realizări, agentul este un agent de alchilare, un inhibitor de proteazom, un corticosteroid, sau un agent imunomodulator. Exemplele unui agent de alchilare includ ciclofosamidă (CY), melfalan (MEL), și bendamustină. În unele realizări, inhibitorul de proteazom este carfilzomib. În unele realizări, corticosteroidul este dexametazonă (DEX). În unele realizări, agentul imunomodulator este lenalidomidă (LEN) sau pomalidomidă (POM).

Pentru tratarea afecțiunilor autoimune sau inflamatorii, Compusul 1 poate fi administrat în combinație cu un corticosteroid cum ar fi triamcinolon, dexametazon, fluocinolon, cortizon, prednisolon, sau flumetolon.

Pentru tratarea afecțiunilor autoimune sau inflamatorii, Compusul 1 poate fi administrat în combinație cu un supresor imun cum ar fi fluocinolon acetomidă (Retisert®), rimexolon (AL-2178, Vexol, Alcon), sau ciclosporin (Restasis®).

Pentru tratarea afecțiunilor autoimune sau inflamatorii, Compusul 1 poate fi administrat în combinație cu unul sau mai mulți agenți suplimentari selectați dintre Dehydrex™ (Holles Labs), Civamidă (Opko), hialuronat de sodiu (Vismed, Lantibio/TRB Chemedica), ciclosporină (ST-603, Sirion Terapeutici), ARG101(T) (testosteron, Argentis), AGR1012(P) (Argentis), ecabet sodiu (Senju-Ista), gefamat (Santen), acid 15-(s)-hidroxieicosatetraenoic (15(S)-HETE), cevilemină, doxiciclină (ALTY-0501, Alacrity), minociclină, iDestrin™ (NP50301, Nascent Pharmaceuticals), ciclosporină A (Nova22007, Novagali), oxitetraciclină (Duramicină, MOLI1901, Lantibio), CF101 (2S, 3S, 4R, 5R)-3, 4-dihidroxi-5-[6-[(3-iodofenil)metilamino]purin-9-il]-N-metil-oxolane-2-carbamil, Can-Fite Biopharma), voclosporin (LX212 sau LX214, Lux Biosciences), ARG103 (Agentis), RX-10045 (analog de rezoluție sintetică, Resolvix), DYN15 (Dyanmis Therapeutics), rivoglitazonă (DE011, Daiichi Sanko), TB4 (RegeneRx), OPH-01 (Ophthalmis Monaco), PCS101 (Pericor Science), REV1-31 (Evolutec), Lacritin (Senju), rebamipidă (Otsuka-Novartis), OT-551 (Othera), PAI-2 (University of Pennsylvania și Temple University), pilocarpină, tacrolim, pimecrolim (AMS981, Novartis), etabonat de loteprednol, rituximab, dicuafosol tetrasodic (INS365, Inspire), KLS-0611 (Kissei Pharmaceuticals), dehidroepiandrosteron, anakinra, efalizumab, sodiu micofenolat, etanercept (Embrel®), hidroxiclorochină, NGX267 (TorreyPines Therapeutics), sau talidomidă.

În unele realizări, Compusul 1 poate fi administrat în combinație cu unul sau mai mulți agenți selectați dintre un antibiotic, antiviral, antifungal, anesteziec, agenți antiinflamatori incluzând antiinflamatoare steroidiene și non-steroidiene, și agenți antialergici. Exemplele de medicamente adecvate includ aminoglicozide cum ar fi amikacină, gentamicină, tobramicină, streptomycină, netilmicină, și
 5 kanamicină; fluorochinolone cum ar fi ciprofloxacin, norfloxacin, ofloxacin, trovafloxacin, lomefloxacin, levofloxacin, și enoxacin; naftiridine; sulfonamide; polimixin; cloramfenicol; neomicină; paramomicină; colistimetat; bacitracin; vancomycină; tetraciclină; rifampină și derivații săi („rifampine”); cicloserine; beta-lactam; cefalosporine; amfotericine; fluconazol; flucitozină; natamicină; miconazol; ketoconazol; corticosteroizi; diclofenac; flurbiprofen; ketorolac; suprofen; cromolin; lodoxamidă; levocabastină;
 10 nafazolină; antazolină; feniramină; sau antibiotic azalidă.

Alte exemple de agenți, dintre care unul sau mai mulți compuși furnizați pot fi de asemenea combinați cu includerea: unui tratament pentru boala Alzheimer cum ar fi donepezil și rivastigmină; un tratament pentru boala Parkinson cum ar fi L-DOPA/carbidopa, entacaponă, ropinirol, pramipexol, bromocriptină, pergolid, trihexifenidil, și amantadină; un agent pentru tratarea sclerozei multiple (MS)
 15 cum ar fi beta interferon (*de exemplu*, Avonex[®] și Rebif[®]), acetat de glatiramer, și mitoxantronă; un tratament pentru astm cum ar fi albuterol și montelukast; un agent pentru tratarea schizofreniei cum ar fi ziprexa, risperdal, serocuel, și haloperidol; un agent antiinflamator cum ar fi un corticosteroid, cum ar fi dexametazonă sau prednison, un blocant TNF, RA IL-1, azatioprină, ciclofosfamidă, și sulfasalazină; un agent imunomodulator, incluzând agenți imunosupresivi, cum ar fi ciclosporină, tacrolim, rapamicină,
 20 micofenolat mofetil, un interferon, un corticosteroid, ciclofosfamidă, azatioprină, și sulfasalazină; un factor neurotrofic cum ar fi un inhibitor de acetilcolinesterază, un inhibitor MAO, un interferon, un anticonvulsant, un blocant al canalului ionic, riluzol, sau un agent anti Parkinson; un agent pentru tratarea bolii cardiovasculare cum ar fi un beta-blocant, un inhibitor al ACE, un diuretic, un nitrat, un blocant al canalului de calciu, sau o statină; un agent pentru tratarea bolii hepatice cum ar fi un corticosteroid,
 25 colestiramină, un interferon, și un agent antiviral; un agent pentru tratarea tulburărilor de sânge cum ar fi un corticosteroid, un agent antileukemic, sau un factor de creștere; sau un agent pentru tratarea tulburărilor de imunodeficiență cum ar fi gamaglobulina.

În unele realizări, Compusul 1 este administrat în combinație cu un inhibitor al kinazei JAK (de exemplu, ruxolitinib, tofacitinib, baricitinib, CYT387, GLPG0634, lestaurtinib, pacritinib, TG101348, sau
 30 un inhibitor selectiv al JAK1), un inhibitor al kinazei Pim (incluzând inhibitori ai unuia sau mai multora dintre PIM1, PIM2, și PIM3), un inhibitor al kinazei PI3 incluzând inhibitori selectivi delta PI3K și de spectru larg ai PI3K, un inhibitor MEK, un inhibitor de kinază dependent de ciclină, un inhibitor b-RAF, un inhibitor mTOR, un inhibitor de proteazom (de exemplu, bortezomib, carfilzomib), un inhibitor HDAC (de exemplu, panobinostat, vorinostat), un inhibitor de metiltransferază ADN, dexametazonă,
 35 melfalan, sau un imunomodulator (de exemplu, lenolidomidă, pomalidomidă).

Formulare, forme de dozare și administrare

Când s-a utilizat ca farmaceutic, Compusul 1 (de exemplu, o formă solidă a Compusului 1 cum ar fi o formă solidă cristalină) poate fi administrat ca compoziții farmaceutice. Aceste compoziții pot fi
 40 preparate într-o manieră bine cunoscută în domeniul farmaceutic, și pot fi administrate pe o varietate de căi, depinzând dacă este dorit tratamentul local sau sistemic și de zona care urmează să fie tratată.

Administrarea poate fi topică (incluzând transdermală, epidermală, oftalmică și la membrana mucoasă, incluzând livrarea intranasală, vaginală și rectală), pulmonară (*de exemplu*, prin inhalare sau
 45 insuflare de pulberi sau aerosoli, inclusiv prin nebulizator; intratraheală sau intranasală), orală sau parenterală. Administrarea parenterală include intravenoasă, intraarterială, subcutanată, intraperitoneală intramusculară sau prin injecție sau perfuzie; sau intracranială, *de exemplu*, administrare intratecală sau intraventriculară. Administrarea parenterală poate fi sub forma unei singure doze bolus, sau poate fi, de
 50 exemplu, printr-o pompă de perfuzie continuă. Compozițiile farmaceutice și formulările pentru administrare topică pot include plasturi transdermali, unguente, loțiuni, creme, geluri, picături, supozitoare, pulverizatoare, lichide și pulberi. Purtătorii farmaceutici convenționali, pe bază apoasă, de pulbere sau uleioasă, agenți de îngroșare și altele asemenea pot fi necesare sau dezirabile.

Această cerere include de asemenea compoziții farmaceutice care conțin, ca ingredient activ, Compusul 1 sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în combinație cu unul sau mai mulți purtători acceptabili farmaceutic (excipienți). În unele realizări, compoziția este adecvată pentru administrare
 55 topică. În realizarea compozițiilor descrise aici, ingredientul activ este de obicei amestecat cu un excipient, diluat cu un excipient sau inclus într-un astfel de purtător în formă de, de exemplu, o capsulă, pliculeț, hârtie, sau alt recipient. Când excipientul servește ca diluant, el poate fi un material solid, semisolid, sau lichid, care acționează ca vehicul, purtător sau mediu pentru ingredientul activ. Astfel, compozițiile pot fi sub formă de tablete, pilule, pulberi, pastile, pliculețe, cașete, elixire, suspensii, emulsii, soluții, siropuri, aerosoli (ca un solid sau într-un mediu lichid), unguente conținând, de exemplu,

până la 10% din masa compusului activ, capsule de gelatină moi și tari, supozitoare, soluții injectabile sterile, și pulberi ambalate sterile.

În prepararea unei formulări, Compusul 1 poate fi măcinat pentru a furniza dimensiunea adecvată a particulei înainte de combinarea cu celelalte ingrediente. Dacă Compusul 1 este substanțial insolubil, el poate fi măcinat la o dimensiune a particulei de mai puțin de 200 mesh. Dacă Compusul 1 este substanțial solubil în apă, dimensiunea particulei poate fi ajustată prin măcinare pentru a furniza o distribuție substanțial uniformă a formulării, de exemplu, de aproximativ 40 mesh.

Compusul 1 poate fi măcinat utilizând procedee de măcinare cunoscute cum ar fi măcinarea umedă pentru a obține o dimensiune a particulei adecvată pentru formarea tabletei și pentru alte tipuri de formulări. Preparările divizate fin (nanoparticule) ale Compusului 1 pot fi preparate prin procedee cunoscute în domeniu, *de exemplu*, vezi cererea internațională nr. WO 2002/000196.

Unele exemple de excipienți adecvați includ lactoză, dextroză, zaharoză, sorbitol, manitol, amidonuri, gumă de salcâm, fosfat de calciu, algați, tragacant, gelatină, silicat de calciu, celuloză microcristalină, polivinilpirolidonă, celuloză, apă, sirop, și metil celuloză. Formulările pot include suplimentar: agenți de lubrifiere cum ar fi talc, stearat de magneziu, și ulei mineral; agenți de umectare; de emulsionare și agenți de punere în suspensie; agenți de conservare cum ar fi metil- și propilhidroxi-benzoati; agenți de îndulcire; și agenți de aromatizare. Compozițiile furnizate aici pot fi formulate astfel încât să asigure eliberarea rapidă, susținută sau întârziată a ingredientului activ după administrarea la pacient prin utilizarea procedurilor cunoscute în domeniu.

Compozițiile pot fi formulate într-o formă de dozare unitară conținând o cantitate dorită de ingredient activ. Termenul „forme de dozare unitare” se referă la unități fizice discrete, adecvate ca doze unitare pentru subiecții umani și alte mamifere, fiecare unitate conținând o cantitate predeterminată de material activ calculată pentru a produce efectul terapeutic dorit, în asociere cu un excipient farmaceutic adecvat.

Compusul activ poate fi eficient pe un interval de dozare larg și este în general administrat într-o cantitate eficientă farmaceutic. Se va înțelege, totuși că, cantitatea compusului de fapt administrată va fi uzual determinată de către un medic, în conformitate cu circumstanțe relevante, incluzând afecțiunea care trebuie tratată, calea de administrare aleasă, compusul actual administrat, vârsta, greutatea, și răspunsul pacientului individual, și severitatea simptomelor pacientului.

Pentru prepararea compozițiilor solide cum ar fi tabletele, ingredientul activ principal este amestecat cu un excipient farmaceutic pentru a forma o compoziție preformată solidă conținând un amestec omogen dintr-un compus furnizat aici. Când se face referire la aceste compoziții preformulate ca omogene, ingredientul activ este de obicei dispersat uniform prin compoziție astfel încât compoziția poate fi subdivizată cu ușurință în forme de dozare unitare efectiv egale cum ar fi tabletele, pilulele și capsulele. Această preformulare solidă este apoi subdivizată în forme de dozare unitare de tipul descris mai sus.

Tabletele sau pilulele descrise aici pot fi acoperite sau altfel compuse pentru a furniza o formă de dozare care să ofere avantajul acțiunii prelungite. De exemplu, tableta sau pilula poate cuprinde o componentă de dozaj interior și o componentă de dozaj exterior, cea din urmă fiind în forma unei envelope peste prima. Cele două componente pot fi separate printr-un strat enteric care servește să reziste la dezintegrarea din stomac și să permită componentei interioare să treacă intactă în duoden sau să fie eliberată cu întârziere. O varietate de materiale pot fi utilizate pentru astfel de straturi enterice sau acoperiri, astfel de materiale incluzând un număr de acizi polimerici și amestecuri de acizi polimerici cu astfel de materiale ca șelac, alcool cetilic, și acetat de celuloză.

Formele lichide în care Compusul 1 și compozițiile furnizate aici pot fi încorporate pentru administrare orală sau prin injecție includ soluții apoase, siropuri aromate adecvate, suspensii apoase sau uleioase, și emulsii aromate cu uleiuri comestibile cum ar fi ulei din semințe de bumbac, ulei de susan, ulei din nucleu de cocos, sau ulei de arahide, precum și elixire și vehicule farmaceutice similare.

Compozițiile pentru inhalare sau insuflare includ soluții și suspensii în solvenți apoși sau organici acceptabili farmaceutic, sau amestecuri ale acestora, și pulberi. Compozițiile lichide sau solide pot conține excipienți adecvați acceptabili farmaceutic cum s-a descris *mai sus*. În unele realizări, compozițiile sunt administrate pe cale orală sau respiratorie nazală pentru efect local sau sistemic. Compoziții pot fi nebulizate prin utilizarea de gaz inert. Soluțiile nebulizate pot fi respirate direct din dispozitivul de nebulizare sau dispozitivul de nebulizare poate fi atașat la cagula unei măști faciale, sau la o mașină de respirat cu presiune pozitivă intermitentă. Compozițiile sub formă de soluție, suspensie, sau pulbere pot fi administrate oral sau nazal din dispozitive care livrează formularea într-o manieră adecvată.

Formulările topice pot conține unul sau mai mulți purtători convenționali. În unele realizări, unguentele pot conține apă și unul sau mai mulți purtători hidrofobi selectați dintre, de exemplu, parafină lichidă, polioxietilen alchil eter, propilen glicol, și vaselina albă. Compozițiile purtătoare de creme pot fi pe bază de apă în combinație cu glicerol și una sau mai multe alte componente, *de exemplu*,

glicerinămonostearat, PEG-glicerinămonostearat și alcool cetistearilic. Gelurile pot fi formulate utilizând alcool izopropilic și apă, adecvate în combinație cu alte componente cum ar fi, de exemplu, glicerol, și hidroxietil celuloză. Formulările topice pot fi ambalate adecvat în tuburi, de exemplu, de 100 g care sunt opțional asociate cu instrucțiuni pentru tratamentul afecțiunii selectate, *de exemplu*, psoriazis sau altă afecțiune a pielii.

Cantitatea compusului sau compoziției administrate unui pacient va varia depinzând de ce este administrat, scopul administrării, cum ar fi profilaxie sau terapie, starea pacientului, și maniera administrării. În aplicațiile terapeutice, compozițiile pot fi administrate unui pacient care deja suferă de o boală într-o cantitate suficientă pentru a vindeca sau cel puțin a opri parțial simptomele bolii și complicațiile sale. Dozele eficiente vor depinde de afecțiunea bolii care este tratată precum și de raționamentul medicului curant depinzând de factori cum ar fi severitatea bolii, și vârsta, greutatea și afecțiunea generală a pacientului.

Compozițiile administrate unui pacient pot fi sub formă compozițiilor farmaceutice descrise mai sus. Aceste compoziții pot fi sterilizate prin tehnici de sterilizare convenționale, sau pot fi filtrate steril. Soluțiile apoase pot fi ambalate pentru utilizare așa cum sunt, sau liofilizate, preparatele liofilizate fiind combinate cu un purtător apos steril înainte de administrare. PH-ul preparărilor compusului va fi de obicei între 3 și 11, mai preferabil de la 5 până la 9 și cel mai preferabil de la 7 până la 8. Se va înțelege că utilizarea anumitor dintre excipienții, purtătorii, sau stabilizatorii anteriori va conduce la formarea de săruri farmaceutice.

Dozajul terapeutic al Compusul 1 poate varia în conformitate cu, de exemplu, utilizarea particulară pentru care este făcut tratamentul, maniera de administrare a compusului, sănătatea și afecțiunea pacientului, și raționamentul medicului curant. Proporția sau concentrația dintr-un compus furnizat aici într-o compoziție farmaceutică poate varia depinzând de un număr de factori incluzând dozajul, caracteristicile chimice (*de exemplu*, hidrofobicitatea), și calea de administrare. Dozajul este probabil să depindă de astfel de variabile ca tipul și măsura progresului bolii sau tulburării, starea globală de sănătate a pacientului particular, eficacitatea biologică relativă a compusului selectat, formularea unui excipient, și calea de administrare a acestuia. Dozele eficiente pot fi extrapolate din curbele de răspuns la doză derivate din sistemele de testare *in vitro* sau pe modele la animale.

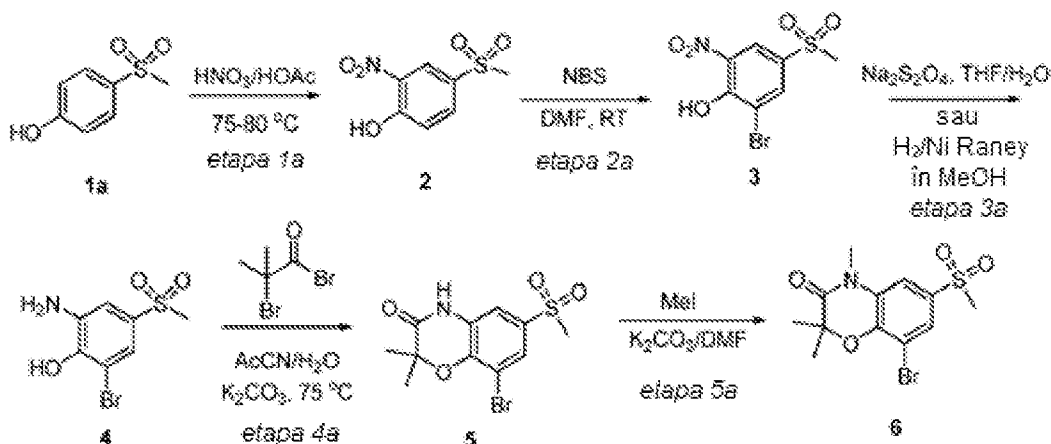
Compozițiile furnizate aici pot include în plus unul sau mai mulți agenți farmaceutici suplimentari cum ar fi un agent chimioterapeutic, steroid, compus antiinflamator, sau imunosupresiv, ale căror exemple sunt listate mai sus în acest document.

Invenția va fi descrisă în mai multe detalii pe calea exemplelor specifice. Următoarele exemple sunt oferite în scopuri ilustrative, și nu intenționează să limiteze invenția în nici o manieră. Cei calificați în domeniu vor recunoaște cu ușurință o varietate de parametri necritici care pot fi modificați sau schimbați pentru a da în mod esențial aceleași rezultate. S-a descoperit că compușii din Exemple sunt inhibitori ai uneia sau mai multor proteine BET cum s-a descris mai jos.

EXEMPLE

Exemplul 1. Sinteză de 2,2,4-trimetil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-4-il)-6-(metilsulfonil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-onă (Compusul 1)

Sinteza Compusului intermediar 5 a fost efectuată în conformitate cu Schema 1. Schema 1



Etapa 1a. 4-(Metilsulfonil)-2-nitrofenol (Compusul 2)

S-a adăugat acid azotic (69%, 4,2 mL, 70 mmol, 1,2 echiv) timp de un minut la o soluție agitată de 4-(metilsulfonil)-fenol (Compusul 1a, 10 g, 58,1 mmol) în acid acetic (HOAc, 91 mL) la temperatura

camerei. Reacția a fost încălzită până la 70°C, când s-a observat o exotermă. Amestecul de reacție a fost agitat la 75 - 80°C timp de trei ore. S-a adăugat acid azotic (69%, 0,3 mL, 5,0 mmol, 0,086 echiv) și amestecul a fost agitat timp de o oră suplimentară. Amestecul de reacție a fost răcit la 15°C și s-a adăugat apă (230 mL). După agitare timp de 30 minute, solidele rezultate au fost colectate prin filtrare, clătite cu apă (2 x 45 mL), și uscate sub vid la 45°C timp de 5 ore pentru a da produsul brut dorit, 4-(metilsulfonil)-2-nitrofenol (Compusul 2, 11,0 g). Compusul brut 2 a fost apoi dizolvat în tetrahidrofuran (THF, 110 mL) la 55°C și s-a adăugat încet apă caldă (45°C, 275 mL). Soluția a fost răcită gradual la temperatura camerei și agitată la temperatura camerei peste noapte înainte de a fi răcită suplimentar la 9°C și agitată la 9°C timp de o oră. Solidele au fost colectate prin filtrare și uscate sub vid la 50°C peste noapte pentru a da 4-(metilsulfonil)-2-nitrofenol (Compusul 2, 10,15 g, 12,6 g teoretic, randament 80,6%) ca pulbere galbenă. Compusul 2: LCMS calculată pentru $C_7H_8NO_4S$ ($M + H$)⁺: 218,0, Găsită: 218,1; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,20 (br s, 1H), 8,34 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,00 (dd, *J* = 8,8 Hz, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,22 (s, 3H) ppm.

Etapa 2a. 2-Bromo-4-(metilsulfonil)-6-nitrofenol (Compusul 3)

S-a adăugat N-bromosuccinimidă (NBS, 680 g, 3,82 moli, 1,0 echiv) la 0°C la o soluție de 4-(metilsulfonil)-2-nitro-fenol (Compusul 2, 825 g, 3,8 moli) în DMF (5,9 L). Baia de răcire a fost îndepărtată după 10 minute și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de două ore. Când LCMS a indicat că reacția a fost completă, s-a adăugat apă (5,9 L) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de o oră. Solidele au fost filtrate, spălate cu apă (3 x 2,5 L) și uscate sub vid la 45°C peste noapte pentru a da 2-bromo-4-(metilsulfonil)-6-nitrofenol (Compusul 3, 1085 g, 1131,1 g teoretic, randament 95,9%) ca pulbere galbenă, care a fost utilizată în reacția ulterioară fără purificare suplimentară. Compusul 3: LCMS calculată pentru $C_7H_6BrNO_5S$ ($M - H$)⁻: 293,9, Găsită: 294,0; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,33 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,31 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 3,27 (s, 3H) ppm.

Etapa 3a. 2-Amino-6-bromo-4-(metilsulfonil)fenol (Compusul 4)

S-a adăugat bicarbonat de sodiu (NaHCO₃, 2,6 kg, 30,95 moli, 8,8 echiv) în porții timp de o oră la o soluție de 2-bromo-4-(metilsulfonil)-6-nitrofenol (Compusul 3, 1037 g, 3,5 moles) și hidrosulfid de sodiu (Na₂S₂O₄, calitate tehnică 85%, 3,15 kg, 15,4 moli, 4,4 echiv) într-un amestec 1 la 1 de tetrahidrofuran (THF, 10 L) și apă (10 L). Amestecul de reacție rezultat a fost agitat la temperatura camerei timp de două ore. Când LCMS a indicat că reacția a fost completă, amestecul de reacție a fost extras cu acetat de etil (EtOAc, 2 x 10 L). Straturile organice combinate au fost concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost dizolvat în acetat de etil (EtOAc, 13 L) și materialul insolubil a fost îndepărtat prin filtrare. Filtratul a fost evaporat sub presiune redusă pentru a da 2-amino-6-bromo-4-(metilsulfonil)fenol brut (Compusul 4, 736,5 g, 931,4 g teoretic, randament 79%) ca pulbere bej, care a fost utilizat în reacția ulterioară fără purificare suplimentară. Compusul 4: LCMS calculată pentru $C_7H_8BrNO_3S$ ($M + H$)⁺: 265,9, Găsită: 266,1; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,15 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,8 (br s, 2H), 3,4 (br s, 1H), 3,09 (s, 3H) ppm.

Etapa 4a. 8-Bromo-2,2-dimetil-6-(metilsulfonil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-onă (Compusul 5)

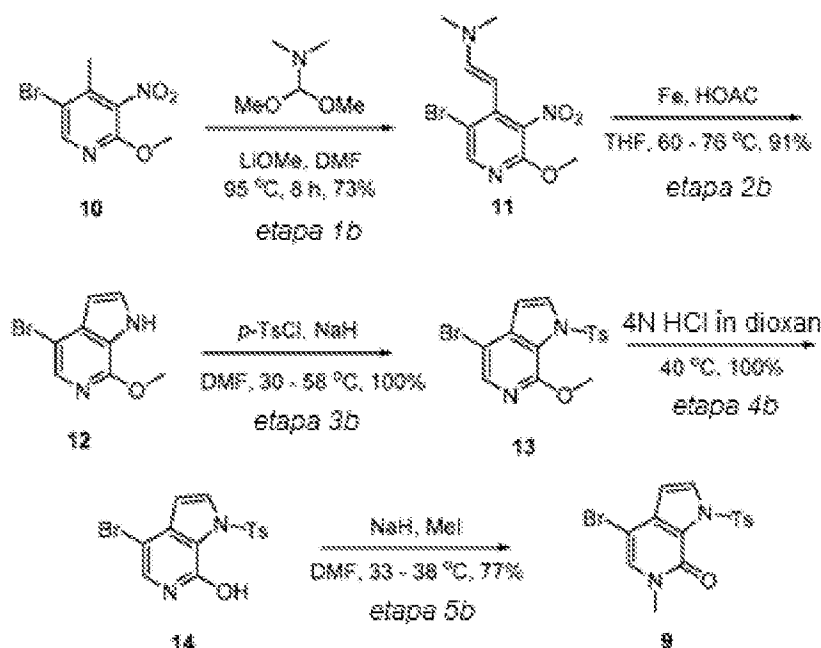
O soluție de carbonat de potasiu (K₂CO₃, 842 g, 6,1 moles, 4,15 echiv) în apă (2,8 L) a fost adăugată la o soluție de 2-amino-6-bromo-4-(metilsulfonil)fenol (Compusul 4, 391 g, 1,47 moli) în acetonitril (8 L) la temperatura camerei. S-a adăugat apoi bromură de 2-bromo-2-metilpropanoil (466 mL, 864 g, 3,76 moli, 2,56 echiv) la amestecul de reacție timp de 20 minute la temperatura camerei și amestecul de reacție rezultat a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. Când LCMS a indicat că s-a format intermediarul cu inel deschis corespunzător, amestecul de reacție a fost încălzit la 75°C timp de 6 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă la jumătate din volum. S-au adăugat apă (4 L) și 1 N acid clorhidric apos (HCl, 2,24 L) și amestecul a fost agitat timp de 15 minute. Solidele au fost colectate prin filtrare, spălate cu apă (1,2 L), și uscate sub vid la 50°C peste noapte pentru a da produsul brut dorit (Compusul 5, 404 g). Produsul brut a fost apoi triturat cu un amestec 5 la 1 de heptani și MTBE (1,2 L) la temperatura camerei timp de trei ore. Solidele au fost colectate prin filtrare, spălate cu heptani (1 L), și uscate sub vid pentru a da 8-bromo-2,2-dimetil-6-(metilsulfonil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-onă (Compusul 5, 401 g, 491,3 g teoretic, randament 81,6%, puritate 98%) ca pulberi galbene până la maro. Compusul 5: LCMS calculată pentru $C_{11}H_{12}BrNO_4S$ ($M+H$)⁺: 334,0, Găsită: 333,9; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,10 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 3,22 (s, 3H), 1,46 (s, 6 H) ppm.

Etapa 5a. 8-Bromo-2,2,4-trimetil-6-(metilsulfonil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-onă (Compusul 6)

Un reactor de sticlă de 200 L a fost asamblat cu un agitator amplasat la partea superioară, termocuplu, pâlnie de adăugare, și o admisie de azot și aparatul a fost purjat cu azot. S-au încărcat în reactor DMF (30,0 L) și 8-bromo-2,2-dimetil-6-(metilsulfonil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-onă (Compusul 5, 3000 g, 8,98 moli) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă până când s-a obținut o soluție. S-au încărcat apoi în reactor carbonat de potasiu (K₂CO₃, 1371 g, 9,92 moli, 1,11 echiv) și

iodură de metil (MeI, 1536 g, 0,67 L, 10,83 moli, 1,21 echiv) în timp ce s-a menținut temperatura internă la aproximativ 17°C. Amestecul de reacție rezultat a fost agitat timp de aproximativ 4 ore până când terminarea reacției de metilare a fost indicată prin HPLC. S-a încărcat în reactor apa potabilă (60,0 L) în timp ce s-a menținut temperatura internă la aproximativ 19°C și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de aproximativ 2,5 ore. Solidele au fost colectate prin filtrare și turta umedă a fost spălată cu apă potabilă (30,0 L) și uscată la aer timp de aproximativ 15,5 ore urmată de uscare sub vid la aproximativ 45°C pentru a da 8-bromo-2,2,4-trimetil-6-(metilsulfonil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona brută (Compusul 6, 2834 g, 3127 g teoretic, randament 90,6%) ca pulbere albicioasă până la galbenă, care a fost utilizată în reacția ulterioară fără purificare suplimentară. Compusul 6: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,83 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,31 (d, *J* = 3,4 Hz, 3H), 1,49 (s, 6H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 167,47 (s), 144,14 (s), 136,03 (s), 131,46 (s), 126,07 (s), 113,71 (s), 111,25 (s), 79,80 (s), 43,98 (s), 29,42 (s), 24,28 (s) ppm.

Sinteza Compusului intermediar 9 a fost efectuată în conformitate cu Schema 2. Schema 2



Etapa 1b. (*E*)-2-(5-Bromo-2-metoxi-3-nitropiridin-4-il)-*N,N*-dimetiletenamină (Compusul 11)

S-a adăugat metanolat de litiu (11,5 g, 0,303 moli, 0,147 echiv) în metanol (300 mL) la o soluție de 5-bromo-2-metoxi-4-metil-3-nitropiridină (Compusul 10, 508 g, 2,057 moli) în DMF (5,0 L). Amestecul de reacție a fost încălzit la 90°C și s-a adăugat 1,1-dimetoxi-*N,N*-dimetilmetanamină (2180 mL, 8,0 echiv) timp de 10 minute. Amestecul de reacție a fost agitat la 90 - 95°C peste noapte. Când LCMS a indicat că reacția a fost completă, amestecul de reacție a fost răcit la 5°C și s-a adăugat apă rece cu gheață (12,2 L) dintr-o pâlnie de adăugare. Amestecul a fost agitat în baia de răcire timp de o oră și precipitatul solid a fost colectat prin filtrare. Solidele au fost spălate cu apă rece cu gheață (2 L), uscate prin suclune timp de două ore, apoi uscate sub vid la 40°C peste noapte pentru a da (*E*)-2-(5-bromo-2-metoxi-3-nitropiridin-4-il)-*N,N*-dimetiletenamina brută (Compusul 11, 506 g, 619,2 g teoretic, randament 81,7%) ca solid roșu, care a fost utilizat în reacția ulterioară fără purificare suplimentară. Compusul 11: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,22 (s, 1H), 7,03 (d, *J* = 3,5 Hz, 1 H), 4,79 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,89 (s, 6H) ppm.

Etapa 2b. 4-Bromo-7-metoxi-1H-pirol[2,3-*c*]piridină (Compusul 12)

S-au adăugat secvențial pulbere de fier (Fe, 1085 g, 19,5 moli, 10 echiv) și acid acetic (HOAc, 4380 mL, 4595 g, 76,5 moli, 39,3 echiv) la o soluție de (*E*)-2-(5-bromo-2-metoxi-3-nitropiridin-4-il)-*N,N*-dimetiletetenamină (Compusul 11, 587 g, 1,95 moli) în tetrahidrofuran (THF, 5,25 L). Amestecul de reacție a fost încălzit la 40°C, determinând o exotermă lentă și constantă la 77°C timp de o oră. După agitare la 75°C timp de două ore suplimentare, LCMS a indicat că reacția a fost completă. Amestecul de reacție a fost răcit la 50°C, diluat cu acetat de etil (EtOAc, 4 L) și agitat la temperatura camerei peste noapte. Solidele au fost îndepărtat prin filtrare prin celite, care au fost clătite cu acetat de etil (EtOAc, 6 L). Filtratele combinate au fost concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost dizolvat în acetat de etil (EtOAc, 16 L) și soluția a fost spălată cu o soluție de carbonat de sodiu (Na₂CO₃, 900 g) în apă (12 L) și cu saramură saturată (2 L). Straturile apoase combinate au fost extrase cu acetat de etil (EtOAc, 4 L).

Straturile organice combinate au fost evaporate sub presiune redusă. S-au adăugat heptani (4 L) și solvenții au fost îndepărtați sub presiune redusă pentru a da 4-bromo-7-metoxi-1*H*-pirolo[2,3-*c*]piridina brută (Compusul 12, 450 g) cantitativ ca solid închis, care a fost utilizat în reacția ulterioară fără purificare suplimentară. Compusul 12: LCMS calculată pentru $C_8H_7BrN_2O$ ($M + H$)⁺: 227,0, Găsită: 227,1; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,73 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 3,0 Hz, 1 H), 6,40 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H) ppm.

Etapa 3b. 4-Bromo-7-metoxi-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-*c*]piridină (Compusul 13)

O dispersie 60% de hidrură de sodiu în ulei mineral (NaH, 120 g, 3 moli, 1,5 echiv) a fost adăugată în porții timp de 15 minute la o soluție de 4-bromo-7-metoxi-1*H*-pirolo[2,3-*c*]piridină brută (Compusul 12, 450 g, 1,95 moli) în DMF (4,5 L). Temperatura amestecului de reacție a atins 38°C. Amestecul de reacție a fost agitat timp de 10 minute înainte de a fi răcit la 20°C. S-a adăugat toată odată, clorură de *p*-toluensulfonil (*p*-TsCl, 562 g, 2,95 moli, 1,5 echiv) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de două ore. Când LCMS a indicat că reacția a fost completă, s-a adăugat apă (9 L). Solidele au fost colectate prin filtrare, clătite cu apă (2,5 L), apoi dizolvate în acetat de etil (EtOAc, 5 L). Soluția a fost spălată cu apă (3 L). Stratul apos a fost extras înapoi cu acetat de etil (EtOAc, 3 L). Straturile organice combinate au fost concentrate sub presiune redusă pentru a da 4-bromo-7-metoxi-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-*c*]piridină brută (Compusul 13, 801 g) cantitativ ca solid închis, care a fost utilizată în reacția ulterioară fără purificare suplimentară. Compusul 13: LCMS calculată pentru $C_{15}H_{13}BrN_2O_3S$ ($M + H$)⁺: 381,0; Găsită: 381,0; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,15 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 7,97 (s, 1 H), 7,83 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,43 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,78 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,36 (s, 3H) ppm.

Etapa 4b. 4-Bromo-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-*c*]piridin-7-ol (Compusul 14)

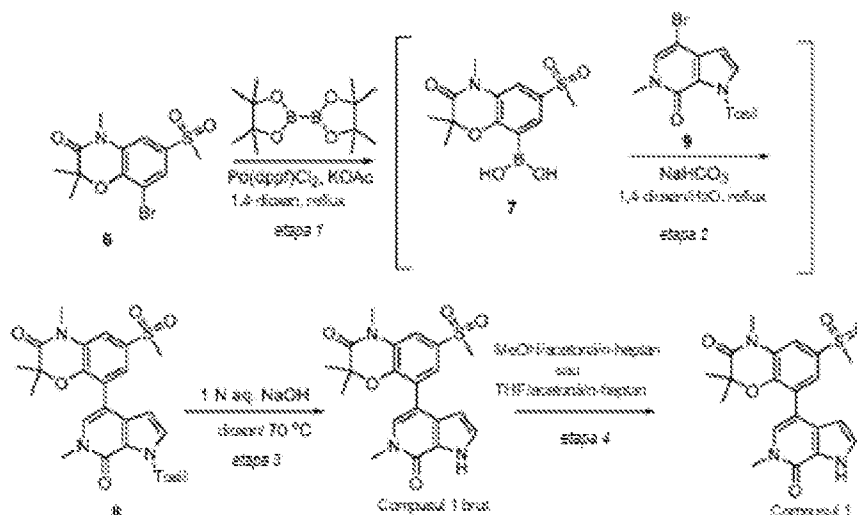
4-Bromo-7-metoxi-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-*c*]piridina brută (Compusul 13, 801 g, 1,95 moli) a fost dizolvată într-o soluție de 4 M HCl în 1,4-dioxan (5,6 L, 22,4 moli, 11,5 echiv) și agitată la 40 - 45°C timp de 12 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă și reziduul a fost suspendat în etil eter (Et₂O, 1,5 L). Solidele au fost filtrate și spălate secvențial cu etil eter (Et₂O, 0,5 L) și heptani (1 L) înainte de a fi uscate sub vid la 40°C peste noapte pentru a da 4-bromo-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-*c*]piridin-7-ol brut (Compusul 14, 648 g, 716 g teoretic, randament 90,5% în trei etape) ca pulbere galbenă, care a fost utilizat în reacția ulterioară fără purificare suplimentară. Compusul 14: LCMS calculată pentru $C_{14}H_{11}BrN_2O_3S$ ($M + H$)⁺: 367,0, Găsită: 366,9; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,46 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,33 (s, 1 H), 6,57 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H) ppm.

Etapa 5b. 4-Bromo-6-metil-1-tosil-1,6-dihidro-7*H*-pirolo[2,3-*c*]piridin-7-onă (Compusul 9)

O dispersie 60% de hidrură de sodiu în ulei mineral (NaH, 132 g, 3,3 moli, 1,2 echiv) a fost adăugată în porții timp de 15 minute la o soluție de 4-bromo-1-tosil-1*H*-pirolo-[2,3-*c*]piridin-7-ol (Compusul 14, 1000 g, 2,72 moles) în DMF (5 L). Temperatura amestecului de reacție a atins 39°C. După agitare timp de 30 minute, amestecul de reacție a fost răcit la 20°C. S-a adăugat iodometan (MeI, 205 mL, 467 g, 3,3 moli, 1,2 echiv) și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 2,5 ore. Când LCMS a indicat că reacția a fost completă, s-a adăugat apă (13 L) și amestecul de reacție a fost agitat timp de 30 minute. Solidele au fost filtrate și spălate secvențial cu apă (2,5 L) și heptani (4 L). Solidul a fost apoi dizolvat în diclorometan (DCM, 9 L) și soluția a fost transferată într-o pâlnie de separare. Apa reziduală (~200 mL) a fost îndepărtată. Soluția de diclorometan a fost tratată cu un amestec de sulfat de sodiu (Na₂SO₄, 200 g), gel de siliciu (SiO₂, 170 g) și cărbune activat (20 g) timp de o oră. Solidele au fost îndepărtate prin filtrare printr-un tampon de celite (750 g) și tamponul de celite a fost spălat cu diclorometan (DCM, 3 L). S-a adăugat toluen (1,2 L) la filtratele combinate. Diclorometanul a fost îndepărtat sub presiune redusă. Solidele rezultate în toluen au fost colectate prin filtrare, spălate secvențial cu toluen (1,2 L) și heptani (1,2 L), și uscate sub vid la 40°C timp de 2 ore pentru a da 4-bromo-6-metil-1-tosil-1,6-dihidro-7*H*-pirolo[2,3-*c*]piridin-7-ona brută (Compusul 9, 728 g, 1036,9 g teoretic, randament 70,2%, puritate 99,3%), care a fost utilizată în reacția ulterioară fără purificare suplimentară. Compusul 9: LCMS calculată pentru $C_{15}H_{13}BrN_2O_3S$ ($M + H$)⁺: 381,0, Găsită: 381,0; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,03 (m, 1 H), 7,93 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,41 (m, 2H), 6,58 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,36 (s, 3H) ppm.

Sinteza Compusului 1 a fost efectuată în conformitate cu Schema 3.

Schema 3



Etape 1 și 2. 2,2,4-Trimetil-8-(6-metil-7-oxo-1-tosil-6,7-dihidro-1H-piolo[2,3-c] piridin-4-il)-6-(metilsulfonil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-onă (Compusul 8)

Un reactor de sticlă de 100 L a fost asamblat cu agitator amplasat la partea superioară, termocuplu, pâlnie de adăugare, și o admisie de azot și un reactor de sticlă de 22 L a fost asamblat cu agitator amplasat la partea superioară, condensator, termocuplu, pâlnie de adăugare, și o admisie de azot și fiecare aparat a fost purjat cu azot. În reactorul de 100 L au fost încărcate 1,4-dioxan (15,8 L), 8-bromo-2,2,4-trimetil-6-(metilsulfonil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-onă (Compusul 6, 1008 g, 2,90 moli, 1,05 echiv), bis(pinacolato)diboron (1472 g, 5,80 moli, 2,11 echiv), și acetat de potasiu (KOAc, 854 g, 8,70 moli, 3,16 echiv). S-a abarbotat azot prin amestecul de reacție timp de 22 minute și Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (60,08 g, 0,07 moli, 0,03 echiv) a fost încărcat și clătit în reactorul de 100 L cu 1,4-dioxan (0,5 L). S-a barbotat azot prin amestecul de reacție din nou timp de 22 minute. Amestecul de reacție rezultat a fost încălzit la reflux ușor (aproximativ 81°C) și agitat la reflux timp de aproximativ 19 ore până când terminarea primei reacții de cuplare a fost indicată prin HPLC. Amestecul de reacție a fost apoi răcit la aproximativ 28°C. Separat, o soluție apoasă degazată de bicarbonat de sodiu a fost preparată prin bine amestecarea bicarbonatului de sodiu (NaHCO₃, 578 g, 6,89 moli, 2,50 echiv) și apei potabile (8,3 L) până când s-a obținut o soluție și apoi barbotarea azotului prin soluție timp de aproximativ 34 minute. Soluția apoasă degazată de bicarbonat de sodiu și 4-bromo-6-metil-1-tosil-1H-piolo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona (Compusul 9, 1050 g, 2,75 moli) au fost încărcate secvențial în reactorul de 100 L la temperatura ambiantă. Amestecul de reacție rezultat în reactorul de 100 L a fost încălzit la reflux ușor (aproximativ 89°C) și agitat la reflux timp de aproximativ 2,5 ore până când terminarea celei de a doua reacții de cuplare a fost indicată prin HPLC. Amestecul de reacție a fost răcit la aproximativ 29°C înainte de încărcarea apei potabile (26,3 L) și acetatului de etil (EtOAc, 39,4 L). Amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de aproximativ 19 minute înainte de a fi filtrat printr-un pat de celite (1050 g). Turta filtrată a fost spălată cu acetat de etil (EtOAc, 4,2 L). Filtratul și soluția de spălare au fost încărcate înapoi în reactorul de 100 L, fazele au fost separate, și faza organică a fost păstrată în reactor. Separat, o soluție apoasă de bisulfid de sodiu a fost preparată prin amestecarea bisulfidului de sodiu (17,052 g) și a apei potabile (41,0 L). Aproximativ o treime din soluția apoasă de bisulfid de sodiu (15,6 L) a fost încărcată la soluția organică din reactorul de 100 L și amestecul rezultat a fost încălzit la aproximativ 50°C și agitat la aproximativ 54°C timp de aproximativ 1 oră. Amestecul a fost răcit la aproximativ 39°C și filtrat prin același tampon de celite ca înainte, și turta filtrată a fost spălată cu acetat de etil (4,2 L). Filtratele combinate și soluția de spălare au fost încărcate înapoi în reactorul de 100 L, fazele au fost separate, și faza organică a fost păstrată în reactor. Aproximativ o treime din soluția apoasă de bisulfid de sodiu (15,6 L) a fost încărcată la soluția organică din reactorul de 100 L și amestecul rezultat a fost încălzit la aproximativ 50°C și agitat la aproximativ 52°C timp de aproximativ 1 oră. Amestecul de reacție a fost răcit la aproximativ 40°C, fazele au fost separate, și faza organică a fost păstrată în reactor. Restul soluției apoase de bisulfid de sodiu (15,6 L) a fost încărcat la soluția organică din reactorul de 100 L și amestecul rezultat a fost încălzit la aproximativ 50°C și agitat la aproximativ 50°C timp de aproximativ 1 oră. Amestecul a fost răcit la aproximativ 40°C, fazele au fost separate, și faza organică a fost păstrată în reactor. Faza organică a fost spălată secvențial cu apă potabilă (10,5 L) și soluție apoasă de clorură de sodiu preparată separat din 2100 g de clorură de sodiu și 10,5 L de apă potabilă. Faza organică a fost concentrată sub presiune redusă la aproximativ 42°C la un volum țintă de 11 L rămași (10 - 12 L pe kg de Compus 9 încărcat). Reziduul a fost transferat în reactorul de 22 L. Faza organică a fost

concentrată suplimentar sub presiune redusă la aproximativ 52°C la un volum țintă de 5 L rămași (5 - 6 L pe kg de Compus 9 încărcat). Reziduul a fost răcit la aproximativ 24°C și agitat la aproximativ 19°C timp de aproximativ 11,5 ore. Solidele au fost colectate prin filtrare și turta filtrată a fost spălată cu n-heptan (4,2 L) și uscată la aer timp de aproximativ 4 ore urmată de uscarea suplimentară sub vid la aproximativ 15 - 17°C pentru a da 2,2,4-trimetil-8-(6-metil-7-oxo-1-tosil-6,7-dihidro-1*H*-pirolo[2,3-*c*]piridin-4-il)-6-(metilsulfonil)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona brută (Compusul 8, 1232 g, 1566,5 g teoretic, randament 78,6%) ca pulbere galbenă până la maro, care a fost combinată cu celelalte loturi de Compus brut 8 produse prin aceleași proceduri pentru purificare suplimentară cum s-a descris mai jos.

Un reactor de sticlă de 100 L a fost asamblat cu agitator amplasat la partea superioară, condensator, termocuplu, pâlnie de adăugare, și o admisie de azot și aparatul a fost purjat cu azot. S-au încărcat în reactor clorură de metilen (34 L) și 2,2,4-trimetil-8-(6-metil-7-oxo-1-tosil-6,7-dihidro-1*H*-pirolo[2,3-*c*]piridin-4-il)-6-(metilsulfonil)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-onă brută (Compusul 8, 3400 g) și amestecul a fost agitat la aproximativ 17°C până când s-a obținut o soluție. La soluția rezultată s-a încărcat Si-Tiol (850 g) și amestecul a fost încălzit la aproximativ 31°C și agitat la 31°C timp de aproximativ 2,5 ore. Amestecul a fost apoi răcit la aproximativ 20°C înainte de a fi filtrat. Turta filtrată a fost spălată cu clorură de metilen (14 L) și filtratele combinate și soluția de spălare au fost concentrate sub vid la aproximativ 32°C pentru a da 2,2,4-trimetil-8-(6-metil-7-oxo-1-tosil-6,7-dihidro-1*H*-pirolo[2,3-*c*]piridin-4-il)-6-(metilsulfonil)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona purificată (Compusul 8, 3728 g) ca pulbere galbenă până la maro, care are unii solvenți organici și a fost utilizată direct în reacția ulterioară fără uscare suplimentară. Compusul 8: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,99 (dd, *J* = 5,9, 2,3 Hz, 3H), 7,65 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 6,46 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,38 (s, 6H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 167,50 (s), 152,60 (s), 145,55 (s), 144,64 (s), 136,22 (s), 135,96 (s), 134,83 (s), 131,27 (s), 130,86 (s), 130,07 (s), 128,88 (s), 125,37 (s), 124,56 (s), 121,93 (s), 113,72 (s), 108,32 (s), 106,83 (s), 79,01 (s), 60,21 (s), 44,17 (s), 36,95 (s), 29,46 (s), 24,28 (s), 21,59 (s), 21,22 (s), 14,55 (s) ppm.

Etapa 3. 2,2,4-Trimetil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirolo[2,3-*c*]piridin-4-il)-6-(metilsulfonil)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-onă (Compusul 1)

Un reactor de sticlă de 50 L a fost asamblat cu agitator amplasat la partea superioară, aparat de distilare, termocuplu, pâlnie de adăugare, și o admisie de azot și aparatul a fost purjat cu azot. 1,4-Dioxan (10,2 L) și 2,2,4-trimetil-8-(6-metil-7-oxo-1-tosil-6,7-dihidro-1*H*-pirolo[2,3-*c*]piridin-4-il)-6-(metilsulfonil)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-onă (Compusul 8, 3724 g rezultat din etapa anterioară și are solvenți, 3400 g pe bază uscată, 5,97 moli) au fost încărcate în reactor cu agitare și amestecul de reacție a fost încălzit la aproximativ 62°C. Separat, a fost preparată o soluție apoasă de hidroxid de sodiu prin amestecarea hidroxidului de sodiu (NaOH, 860 g, 21,49 moli, 3,60 echiv) și a apei potabile (21,5 L). Soluția apoasă de hidroxid de sodiu a fost încărcată în reactor timp de aproximativ 26 minute în timp ce s-a menținut temperatura internă sub 70°C. Amestecul de reacție a fost încălzit la aproximativ 84°C și agitat la aproximativ 84°C timp de aproximativ 2,5 ore până când terminarea reacției de deprotejare a fost indicată prin HPLC. Amestecul de reacție a fost distilat sub presiune redusă la aproximativ 70°C la un volum țintă de 17 L rămași (5 L pe kg de Compus 8 încărcat). S-a încărcat apă potabilă (13,6 L) și distilarea a continuat sub presiune redusă la aproximativ 76°C până când s-au colectat suplimentar 7 L (2 L pe kg de Compus 8 încărcat). Amestecul rămas a fost răcit la aproximativ 25°C și agitat la aproximativ 18°C timp de aproximativ 11 ore. Solidele au fost colectate prin filtrare și turta filtrată a fost spălată cu apă (34 L) și uscată pe filtru timp de aproximativ 1 oră urmată de uscare în aer timp de aproximativ 5 zile pentru a da 2,2,4-trimetil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirolo[2,3-*c*]piridin-4-il)-6-(metilsulfonil)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona brută (Compusul 1, 1728 g, 2480 g teoretic, randament 69,7%), care a fost purificat urmând procedurile descrise mai jos.

Un reactor de sticlă de 50 L a fost asamblat cu agitator amplasat la partea superioară, termocuplu, și o admisie de azot și aparatul a fost purjat cu azot. Au fost încărcate în reactor cu agitare, acetonitril (17,2 L) și 2,2,4-trimetil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirolo[2,3-*c*]piridin-4-il)-6-(metilsulfonil)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-onă brută (Compusul 1 brut, 1726 g, 4,25 moli). Amestecul rezultat a fost încălzit la aproximativ 72°C și agitat la 70 - 75°C timp de aproximativ 1,5 ore. Amestecul a fost apoi răcit la aproximativ 25°C și agitat la temperatura ambiantă timp de aproximativ 1 oră. Solidele au fost colectate prin filtrare și turta filtrată a fost spălată cu acetonitril (9 L) înainte de a fi încărcată înapoi în reactor cu acetonitril (17 L). Amestecul a fost încălzit la aproximativ 39°C și agitat la aproximativ 39°C timp de aproximativ 1,5 ore. Amestecul a fost răcit la aproximativ 17°C și agitat la 17°C timp de aproximativ 15 ore. Solidele au fost colectate prin filtrare și turta de filtru a fost spălată cu clorură de metilen (9 L). Produsul a fost uscat pe filtru timp de aproximativ 2 ore urmat de uscare în aer timp de aproximativ 1 zi pentru a da 2,2,4-trimetil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1*H*-pirolo[2,3-*c*]piridin-4-il)-6-(metilsulfonil)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona purificată (Compusul 1, 1458 g, 1726 g

teoretic, randament 84,5%), care a fost recristalizat pentru a da forma cristalină dorită urmând procedurile descrise mai jos.

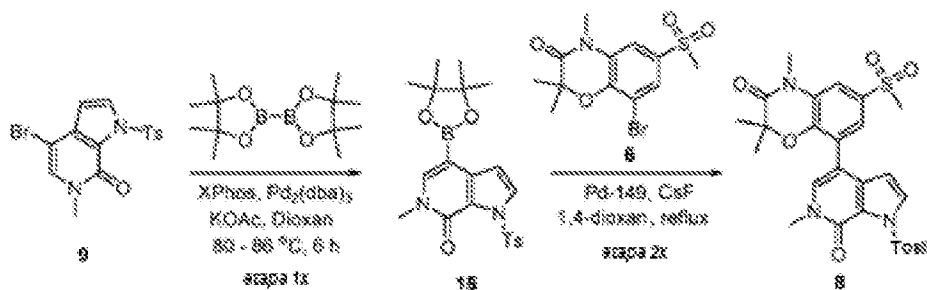
Etapa 4. Recristalizarea 2,2,4-trimetil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-4-il)-6-(metilsulfonil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-onei (Compusul 1)

Un reactor de sticlă de 100 L a fost asamblat cu agitator amplasat la partea superioară, termocuplu, pâlnie de adăugare, și o admisie de azot și un reactor de sticlă de 50 L a fost asamblat cu agitator amplasat la partea superioară, condensator, termocuplu, pâlnie de adăugare, și o admisie de azot și fiecare aparat a fost purjat cu azot. Metanolul (18,9 L), Compusul 1 (1454 g), și acetona (18,9 L) au fost încărcate secvențial în reactorul de 100 L cu agitare. Amestecul rezultat a fost încălzit la aproximativ 57°C și agitat la aproximativ 57°C timp de aproximativ 1,25 ore până când s-a obținut o soluție clară. Amestecul a fost transferat printr-un filtru în linie într-un reactor curat de 50 L. Reactorul de 100 L și filtrul au fost clătite cu metanol (2,9 L) prin filtru în reactorul de 50 L. Amestecul din reactorul de 50 L a fost încălzit la aproximativ 52°C și agitat la aproximativ 56°C timp de aproximativ 7 minute până când s-a obținut o soluție clară. Soluția din reactor a fost apoi concentrată sub presiune redusă la aproximativ 58°C la un volum țintă de 38 L rămași. *N*-heptanul filtrat (37,7 L) a fost adăugat în reactor în porții în timp ce s-a menținut temperatura internă sub 60°C. Distilarea sub presiune redusă a continuat la aproximativ 59°C la un volum țintă de 22 L rămași. Amestecul rămas a fost răcit la aproximativ 24°C și agitat la aproximativ 17°C timp de aproximativ 6,75 ore. Solidele au fost colectate prin filtrare și turta de filtru a fost spălată cu *n*-heptan filtrat (7,3 L) și uscată pe filtru timp de aproximativ 1 oră urmată de uscarea sub vid la 60 - 65°C pentru a da 2,2,4-trimetil-8-(6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirol[2,3-c]piridin-4-il)-6-(metilsulfonil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-onă (Compusul 1, 1404 g, 1454 g teoretic, 96,6%) ca pulberi cristaline albe până la albicioase (Forma I). Compusul 1: mp 266,4 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,13 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,33 (s, 2H), 6,19 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 1,41 (s, 6H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 167,66 (s), 154,57 (s), 144,55 (s), 134,74 (s), 130,96 (s), 130,33 (s), 129,68 (s), 127,40 (s), 126,96 (s), 124,39 (s), 123,53 (s), 113,15 (s), 109,35 (s), 103,07 (s), 78,80 (s), 44,22 (s), 36,15 (s), 29,46 (s), 24,26 (s) ppm.

S-a obținut recristalizarea efectuată într-un amestec de tetrahidrofuran (THF), acetonă, și *n*-heptan utilizând proceduri similare ca mai sus pentru a oferi Forma II a substanței medicamentoase a Compusului 1 cristalin. Ambele, Forma I și Forma II au maxime endotermice de topire foarte ascuțite pe DSC, și cele două forme diferă cu aproximativ un grad între temperaturile maxime de topire: 266,4°C pentru Forma I și 267,5°C pentru Forma II. Totuși, Forma I și Forma II au tipare XRPD foarte diferite, dar ambele sunt stabile în suspensie apoasă. Studiile au dezvăluit că Forma I este cea mai stabilă formă în MeOH și acetonă în timp ce Forma II este mai stabilă în IPA. Într-un amestec de metanol, acetonă, și *n*-heptan, Forma I și Forma II ar putea fi interconvertite una cu cealaltă depinzând de condiții cum ar fi raportul solventului, temperatura, și timpul. Forma I și Forma II ale Compusului 1 cristalin au solubilități similare în solvenți organici și apă.

Forma I poate fi obținută de asemenea prin adăugarea a aproximativ 30 mg de Compus 1 până la aproximativ 2 mL de soluție saturată sau tulbure de Compus 1 în acetonă urmată de agitare la 25 ± 1°C timp de 3 zile.

O sinteză alternativă a Compusului 8 a fost efectuată în conformitate cu Schema 4.



Etapa 1x. 6-Metil-4-((4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1H-pirol[2,3-c]piridin-7(6H)-onă (Compusul 15)

Un flacon cu fund rotund cu trei gâturi de 500 mL a fost echipat cu un condensator și o admisie de azot, care constă dintr-un ansamblu de tub T conectat la un barbotor de ulei mineral. 4-Bromo-6-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1,6-dihidro-7H-pirol[2,3-c]piridin-7-ona (Compusul 9, 10,0 g, 26,2 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (13 g, 52 mmol, 2,0 echiv), diciclohexil(2',4',6'-triizopropilbifenil-2-il)fosfină (Xphos, 1,2 g, 2,6 mmol, 0,1 echiv), acetatul de potasiu (5,66 g, 57,7

mmol, 2,2 echiv), și 1,4-dioxan (110 mL) au fost încărcate în flacon. Amestecul a fost degazat cu azot timp de 5 min. înainte ca tns(dibenzilidenacetone)dipaladiu(0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 600 mg, 0,656 mmol, 0,025 echiv) să fie adăugat la amestec și degazarea azotului a continuat timp de 1 - 2 min. Amestecul de reacție a fost apoi încălzit la 80°C și agitat la 80 - 86°C timp de 19 ore. Când HPLC a indicat că reacția a fost completă, amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei. S-au adăugat 2-metoxi-2-metilpropan (MTBE, 50 mL) și gel de siliciu (SiO_2 , 8 g) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 30 min. Amestecul a fost filtrat printr-un strat de gel de siliciu și tamponul de gel de siliciu a fost spălat cu coloană rapidă (gel de siliciu, un gradient de 0 - 80% EtOAc în hexani) pentru a da 6-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-*c*]piridin-7(6*H*)-onă (Compusul 15, 9,5 g, 11,22 g teoretic, 84,7%) ca ulei maro până la roșu, care a fost solidificat după ce a stat la temperatura camerei sub vid. Compusul 15: LCMS calculată pentru $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{BN}_2\text{O}_5\text{S}$ ($\text{M} + \text{H}^+$), ($2\text{M} + \text{Na}$)⁺: m/z 429,3, 879,3; Găsită: 429,1, 879,3.

Etapa 2x. 2,2,4-Trimetil-8-(6-metil-7-oxo-1-tosil-6,7-dihidro-1*H*-pirolo[2,3-*c*]piridin-4-il)-6-(metilsulfonil)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-onă (Compusul 8)

O soluție de 8-bromo-2,2,4-trimetil-6-(metilsulfonil)-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-onă (Compusul 6, 22,4 g, 64,5 mmol) și 6-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1*H*-pirolo[2,3-*c*]piridin-7(6*H*)-onă (Compusul 15, 29,0 g, 67,7 mmol, 1,05 echiv) în 1,4-dioxan (350 mL) și apă (80 mL) a fost tratată cu fluorură de cesiu (CsF , 33,9 g, 223 mmol, 3,46 echiv) și 4-(di-*terț*-butilfosfino)-*N,N*-dimetilaniilină-dicloropaladiu (2:1) (2,0 g, 2,8 mmol, 0,043 echiv) la temperatura ambiantă. Amestecul de reacție rezultat a fost apoi degazat de trei ori și fiecare dată umplut cu un curent stabil de azot gazos. Amestecul de reacție a fost apoi încălzit la reflux timp de 2-3 ore. Odată ce HPLC a arătat că reacția de cuplare a fost completă, amestecul de reacție a fost răcit gradual până la 30°C înainte de a se adăuga apă (300 mL) și 2-metoxi-2-metilpropan (MTBE, 300 mL). Amestecul a fost apoi agitat la temperatura ambiantă timp de 15 min înainte ca cele două straturi să fie separate. Stratul apos a fost extras cu metoxi-2-metilpropan (MTBE, 100 mL). Extractele combinate au fost tratate cu o soluție de bisulfid de sodiu (40 g) în apă (200 mL) și amestecul rezultat a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 2 ore. Solidele au fost colectate prin filtrare, spălate cu apă, și uscate în cuptor cu vid peste noapte pentru a da prima recoltă a produsului dorit, 2,2,4-trimetil-8-(6-metil-7-oxo-1-tosil-6,7-dihidro-1*H*-pirolo[2,3-*c*]piridin-4-il)-6-(metilsulfonil)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-onă (Compusul 8, 20,0 g, 36,74 g teoretic, randament 54,4%), ca pulbere albicioasă până la galbenă, care a fost utilizată direct în reacția ulterioară fără purificare suplimentară.

Cele două straturi de filtrat au fost separate, și stratul organic a fost uscat pe MgSO_4 și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost apoi purificat prin cromatografie pe coloană (SiO_2 , eluare cu gradient cu 40 - 100% EtOAc în hexani) pentru a da cea de a doua recoltă a compusului dorit, 2,2,4-trimetil-8-(6-metil-7-oxo-1-tosil-6,7-dihidro-1*H*-pirolo[2,3-*c*]piridin-4-il)-6-(metilsulfonil)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-onă (Compusul 8, 13,8 g, 36,74 g teoretic, randament 37,5; total 33,8 g, randament 91,9), ca ulei roz, care a fost solidificat la temperatura camerei sub vid și a fost utilizat direct în reacția ulterioară fără purificare suplimentară.

Loturile de Compus 8 produse prin acest proces sintetic alternativ au fost găsite ca fiind identice cu materialul produs prin sinteza originală cum s-a descris în Schema 3. Acest material a fost ulterior convertit în Compusul 1 urmând aceleași proceduri descrise în Schema 3.

Exemplul 2. Studii de difracție cu raze X pe pulbere (XRPD) pentru Forma I și Forma II

Forma I și Forma II ale Compusului 1 au fost caracterizate prin XRPD. XRPD a fost obținut de la instrumentul Bruker D2 PHASER X-ray Powder Diffractometer. Procedurile experimentale generale pentru XRPD au fost: (1) radiație de raze X de la cupru la 1,054056 Å cu filtru K_β și detector LYNXEYE™; (2) putere raze X la 30 kV, 10 mA; și (3) mostra de pulbere a fost dispersată pe un suport pentru mostră cu fundal zero. Condițiile generale de măsurare pentru XRPD au fost: unghi de start 5 grade; unghi de stop 30 grade; Luarea unei mostre 0,015 grade; și viteză de scanare 2 grad/min.

Tiparul XRPD al Formei I este prezentat în Fig. 1 și datele XRPD sunt furnizate în Tabelul 1.

Tabelul 1. Forma I

2-Teta (°)	Înălțime	H%
7,9	103	0,3
8,7	16238	43,3
9,8	18668	49,8
10,0	367	1,0

2-Teta (°)	Înălțime	H%
10,2	214	0,6
10,5	137	0,4
11,6	9126	24,3
11,9	2024	5,4
12,0	1846	4,9
12,7	37515	100
13,6	1284	3,4
14,0	5077	13,5
14,7	7636	20,4
15,7	13471	35,9
17,5	4552	12,1
17,7	2920	7,8
18,1	1194	3,2
18,3	3113	8,3
19,2	1170	3,1
19,4	657	1,8
20,0	8378	22,3
21,4	20976	55,9
21,9	2044	5,4
22,5	6047	16,1
23,3	17466	46,6
23,7	724	1,9
24,2	171	0,5
25,3	394	1,0
25,4	469	1,3
26,2	2777	7,4
26,5	1191	3,2
27,1	8100	21,6
28,2	1893	5,0
28,8	2412	6,4
29,2	460	1,2
29,3	533	1,4
29,5	373	1,0

Tiparul XRPD al Formei II a Compusului 1 este prezentat în Fig. 4 și datele XRPD sunt furnizate în Tabelul 2.

Tabelul 2. Forma II

2-Teta (°)	Înălțime	H%
6,7	6755	9,3
9,4	2759	3,8
9,5	5697	7,9

2-Teta (°)	Înălțime	H%
10,5	3305	4,6
13,3	1509	2,1
14,8	15378	21,3
15,1	1751	2,4
15,3	630	0,9
15,7	1367	1,9
16,2	22052	30,5
17,0	72319	100
17,1	46591	64,4
18,2	1945	2,7
18,8	12556	17,4
19,3	36093	49,9
19,7	8478	11,7
20,5	5565	7,7
21,3	2569	3,6
21,4	995	1,4
21,6	740	1,0
22,0	135	0,2
23,1	7421	10,3
23,8	7448	10,3
24,4	3308	4,6
24,7	3946	5,5
25,2	3538	4,9
25,3	4287	5,9
25,7	436	0,6
26,4	3710	5,1
26,8	548	0,8
27,5	9253	12,8
28,3	2614	3,6
28,5	7520	10,4
29,0	2591	3,6
29,8	1322	1,8
30,4	4664	6,4

Exemplul 3. Studii de calorimetrie cu scanare diferențială (DSC) pentru Forma I și Forma II

Forma I și Forma II ale Compusului 1 au fost caracterizate prin DSC. DSC a fost obținută de la calorimetrul cu scanare diferențială TA Instruments, model Q2000 cu autoeșantionare. Condițiile instrumentului DSC au fost după cum urmează: 25 - 300°C la 10°C/min; tavă și capac din aluminiu la Tzero; și flux de azot gazos la 50 mL/min.

Termograma DSC a Formei I este prezentată în Fig. 2. Termograma DSC a Formei I a dezvăluit un eveniment endotermic major la o temperatură de debut de 264,7°C cu un maxim de temperatură de 266,4 °C care se crede că este topirea/descompunerea compusului.

Termograma DSC a Formei II este prezentată în Fig. 5. Termograma DSC a Formei II a dezvăluit un eveniment endotermic major la o temperatură de debut de 266,7°C cu maxim de temperatură de 267,5°C care se crede că este topirea/descompunerea compusului.

Exemplul 4. Studii de analiză termogravimetrică (TGA) pentru Formele I și II

Forma I și Forma II ale Compusului 1 au fost caracterizate prin TGA. TGA a fost obținută de la analizorul termogravimetric PerkinElmer, model Piris 1. Condițiile experimentale generale pentru TGA au fost: pantă de la 25°C până la 350°C la 10°C/min; flux de purjare cu azot gazos la 60 mL/min; suport de creuzet ceramic pentru mostră.

Termograma TGA a Formei I este prezentată în Fig. 3. A fost observată o pierdere în greutate de aproximativ 0,4% până la 150°C și se crede că este asociată cu pierderea de umezeală sau solvenți reziduali. A fost observată o pierdere semnificativă în greutate peste 250°C și se crede că este asociată cu descompunerea compusului.

Termograma TGA a Formei II este prezentată în Fig. 6. A fost observată o pierdere semnificativă în greutate peste 250°C și se crede că este asociată cu descompunere compusului.

Referință

Exemplul 5. Prepararea formelor Ia, III, IV, V, Va, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, și XV și a Compusului amorf 1

Formele Ia, III, IV, V, Va, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, și XV și cea a Compusului amorf 1 au fost preparate în conformitate cu procedurile din Tabelul 3 de mai jos. Aceste forme au fost analizate prin XRPD (vezi Exemplul 6), DSC (vezi Exemplul 7), și TGA (vezi Exemplul 8).

Tabelul 3.

Formă în stare solidă înainte de uscare	Proceduri
Forma Ia	La 16 mL def heptan s-au adăugat 4 mL de soluție saturată de Compus 1 în acetonă urmată de agitare pentru a da un solid.
Forma III	La aproximativ 2 mL de soluție saturată sau tulbure a Compusului 1 în acetonitril s-au adăugat aproximativ 30 mg de Compus 1 urmate de agitare la $25 \pm 1^\circ\text{C}$ timp de 3 zile.
Forma IV	La aproximativ 2 mL de soluție saturată sau tulbure a Compusului 1 în DCM s-au adăugat aproximativ 30 mg de Compus 1 urmate de agitare la $25 \pm 1^\circ\text{C}$ timp de 3 zile.
Forma V	La aproximativ 2 mL de soluție saturată sau tulbure a Compusului 1 în 1,4-dioxan s-au adăugat aproximativ 30 mg de Compus 1 urmate de agitare la $25 \pm 1^\circ\text{C}$ timp de 3 zile.
Forma Va	La 4,0 mL de soluție saturată de Compus 1 în 1,4-dioxan s-au adăugat 16 mL de hexan urmați de agitare pentru a da un solid.
Forma VI	La aproximativ 2 mL de soluție saturată sau tulbure a Compusului 1 în metanol s-au adăugat aproximativ 30 mg de Compus 1 urmate de agitare la $25 \pm 1^\circ\text{C}$ timp de 3 zile.
Forma VII	La aproximativ 2 mL de soluție saturată sau tulbure a Compusului 1 în 2-metoxietanol s-au adăugat aproximativ 30 mg de Compus 1 urmate de agitare la $25 \pm 1^\circ\text{C}$ timp de 3 zile.
Forma VIII	Aproximativ 6 mL de soluție saturată de Compus 1 în THF au fost evaporati sub aer fără agitare la $50 \pm 1^\circ\text{C}$.
Forma IX	La aproximativ 2 mL de soluție saturată sau tulbure a Compusului 1 în acetat de etil s-au adăugat aproximativ 30 mg de Compus 1 urmate de agitare la $25 \pm 1^\circ\text{C}$ timp de 3 zile.
Forma X	La aproximativ 2 mL de soluție saturată sau tulbure a Compusului 1 în 2-metoxietanol s-au adăugat aproximativ 30 mg de Compus 1 urmate de agitare la $50 \pm 1^\circ\text{C}$ timp de 2 zile.
Forma XI	Aproximativ 3-4 mL de soluție saturată de Compus 1 în cloroform au fost evaporati sub aer fără agitare la $25 \pm 1^\circ\text{C}$.
Forma XII	Aproximativ 10 mL de soluție saturată de Compus 1 în 1-propanol au fost

Formă în stare solidă înainte de uscare	Proceduri
	evaporați sub aer fără agitare la $50 \pm 1^\circ\text{C}$.
Forma XIII	La 4 mL de soluție saturată de Compus 1 în acetonă s-au adăugat 16 mL de heptan urmați de agitare pentru a da un solid.
Forma XIV	La 4 mL de soluție saturată de Compus 1 în acetonă s-au adăugat 16 mL de hexan urmați de agitare pentru a da un solid.
Forma XV	Mostra de la Forma III a fost uscată sub vid la $45-50^\circ\text{C}$ timp de 28 ore.
Amorf	Aproximativ 3,5 mL de soluție saturată de Compus 1 în 1,4-dioxan au fost evaporati sub aer fără agitare la $25 \pm 1^\circ\text{C}$ pentru a da un solid.

Exemplul 6. XRPD ale Formelor Ia, III, IV, V, Va, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, și XV și amorfă

Studiile XRPD au fost efectuate pe diferitele forme din Exemplul 5. Difracția pe raze X cu pulbere (XRPD) a fost obținută de la difractometrul cu raze X pe pulbere Rigaku MiniFlex (XRPD). Procedurile experimentale generale pentru XRPD au fost: (1) radiație de raze X de la cupru la $1,054056 \text{ \AA}$ cu filtru K_β ; (2) putere raze X la 30 KV, 15 mA; și (3) mostra pulbere a fost dispersată suport pentru mostră cu findal zero. Condițiile generale de măsurare pentru XRPD au fost: unghi de start 3° ; unghi de stop 45° ; luarea unei mostre $0,02^\circ$; și viteză de scanare $2^\circ/\text{min}$.

Figurile 7-21 sunt tipare XRPD ale Formelor Ia, III, IV, V, Va, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, și XV, respectiv. Tabelele 4-18 sunt liste ale maximelor Formelor Ia, III, IV, V, Va, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, și XV, respectiv. Solidul amorf din Exemplul 6 a fost analizat utilizând XRPD și determinat ca fiind amorf.

Tabelul 4. Forma Ia

2-Teta ($^\circ$)	Înălțime	H%
7,8	55	9,9
8,8	325	58,5
10,0	361	64,9
11,7	140	25,2
12,8	556	100
13,5	513	92,3
14,1	99	17,8
15,8	89	16,0
16,8	65	11,7
17,7	116	20,9
20,0	329	59,2
20,9	98	17,6
21,5	271	48,7
22,3	417	75,0
22,6	556	100
23,3	227	40,8
27,2	187	33,6
28,3	36	6,5
28,9	93	16,7
31,8	52	9,4
35,6	58	10,4

Tabelul 5. Forma III

2-Teta (°)	Înălțime	H%
7,8	201	26,0
12,4	403	52,2
13,1	181	23,4
15,2	297	38,5
15,5	435	56,3
16,9	688	89,1
17,5	772	100
19,1	53	6,9
20,3	551	71,4
21,0	67	8,7
21,9	70	9,1
22,8	170	22,0
23,5	64	8,3
24,1	143	18,5
24,5	218	28,2
25,0	167	21,6
26,9	327	42,4
28,7	74	9,6
29,4	121	15,7
30,5	94	12,2
31,1	53	6,9
31,9	45	5,8
32,6	43	5,6
33,4	70	9,1
37,3	77	10,0
42,8	85	11,0
43,2	45	5,8

Tabelul 6. Forma IV

2-Teta (°)	Înălțime	H%
7,0	80	9,4
9,4	97	11,4
10,0	71	8,4
11,2	167	19,6
16,3	246	28,9
17,5	125	14,7
18,7	196	23,1
20,7	107	12,6
22,1	850	100
23,8	85	10,0

2-Teta (°)	Înălțime	H%
25,6	92	10,8
26,2	133	15,6
26,8	232	27,3
29,0	75	8,8
30,0	78	9,2
35,5	75	8,8
41,9	51	6,0

Tabelul 7. Forma V

2-Teta (°)	Înălțime	H%
8,2	452	31,9
8,5	510	36,0
14,1	225	15,9
16,3	764	54,0
17,1	1416	100
17,8	127	9,0
18,9	293	20,7
19,8	895	63,2
21,4	114	8,1
21,8	337	23,8
22,7	218	15,4
23,8	70	4,9
24,6	127	9,0
25,8	369	26,1
27,0	41	2,9
27,6	327	23,1
28,5	49	3,5
29,4	131	9,3
29,9	290	20,5
32,6	257	18,1
33,1	71	5,0
33,6	38	2,7
34,6	60	4,2
37,8	35	2,5
38,2	56	4,0
38,6	61	4,3
39,9	57	4,0
40,9	39	2,8
41,7	66	4,7
43,2	78	5,5
43,6	73	5,2

2-Teta (°)	Înălțime	H%
44,2	44	3,1

Tabelul 8. Forma Va

2-Teta (°)	Înălțime	H%
8,7	328	38,2
9,8	55	6,4
12,8	63	7,3
14,1	51	5,9
16,5	307	35,7
17,3	859	100
19,1	61	7,1
19,9	222	25,8
20,4	123	14,3
21,6	115	13,4
23,4	48	5,6
24,8	37	4,3
25,9	122	14,2
27,6	93	10,8
29,9	65	7,6
32,7	68	7,9
43,8	38	4,4

Tabelul 9. Forma VI

2-Teta (°)	Înălțime	H%
4,0	156	9,3
8,5	828	49,4
9,6	485	29,0
11,4	379	22,6
12,1	1553	92,7
13,5	548	32,7
14,5	460	27,5
15,2	696	41,6
17,1	643	38,4
17,7	804	48,0
18,1	242	14,4
19,2	587	35,0
20,7	1675	100
21,8	467	27,9
22,6	1467	87,6
23,2	684	40,8
23,9	178	10,6
25,1	322	19,2

MD/EP 3472157 T2 2023.10.31

40

2-Teta (°)	Înălțime	H%
26,1	878	52,4
28,1	163	9,7
29,3	181	10,8
30,7	450	26,9
32,1	79	4,7
33,3	190	11,3
35,7	140	8,4
36,5	81	4,8
38,1	147	8,8
41,4	148	8,8
42,6	122	7,3

Tabelul 10. Forma VII

2-Teta (°)	Înălțime	H%
9,9	678	12,5
12,2	1889	34,8
14,8	1009	18,6
15,7	666	12,3
16,6	298	5,5
17,0	2239	41,3
17,5	1807	33,3
17,9	236	4,4
18,2	84	1,5
18,8	5422	100
19,2	538	9,9
19,5	377	7,0
20,2	1103	20,3
20,8	1072	19,8
21,9	1920	35,4
22,5	207	3,8
22,9	752	13,9
23,3	503	9,3
23,7	254	4,7
24,3	131	2,4
24,6	1330	24,5
25,6	2990	55,1
26,6	632	11,7
27,9	612	11,3
28,4	491	9,1
28,8	54	1,0
29,3	111	2,0

2-Teta (°)	Înălțime	H%
30,0	342	6,3
30,9	130	2,4
31,5	240	4,4
32,0	385	7,1
32,4	373	6,9
32,9	198	3,7
33,3	222	4,1
33,8	478	8,8
34,5	480	8,9
35,7	236	4,4
37,0	217	4,0
37,7	91	1,7
38,2	287	5,3
39,0	109	2,0
39,6	124	2,3
40,6	333	6,1
42,4	343	6,3
43,0	144	2,7
44,2	544	10,0

Tabelul 11. Forma VIII

2-Teta (°)	Înălțime	H%
4,3	148	16,6
8,1	892	100
8,5	686	76,9
13,9	43	4,8
16,2	713	79,9
16,6	143	16,0
17,0	891	99,9
17,5	97	10,9
18,0	158	17,7
18,9	111	12,4
19,6	664	74,4
20,1	226	25,3
20,5	80	9,0
21,5	89	10,0
21,8	249	27,9
22,8	47	5,3
23,7	82	9,2
24,4	117	13,1
25,6	194	21,7

2-Teta (°)	Înălțime	H%
26,3	41	4,6
27,4	101	11,3
29,3	84	9,4
29,7	92	10,3
30,3	36	4,0
32,4	138	15,5
32,7	71	8,0
33,4	27	3,0
33,8	29	3,3
34,1	37	4,1
36,2	45	5,0
37,5	30	3,4
38,3	33	3,7
40,7	30	3,4
41,0	30	3,4
42,5	31	3,5
43,3	48	5,4

Tabelul 12. Forma IX

2-Teta (°)	Înălțime	H%
8,6	182	20,8
9,1	194	22,1
11,4	301	34,4
13,4	192	21,9
15,2	212	24,2
16,1	38	4,3
17,1	74	8,4
18,2	827	94,4
19,1	89	10,2
20,6	57	6,5
22,1	681	77,7
22,8	378	43,2
23,9	876	100
24,3	329	37,6
25,0	89	10,2
26,9	156	17,8
27,3	54	6,2
28,2	43	4,9
28,9	60	6,8
29,5	75	8,6
30,8	117	13,4

2-Teta (°)	Înălțime	H%
31,3	44	5,0
32,0	85	9,7
35,3	114	13,0
35,9	31	3,5
36,6	63	7,2
40,0	59	6,7
40,7	44	5,0

Tabelul 13. Forma X

2-Teta (°)	Înălțime	H%
4,6	133	0,7
9,8	70	0,4
12,2	144	0,7
12,4	235	1,2
14,9	441	2,2
15,3	611	3,1
15,8	554	2,8
17,0	19729	100
17,7	1273	6,5
18,3	1632	8,3
18,9	299	1,5
19,7	2260	11,5
20,3	488	2,5
20,7	352	1,8
20,9	612	3,1
21,5	104	0,5
22,1	126	0,6
22,5	111	0,6
22,9	270	1,4
23,5	602	3,1
24,6	141	0,7
24,8	412	2,1
25,4	1339	6,8
26,1	198	1,0
26,8	195	1,0
27,5	160	0,8
27,9	210	1,1
29,0	133	0,7
30,0	67	0,3
30,4	217	1,1
30,7	194	1,0

2-Teta (°)	Înălțime	H%
31,0	127	0,6
31,7	83	0,4
32,3	3996	20,3
34,0	4210	21,3
34,8	279	1,4
37,0	1123	5,7
37,5	270	1,4
37,8	76	0,4
38,4	336	1,7
39,4	684	3,5
39,8	275	1,4
40,6	279	1,4
40,9	1191	6,0
41,7	2101	10,6
42,5	173	0,9
43,2	71	0,4
43,9	258	1,3
44,3	475	2,4
44,6	134	0,7

Tabelul 14. Forma XI

2-Teta (°)	Înălțime	H%
7,7	95	18,0
8,8	193	36,5
9,6	86	16,3
10,8	80	15,1
12,8	265	50,1
14,7	73	13,8
15,8	127	24,0
18,0	376	71,1
20,6	288	54,4
21,5	442	83,6
22,6	268	50,7
23,3	529	100
26,4	181	34,2
27,3	168	31,8
31,6	105	19,8

Tabelul 15. Forma XII

2-Teta (°)	Înălțime	H%
3,9	215	11,7
5,6	1112	60,3

2-Teta (°)	Înălțime	H%
8,5	52	2,8
11,2	93	5,0
11,7	448	24,3
12,5	45	2,4
13,8	553	30,0
14,5	591	32,0
16,3	58	3,1
16,9	299	16,2
17,7	304	16,5
18,7	966	52,4
19,9	52	2,8
21,4	87	4,7
21,8	99	5,4
23,5	202	10,9
24,6	476	25,8
25,7	79	4,3
27,0	37	2,0
27,7	55	3,0
29,3	70	3,8
30,1	68	3,7
31,6	41	2,2
34,3	294	15,9
39,8	68	3,7
42,9	38	2,1
44,2	1845	100
44,6	1468	79,6

Tabelul 16. Forma XIII

2-Teta (°)	Înălțime	H%
5,7	87	15,9
8,6	103	18,9
9,8	71	13,0
11,8	359	65,8
12,6	163	29,9
13,4	142	26,0
14,1	506	92,7
14,8	546	100
16,6	182	33,3
17,9	54	9,9
19,1	489	89,6
19,4	169	31,0

2-Teta (°)	Înălțime	H%
19,9	67	12,3
20,9	82	15,0
21,4	147	26,9
22,4	362	66,3
23,2	81	14,8
24,0	128	23,4
24,9	386	70,7
26,3	245	44,9
28,4	44	8,1
28,8	78	14,3
29,8	47	8,6
30,8	216	39,6
33,2	36	6,6
34,9	36	6,6

Tabelul 17. Forma XIV

2-Teta (°)	Înălțime	H%
4,0	1030	100
5,7	80	7,8
8,0	76	7,4
8,7	33	3,2
9,8	38	3,7
11,2	932	90,5
11,9	335	32,5
12,7	38	3,7
13,4	37	3,6
14,1	350	34
14,8	277	26,9
15,9	623	60,5
16,6	166	16,1
17,0	107	10,4
17,9	56	5,4
19,1	308	29,9
19,5	147	14,3
19,8	147	14,3
21,0	194	18,8
21,4	70	6,8
21,9	38	3,7
22,4	173	16,8
23,3	61	5,9
24,0	111	10,8

2-Teta (°)	Înălțime	H%
24,4	115	11,2
24,9	349	33,9
26,3	129	12,5
27,2	35	3,4
28,1	109	10,6
28,5	64	6,2
28,9	94	9,1
29,9	65	6,3
30,9	100	9,7
32,1	38	3,7
33,2	59	5,7
35,6	34	3,3
43,5	31	3,0

Tabelul 18. Forma XV

2-Teta (°)	Înălțime	H%
7,4	192	6,3
7,9	113	3,7
9,6	203	6,6
12,4	283	9,2
13,4	923	30,2
15,5	3060	100
16,9	230	7,5
17,7	1713	56,0
19,0	628	20,5
19,5	881	28,8
20,6	1070	35,0
21,9	554	18,1
22,5	2295	75,0
23,8	401	13,1
24,3	444	14,5
24,7	382	12,5
25,4	707	23,1
26,2	79	2,6
26,8	1049	34,3
28,1	655	21,4
29,0	578	18,9
30,0	144	4,7
30,5	331	10,8
31,1	328	10,7
31,5	483	15,8

2-Teta (°)	Înălțime	H%
32,3	66	2,2
33,8	217	7,1
34,1	159	5,2
35,4	172	5,6
36,0	205	6,7
37,0	66	2,2
38,1	188	6,1
39,8	145	4,7
40,7	143	4,7
42,3	268	8,8
42,7	183	6,0
43,4	81	2,6
43,8	90	2,9

Exemplul 7. Studii DSC și TGA ale formelor polimorfice

Studiile DSC au fost efectuate pe Formele Va, VII, VIII, X, XII, XIII, XIV, și XV. DSC a fost obținută de la calorimetrul cu scanare diferențială TA Instruments, model Q200 cu autoeșantionare. Condițiile instrumentului DSC au fost după cum urmează: 30 - 300°C la 10°C/min; tavă și capac pentru

mostră din aluminiu la Tzero; și flux de azot gazos la 50 mL/min.

Studiile TGA au fost efectuate pe Formele Va, VII, VIII, X, XIII, și XV. TGA a fost obținută de la analizorul termogravimetric TA Instrument, model Q500. Condițiile generale experimentale pentru TGA au fost: pantă de la 20°C până la 600°C la 20°C/min; purjare cu azot, flux de gaz la 40 mL/min urmat de echilibrarea fluxului de purjare; flux de purjare al mostrei la 60 mL/min; tavă mostră de platină.

Tabelul 19 de mai jos prezintă rezultatele pentru DSC și TGA.

Tabelul 19

Formă	DSC	TGA
Va	Un eveniment endotermic minor la o temperatură de debut de 130 °C cu un maxim de temperatură de 133°C;	o pierdere în greutate de aproximativ 0,3% până la 100°C; pierdere semnificativă în greutate peste 300°C
	Un eveniment endotermic major la o temperatură de debut de 266°C cu un maxim de temperatură de 267°C	
VII	Un eveniment endotermic la o temperatură de debut și un maxim de temperatură de 126 °C;	o pierdere în greutate de aproximativ 8% până la 120°C; pierdere semnificativă în greutate peste 300°C
	Un eveniment endotermic la o temperatură de debut de 255°C cu un maxim de temperatură de 256°C;	
	Un eveniment exotermic la un maxim de temperatură de 260°C;	
	Un eveniment endotermic la o temperatură de debut de 266°C cu un maxim de temperatură de 267 °C	
VIII	Un eveniment endotermic minor la o temperatură de debut de 128°C cu un maxim de temperatură	o pierdere în greutate de aproximativ 14% până la 140 °C;

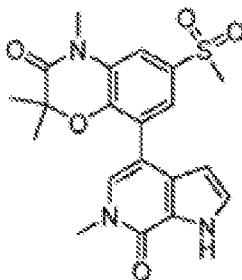
Formă	DSC	TGA
	de 145°C;	pierdere semnificativă în greutate peste 300°C
	Un eveniment endotermic major la o temperatură de debut de 262°C cu un maxim de temperatură de 265°C	
X	un eveniment endotermic minor la o temperatură de debut de 117°C cu un maxim de temperatură de 121°C;	o pierdere în greutate de aproximativ 8% până la 120°C;
	un eveniment endotermic major la o temperatură de debut de 266°C cu un maxim de temperatură de 267°C	pierdere semnificativă în greutate peste 300°C
XII	un eveniment endotermic la o temperatură de debut de 261°C cu un maxim de temperatură de 264°C	NA
XIII	Un eveniment endotermic la o temperatură de debut de 266°C cu un maxim de temperatură de 267°C	o pierdere în greutate de aproximativ 2% până la 140°C; semnificativă pierdere în greutate peste 300°C
XIV	Un eveniment endotermic la o temperatură de debut de 266°C cu un maxim de temperatură de 267°C	NA
XV	Un eveniment endotermic la o temperatură de debut de 57°C cu un maxim de temperatură de 85°C;	o pierdere în greutate de aproximativ 0,4% până la 150°C;
	Un eveniment endotermic la o temperatură de debut de 164°C cu un maxim de temperatură de 172°C;	pierdere semnificativă în greutate peste 300°C
	Un eveniment exotermic la o temperatură de debut de 183°C cu un maxim de temperatură de 192°C;	
	Un eveniment endotermic major la o temperatură de debut de 267°C cu un maxim de temperatură de 268°C	
NA: nedisponibil		

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- CAIRA: "Crystalline Polymorphism of Organic Compounds", TOPICS IN CURRENT CHEMIS, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 198, 1998, pages 163-208, XP008166276, ISSN: 0340-1022
- WO-A1-2015/095445
- WO-A1-2016/077378
- US-A1- 2015 307 493

(57) Revendicări:

1. O formă solidă dintr-un compus având formula:



Compusul I

în care forma solidă este cristalină; în care forma solidă este un anhidrat; și în care forma solidă este:

a) Forma I, având trei sau mai mult maxime XRPD caracteristice, în termeni de 2-teta ($\pm 0,2^\circ$), selectate dintre 8,7, 9,8, 11,6, 12,7, 14,7, 15,7, 20,0, 21,4, 23,3, și 27,1 grade; sau

b) Forma II, având trei sau mai multe maxime XRPD caracteristice, în termeni de 2-teta ($\pm 0,2^\circ$), selectate dintre 6,7, 9,5, 10,5, 14,8, 16,2, 17,0, 18,8, și 19,3 grade.

2. Forma solidă conform revendicării 1 în care forma solidă este Forma I, având un tipar XRPD substanțial așa cum se arată în FIG. 1.

3. Forma solidă conform revendicării 2 având:

a) o termogramă DSC caracterizată printr-un maxim endotermic la o temperatură de 266°C ($\pm 3^\circ\text{C}$);

b) o termogramă DSC substanțial așa cum se arată în FIG. 2; sau

c) o termogramă TGA substanțial așa cum se arată în FIG. 3.

4. Forma solidă conform revendicării 1 în care forma solidă este Forma II, având un tipar XRPD substanțial așa cum se arată în FIG. 4.

5. Forma solidă conform revendicării 4 având:

a) o termogramă DSC caracterizată printr-un maxim endotermic la o temperatură de 268°C ($\pm 3^\circ\text{C}$);

b) o termogramă DSC substanțial așa cum se arată în FIG. 5; sau

c) o termogramă TGA substanțial așa cum se arată în FIG. 6.

6. O compoziție farmaceutică cuprinzând o formă solidă conform oricăreia dintre revendicările 1-5 și cel puțin un purtător acceptabil farmaceutic.

7. O metodă de inhibare a proteinei BET, in vitro, cuprinzând punerea în contact a formei solide conform oricăreia dintre revendicările 1-5 sau a unei compoziții farmaceutice în conformitate cu revendicarea 6 cu respectiva proteină BET.

8. Forma solidă conform oricăreia dintre revendicările 1-5 sau o compoziție farmaceutică în conformitate cu revendicarea 6 pentru utilizare într-o metodă de tratare:

a) a unei tulburări proliferative;

b) a unei boli autoimune sau inflamatorie; sau

c) a unei infecții virale.

9. Forma solidă sau compoziția farmaceutică pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 8, în care tulburarea proliferativă este cancerul.

10. Forma solidă sau compoziția farmaceutică pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 9, în care cancerul este:

a) un cancer hematologic;

b) adenocarcinom, cancer la vezică, blastom, cancer osos, cancer la sân, cancer la creier, carcinom, sarcom mieloid, cancer de col uterin, cancer colorectal, cancer la esofag, cancer gastrointestinal, glioblastom multiform, gliom, cancer la vezica biliară, cancer gastric, cancer la cap și gât, limfom Hodgkin, limfom non-Hodgkin, cancer intestinal, cancer renal, cancer laringeal, leucemie, cancer pulmonar, limfom, cancer hepatic, cancer pulmonar cu microcelular, cancer pulmonar nonmicrocelular, mezoteliom, mielom multiplu, AML, DLBCL, cancer ocular, tumoare a nervului optic, cancer oral, cancer ovarian, tumoare pituitară, limfom primar al sistemului nervos central, cancer la prostată, cancer pancreatic, cancer faringeal, carcinom cu celule renale, cancer rectal, sarcom, cancer la piele, tumoare spinală, cancer al intestinului subțire, cancer la stomac, leucemie cu celule T, limfom cu celule T, cancer testicular, cancer la tiroidă, cancer de gât, cancer urogenital, carcinom urotelial, cancer uterin, cancer vaginal, sau tumoare Wilms; sau

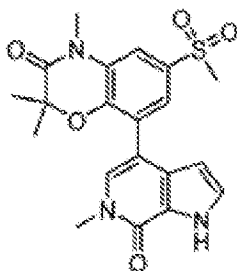
c) mielom multiplu, AML, sau DLBCL.

11. Forma solidă sau compoziția farmaceutică pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 8, în care tulburarea proliferativă este o tulburare proliferativă necanceroasă.

12. Forma solidă sau compoziția farmaceutică pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 8, în care boala autoimună sau inflamatorie este selectată dintre alergie, rinită alergică, artrită, astm, boală pulmonară obstructivă cronică, boală degenerativă a articulației, dermatită, respingere de organ, eczemă, hepatită, boală inflamatorie intestinală, scleroză multiplă, miastenia gravis, psoriazis, septicemie, sindrom septicemic, șoc septic, lupus eritematos sistemic, respingerea grefei tisulare, și diabet de tip I.

13. Forma solidă sau compoziția farmaceutică pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 8, în care infecția virală este infecție cu adenovirus, cu virus Epstein-Barr, cu virusul hepatitei B, cu virusul hepatitei C, cu un virus herpes, cu virusul imunodeficienței umane, cu virusul papiloma uman sau cu un virus de variolă.

14. Un proces de preparare a Formei I a Compusului 1 cum s-a definit în revendicarea 1:



Compusul 1

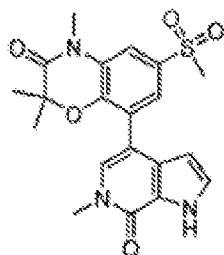
cuprinzând precipitarea Formei I dintr-o soluție cuprinzând Compusul 1 și un solvent cuprinzând metanol, acetonă, n-heptan, sau un amestec al acestora; în care precipitarea este efectuată prin (1) reducerea temperaturii soluției Compusului 1, (2) concentrarea soluției Compusului 1, (3) adăugarea unui antisolvent la soluția Compusului 1, sau (4) orice combinație a acestora.

15. Procedul conform revendicării 14, în care prepararea Formei I cuprinde:

- (ia) încălzirea soluției Compusului 1 până la o temperatură de 50°C până la 60°C ($\pm 3^\circ\text{C}$);
- (iia) reducerea volumului soluției Compusului 1 la temperatura de 50°C până la 60°C ($\pm 3^\circ\text{C}$) pentru a forma o soluție cu volum redus a Compusului 1;
- (iiaa) adăugarea unui antisolvent la soluția cu volum redus a Compusului 1 în timp ce se menține temperatura la 55°C până la 65°C ($\pm 3^\circ\text{C}$) pentru a forma o soluție caldă a Compusului 1; și
- (iva) răcirea soluției calde a Compusului 1 până la o temperatură de 15°C până la 30°C ($\pm 3^\circ\text{C}$) pentru a precipita Forma I; sau
- (ib) încălzirea soluției Compusului 1, în care soluția cuprinde metanol și acetonă ca solvent, până la o temperatură de 50°C până la 60°C ($\pm 3^\circ\text{C}$);
- (iib) reducerea volumului soluției Compusului 1 la temperatura de 50°C până la 60°C ($\pm 3^\circ\text{C}$) pentru a forma o soluție cu volum redus a Compusului 1;
- (iiib) adăugarea de n-heptan la soluția cu volum redus a Compusului 1 în timp ce se menține temperatura la 55°C până la 65°C ($\pm 3^\circ\text{C}$) pentru a forma o soluție caldă a Compusului 1; și

(ivb) răcirea soluției calde a Compusului 1 până la o temperatură de 15°C până la 30°C ($\pm 3^\circ\text{C}$) pentru a precipita Forma I.

16. Un procedeu de preparare a Formei II a Compusului 1 cum s-a definit în revendicarea 1:



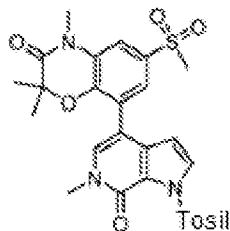
Compusul 1

cuprinzând precipitarea Formei II dintr-o soluție cuprinzând Compusul 1 și un solvent; în care solventul cuprinde tetrahidrofuran (THF), acetonă, n-heptan, sau un amestec al acestora; în care precipitarea este efectuată prin (1) reducerea temperaturii soluției Compusului 1, (2) concentrarea soluției Compusului 1, (3) adăugarea unui antisolvent la soluția Compusului 1, sau (4) orice combinație a acestora.

17. Procedul conform revendicării 16, în care prepararea Formei II cuprinde:

- (ic) încălzirea soluției Compusului 1 până la o temperatură de 50°C până la 60°C ($\pm 3^\circ\text{C}$);
- (iic) reducerea volumului soluției Compusului 1 la temperatura de 50°C până la 60°C ($\pm 3^\circ\text{C}$) pentru a forma o soluție cu volum redus a Compusului 1;
- (iiic) adăugarea unui antisolvent la soluția cu volum redus a Compusului 1 în timp ce se menține temperatura la 55°C până la 65°C ($\pm 3^\circ\text{C}$) pentru a forma o soluție caldă a Compusului 1; și
- (ivc) răcirea soluției calde a Compusului 1 până la o temperatură de 15°C până la 30°C ($\pm 3^\circ\text{C}$) pentru a precipita Forma II.

18. Procedul conform oricăreia dintre revendicările 14-17 cuprinzând în plus prepararea Compusului 1, sau a unei săruri a acestuia, printr-un procedeu cuprinzând punerea în reacție a Compusului 8:



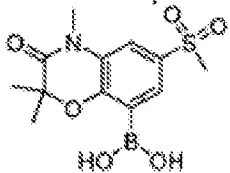
Compusul 8

cu B1, în care B1 este o bază.

19. Procedul conform revendicării 18, în care B1 este o bază hidroxid metalică alcalină.

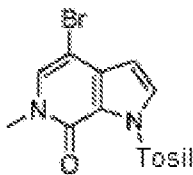
20. Procedul conform oricăreia dintre revendicările 18-19, în care punerea în reacție a Compusului 8 cu B1 este efectuată într-un prim solvent.

21. Procedul conform oricăreia dintre revendicările 18-19 cuprinzând în plus prepararea Compusului 8 printr-un procedeu cuprinzând punerea în reacție a Compusului 7:



Compusul 7

cu Compusul 9:



Compusul 9

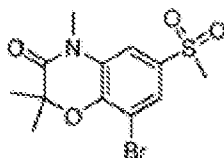
în prezența P2 și B2, în care P2 este un catalizator metalic de tranziție și B2 este o bază.

22. Procedeul conform revendicării 21, în care P2 este un catalizator de paladiu.

23. Procedeul conform oricăreia dintre revendicările 21-22, în care B2 este o bază bicarbonat metalică alcalină.

24. Procedeul conform oricăreia dintre revendicările 21-23, în care punerea în reacție a Compusului 7 cu Compusul 9 este efectuată într-un al doilea solvent.

25. Procedeul conform oricăreia dintre revendicările 21-24 cuprinzând în plus prepararea Compusului 7 printr-un procedeu cuprinzând punerea în reacție a Compusului 6:



Compusul 6

cu 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) în prezența P3 și B3, în care P3 este un catalizator metalic de tranziție și B3 este o bază.

26. Procedeul conform revendicării 25, în care B3 este o bază acetat metalică alcalină.

27. Procedeul conform oricăreia dintre revendicările 25-26, în care punerea în reacție a Compusului 6 cu 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) este efectuată într-un al treilea solvent.

28. Procedeul conform oricăreia dintre revendicările 25-27, în care punerea în reacție a Compusului 6 cu 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) este efectuată la o temperatură de 70°C până la 90°C ($\pm 3^\circ\text{C}$).

FIG. 1

XRPD

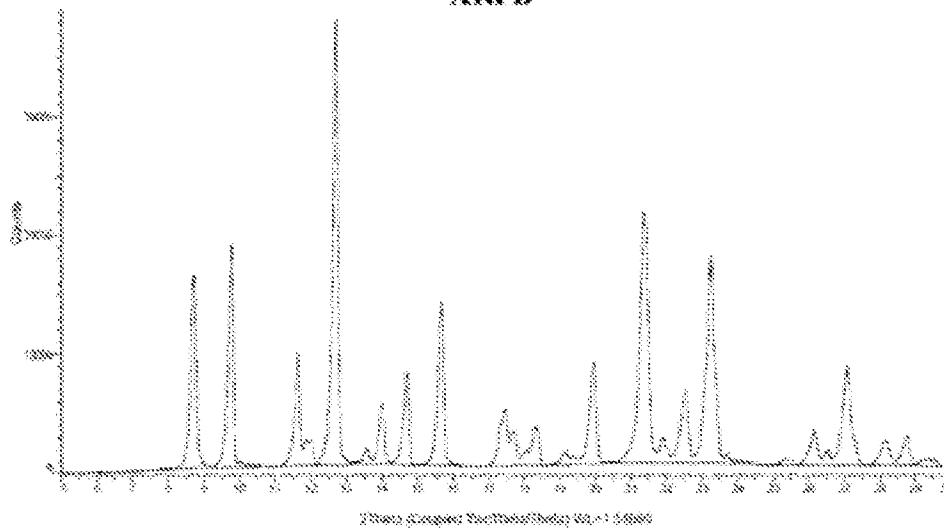


FIG. 2

DSC

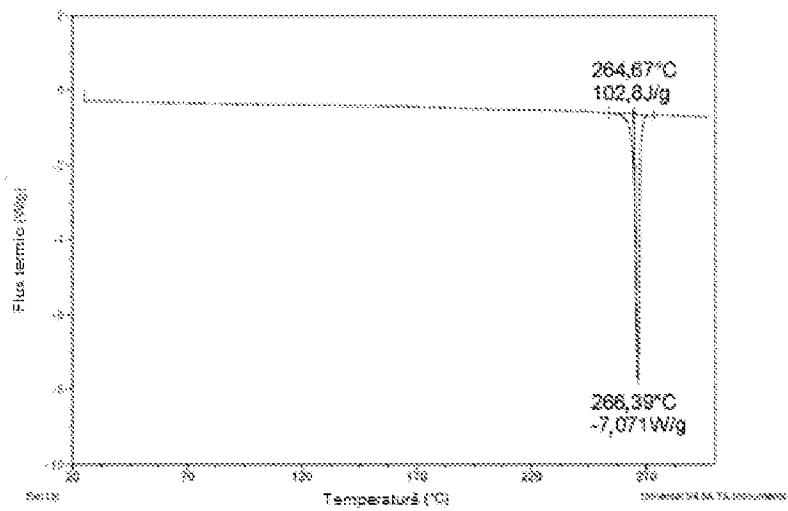


FIG. 3

TGA

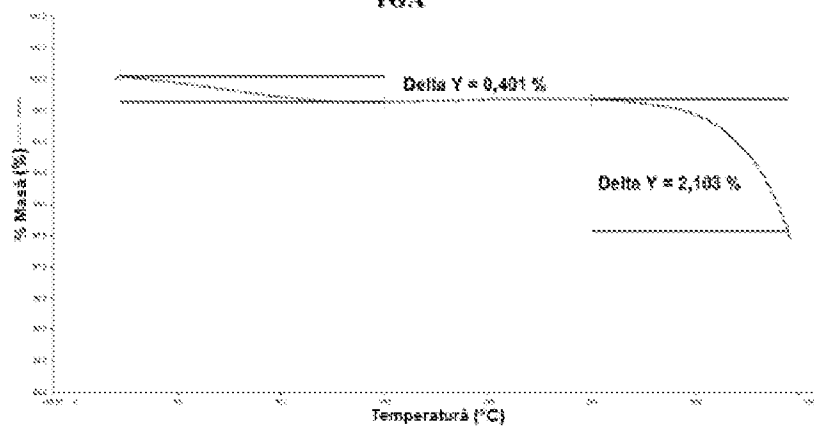


FIG. 4

XRPD

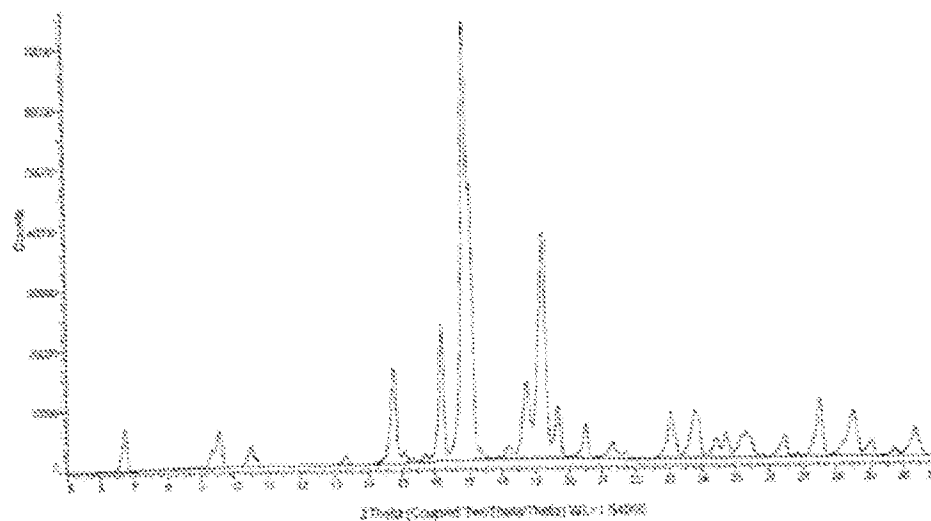


FIG. 5

DSC

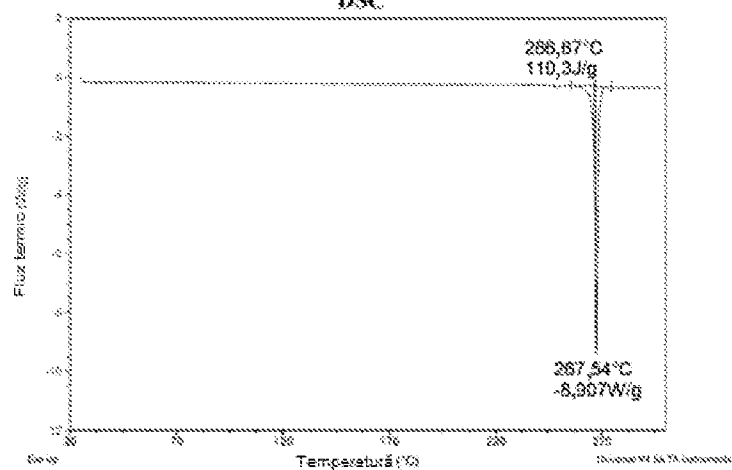


FIG. 6

TGA

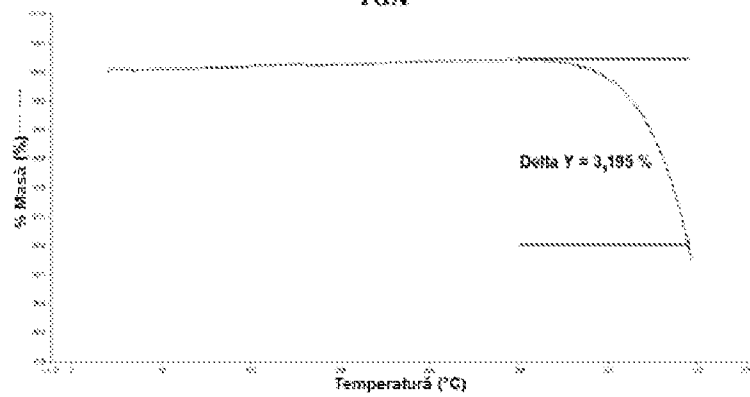


FIG. 7

XRPD al Formei Ia

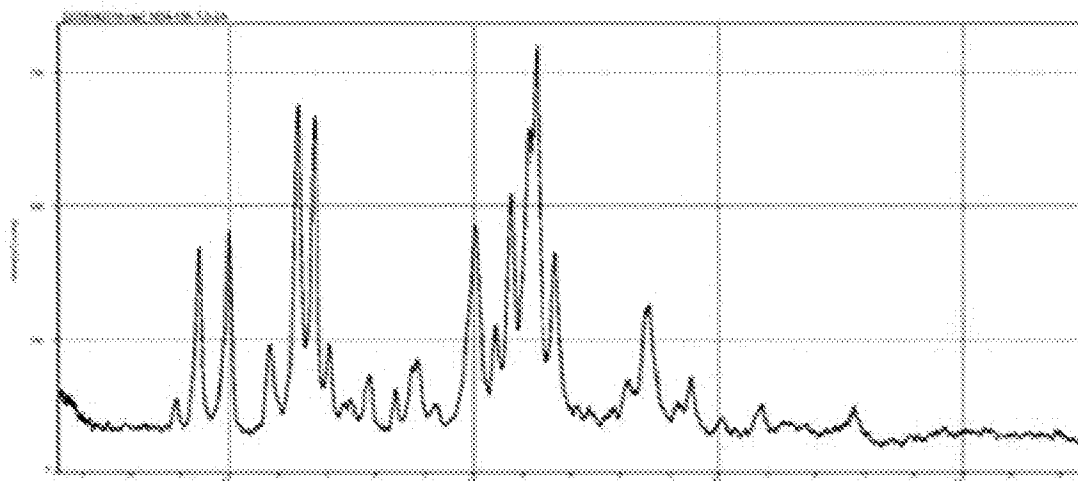


FIG. 8

XRPD al Formei III

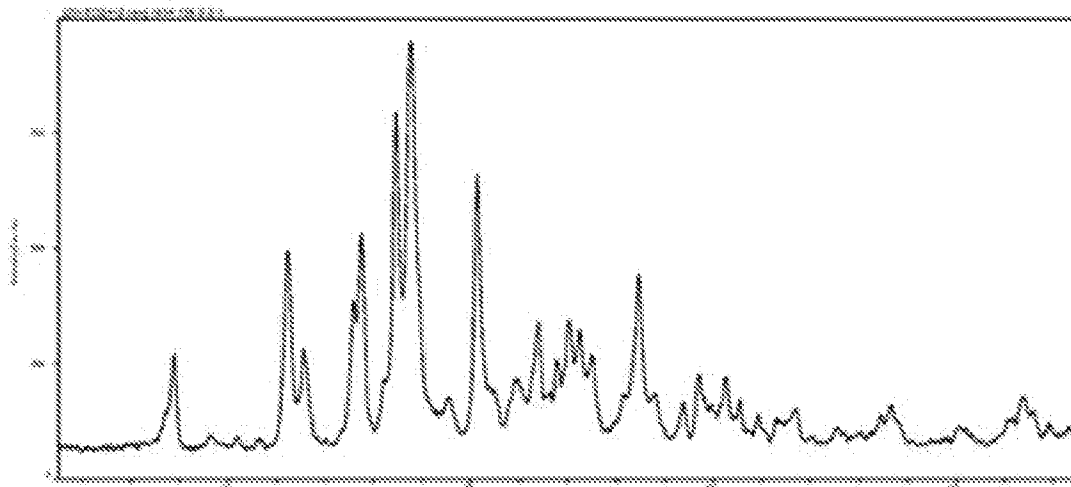


FIG. 9

XRPD al Formei IV

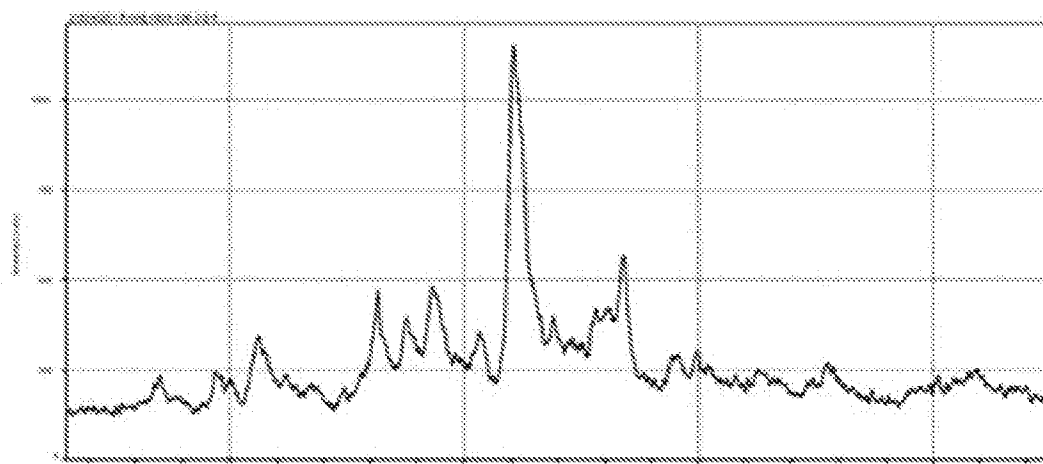


FIG. 10
XRPD al Formei V

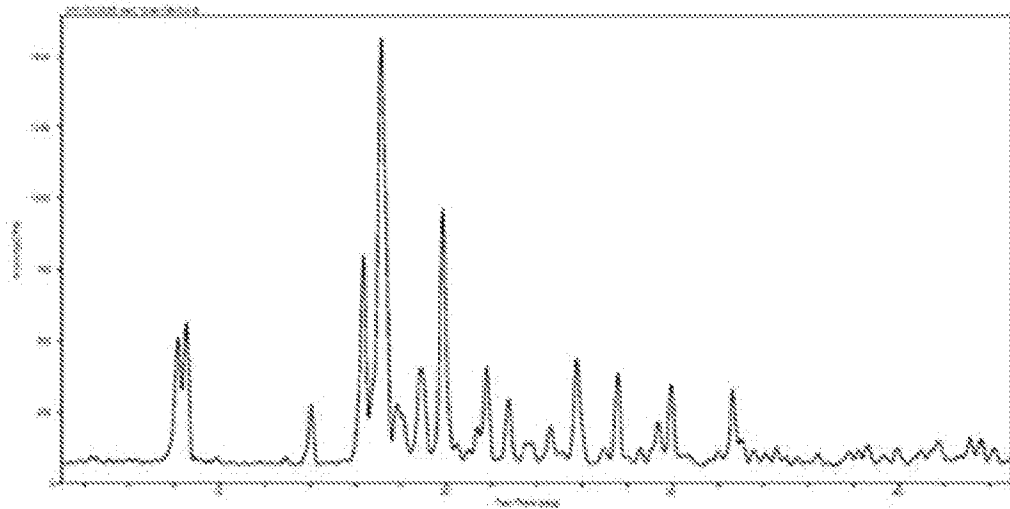


FIG. 11
XRPD al Formei Va

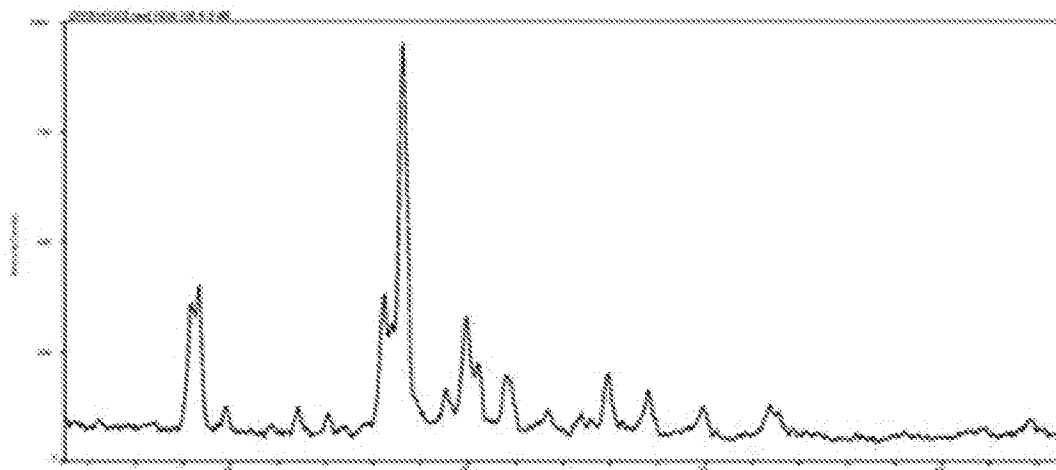


FIG. 12
XRPD al Formei VI

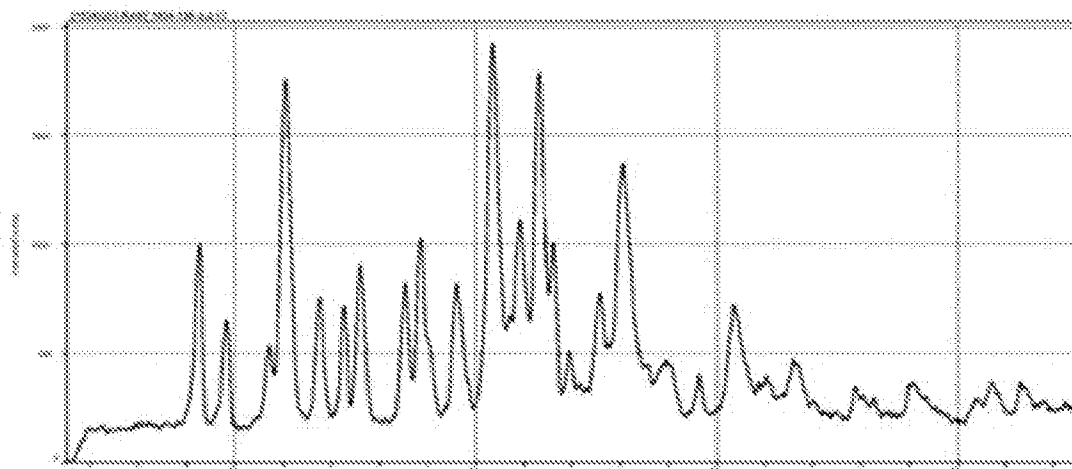


FIG. 13
XRPD al Formei VII

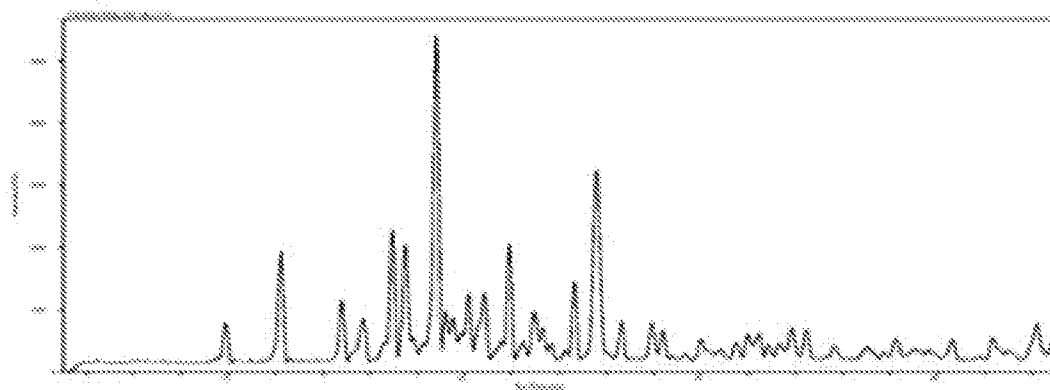


FIG. 14
XRPD al Formei VIII

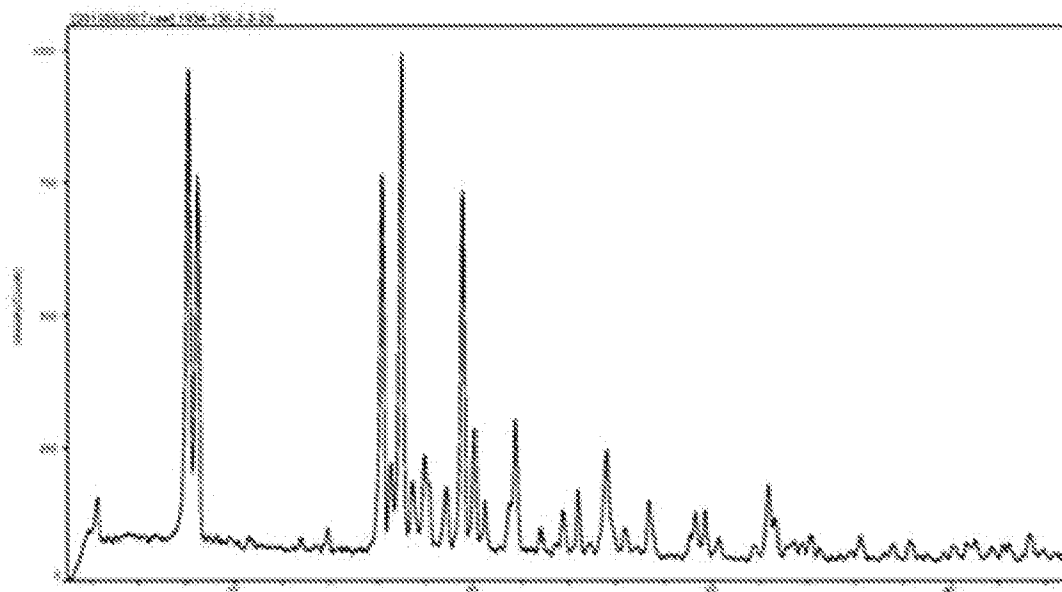


FIG. 15
XRPD al Formei IX

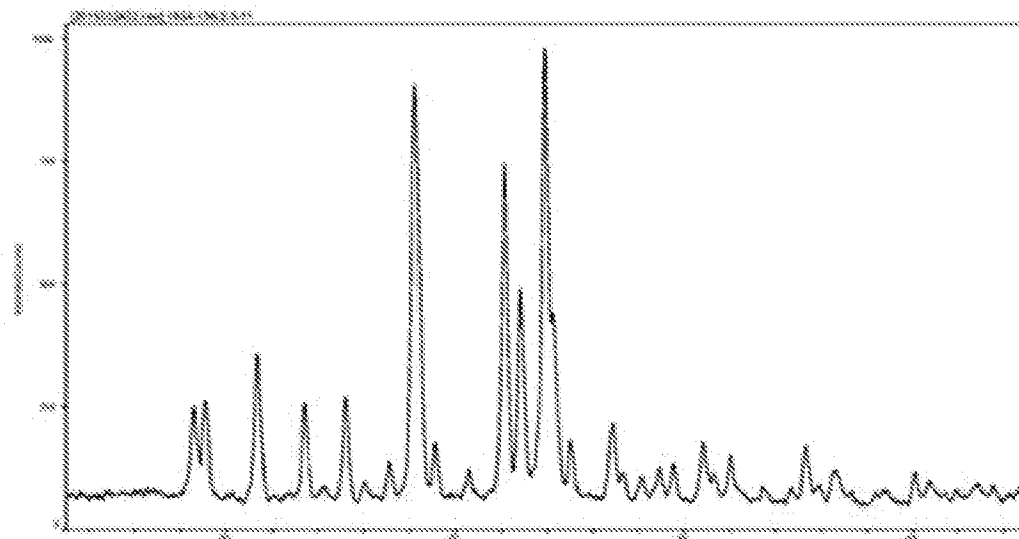


FIG. 16
XRPD al Formei X

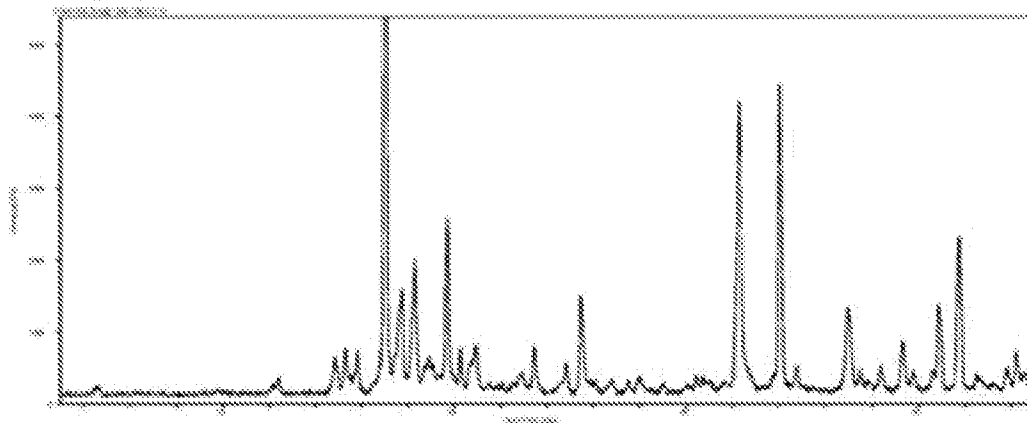


FIG. 17
XRPD al Formei XI

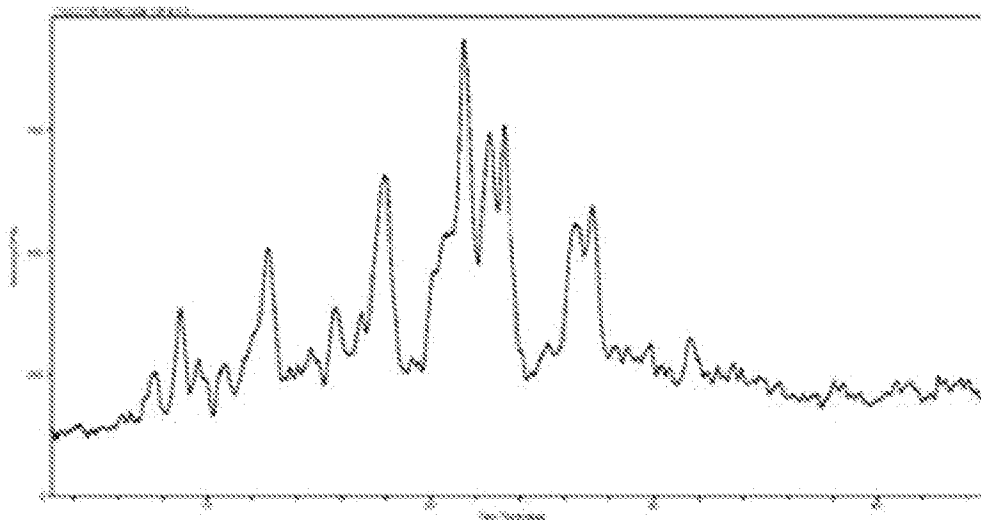


FIG. 18

XRPD al Formei XII

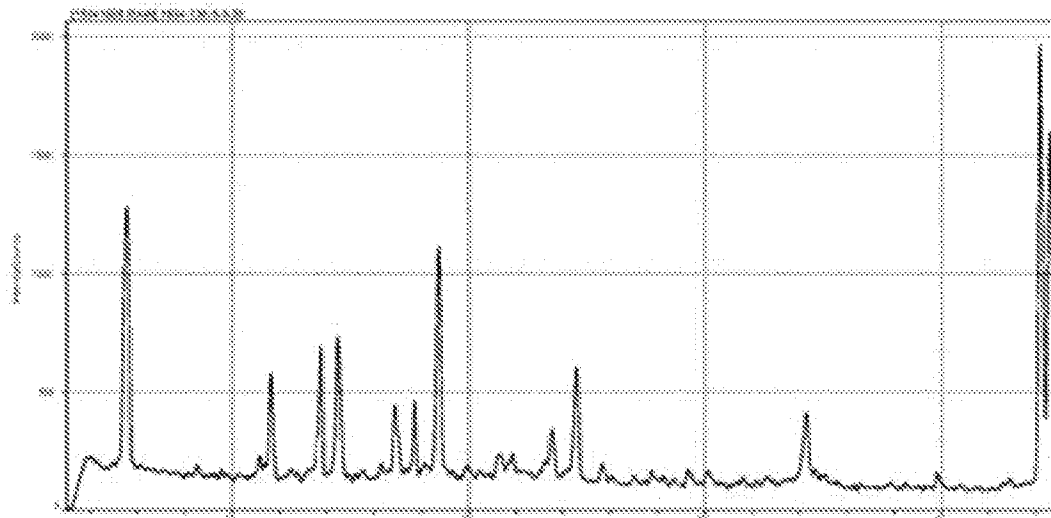


FIG. 19

XRPD al Formei XIII

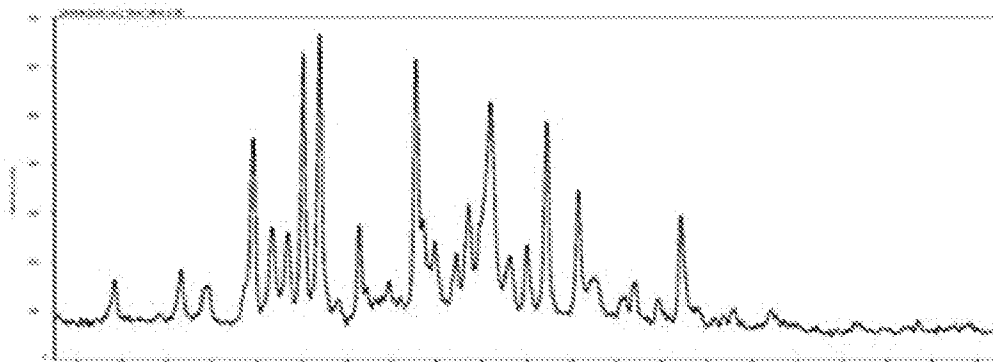


FIG. 20
XRPD al Formei XIV

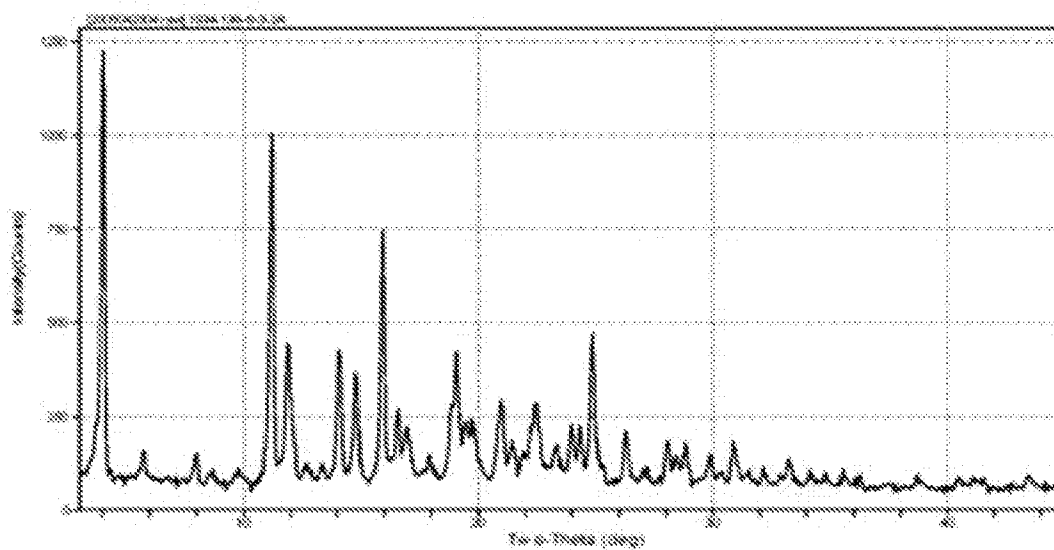


FIG. 21
XRPD al Formei XV

