



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 124106

(13) C2

(51) МПК

C07D 471/02 (2006.01)

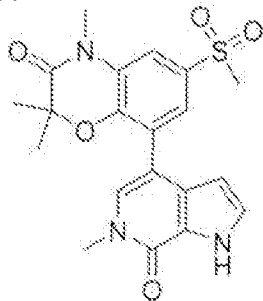
НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2019 00524	(72) Винахідник(и):	Чень Шілі (US), Цзя Чжунцзян (US), Лю Пінлі (US), Цяо Лей (US), У Юнчжун (US), Чжоу Цзячен (US), Лі Цюнь (US)
(22) Дата подання заявки:	19.06.2017	(73) Володілець (володільці):	ІНСАЙТ КОРПОРЕЙШН, 1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, Delaware 19803, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності:	22.07.2021	(74) Представник:	Бреус Наталія Володимирівна, реєстр. №167
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	62/352,220, 62/397,575	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	US 2015307493 A1; 29.10.2015 CAIRA, "Crystalline Polymorphism of Organic Compounds", TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE, (1998), vol. 198, ISSN 0340-1022, pages 163 – 208 WO 2016/077378 A1, 19.05.2016 WO 2015/095445 A1, 25.06.2015
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	20.06.2016, 21.09.2016		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US, US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.05.2019, Бюл.№ 9		
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію:	21.07.2021, Бюл.№ 29		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2017/038121, 19.06.2017		

(54) КРИСТАЛІЧНІ ТВЕРДІ ФОРМИ ІНГІБІТОРА BET**(57) Реферат:**

Даний винахід належить до кристалічних твердих форм інгібітора білків BET Сполуки 1:



, Сполука 1

таких як BRD2, BRD3, BRD4 і BRD-t, а також до способів їх одержання та проміжних сполук для їх одержання, при цьому зазначена сполука придатна для лікування захворювань, таких як рак.

UA 124106 C2

Галузь техніки

Даний винахід відноситься до кристалічних твердих форм 2,2,4-триметил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-4-іл)-6-(метилсульфоніл)-2H-бензо[б][1,4]оксазин-3(4H)-ону, який є інгібітором білків BET, таких як BRD2, BRD3, BRD4 і BRD-t, а також до способів їх одержання та проміжних сполук для їх одержання, при цьому зазначена сполука придатна для лікування захворювань, таких як рак.

Рівень техніки

Геноми еукаріотичних організмів в межах ядра клітини є високоорганізованими. ДНК упакована в хроматин шляхом обгортання навколо ядра гістонових білків з утворенням нуклеосом. Ці нуклеосоми додатково ущільнюються за допомогою агрегації та складаються з утворенням висококонденсованої структури хроматину. Можливий діапазон різних станів конденсації, а щільність цієї структури змінюється протягом клітинного циклу, будучи найбільше компактною у процесі клітинного поділу. Структура хроматину відіграє важливу роль в регуляції транскрипції генів шляхом регулювання доступу білка до ДНК. Структура хроматину керується серією посттрансляційних модифікацій гістонових білків, головним чином в межах хвостів гістонів H3 і H4, що виходять за рамки структури ядра нуклеосом. Ці оборотні модифікації включають ацетилювання, метилювання, фосфорилування, убіквітинування та СУМОїлювання. Ці епігенетичні маркери записуються та стираються специфічними ферментами, які змінюють специфічні залишки в межах хвоста гістону, тим самим формуючи епігенетичний код. Інші ядерні білки зв'язуються з цими маркерами і впливають на продукти, що передбачені цією інформацією, за допомогою регулювання структури хроматину та транскрипції генів. Накопичувані дані показують зв'язок генетичних змін в генах, які кодують епігенетичні модифікатори і регулятори, що ведуть до аберантних маркерів гістонів при таких захворюваннях, як нейродегенеративні розлади, захворювання обміну речовин, запалення та рак.

Ацетилювання гістонів зазвичай пов'язане з активацією транскрипції генів, тоді як модифікація послаблює взаємодію між ДНК і гістоновими білками, що відкриває більше широкий доступ до ДНК за допомогою транскрипційного апарата. Специфічні білки зв'язуються з ацетилюваними залишками лізину в межах гістонів для "зчитування" епігенетичного коду. Високо консервативний модуль білка, що називається бромодомен, зв'язується з ацетилюваними залишками лізину в гістоні й інших білках. Існує більше ніж 60 білків, що містять бромодомен, в геномі людини.

Сімейство бромодоменвмісних білків BET ("Bromodomain and Extra-Terminal") включає 4 білка (BRD2, BRD3, BRD4 і BRD-t), які мають загальну консервативну структурну організацію, що містить тандемні N-кінцеві бромодомени, які здатні зв'язуватися з ацетилюваними залишками лізину гістонів й інших білків. BRD2, BRD3 і BRD4 експресуються повсюдно, а BRD-t обмежений статевими клітинами. Білки BRD відіграють істотні ролі, але такі, що не перетинаються, в регуляції транскрипції генів і контролі зростання клітин. Білки BET пов'язані з великими білковими комплексами, включаючи медіатор, PAFc і комплексом суперелонгації, які регулюють багато аспектів транскрипції генів. Було показано, що білки BRD2 і BRD4 залишаються в комплексі з хромосомами під час мітозу й є необхідними для промотування транскрипції найважливіших генів, у тому числі цикліну D і c-Myc, які ініціюють клітинний цикл (Mochizuki J Biol. Chem. 2008 283: 9040-9048). BRD4 має важливе значення для рекрутингу комплексу трансляційного фактора елонгації В білка до промоторів індукбельних генів, що призводить до фосфорилування РНК-полімерази II і стимулює продуктивну транскрипцію й елонгацію гена (Jang et al. Mol. Cell 2005 19: 523-534). У деяких випадках кіназна активність BRD4 може безпосередньо фосфорилувати й активувати РНК-полімеразу II (Devaiah et al. PNAS 2012 109: 6927-6932). В клітинах, у яких відсутній BRD4, відзначається порушений розвиток клітинного циклу. BRD2 і BRD3, як повідомляється, асоціюються з гістонами, поряд з генами, що активно транскрибуються, і можуть бути залучені до сприяння елонгації транскрипції (Leroy et al. Mol. Cell. 2008 30:51-60). На додаток до ацетилюваних гістонів, білки BET, як було показано, вибірково зв'язуються з ацетилюваними транскрипційними факторами, у тому числі субодиницею RelA NF-κB і GATA1, таким чином безпосередньо регулюючи транскрипційну активність цих білків контролювати експресію генів, які беруть участь в запаленні та гемопоетичній диференціації (Huang et al, Mol. Cell. Biol. 2009 29: 1375-1387; Lamonica Proc. Nat. Acad. Sci. 2011 108: E159-168).

Рекурентна транслокація за участю NUT (ядерний білок в яєчках) з BRD3 або BRD4 з утворенням нового гібридного онкогена, BRD-NUT, виявлена у вкрай злоякісній формі епітеліального новоутворення (French et al, Cancer Research 2003 63: 304-307; French et al., Journal of Clinical Oncology 2004 22: 4135-4139). Селективна абляція зазначеного онкогена

відновлює нормальну клітинну диференціацію та повністю змінює онкогенний фенотип (Filiprakopoulos et al, Nature 2010 468: 1068-1073). Генетичний нокдаун BRD2, BRD3 і BRD4, як було показано, погіршує зростання та життєздатність широкого діапазону гематологічних і солідних пухлинних клітин (Zuber et al, Nature 2011 478: 524-528; Delmore et al, Cell 2011 146: 904-917). Крім ролі в раку, білки BET регулюють запальні реакції на бактеріальний виклик, а мишача модель гіпоморфа BRD2 продемонструвала значно нижчі рівні цитокінів і захист від ожиріння, яке індуковане діабетом (Wang et al Biochem J. 2009 425: 71-83; Belkina et al. J. Immunol 2013). Крім того, деякі віруси застосовують ці білки BET для зв'язування своїх геномів з хроматином клітини-хазяїна, як частина процесу реплікації вірусу або застосування білків BET для полегшення транскрипції та репресії вірусного гена (You et al, Cell 2004 117: 349-60; Zhu et al, Cell Reports 2012 2: 807-816).

У даний час розробляють інгібітори білків BET. Приклади інгібіторів білків BET описані, наприклад, у публікаціях заявок на патенти США № 2014/0275030; 2015/0011540; 2015/0148375; 2015/0148342; 2015/0148372; 2015/0175604 і 2016/007572. Зокрема, BET-інгібуюча сполука 2,2,4-триметил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-4-іл)-6-(метилсульфоніл)-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-3(4H)-он описана в US 2015/0307493. Для розробки лікарського засобу зазвичай вигідно використовувати таку форму лікарського засобу, яка має бажані властивості у відношенні його одержання, очищення, відтворюваності, стабільності, біодоступності й інших характеристик. Відповідно, тверді кристалічні форми сполуки, яка пропонується у даному документі, допомагають задовольнити поточну потребу в розробці інгібіторів BET для лікування захворювань.

Короткий опис винаходу

У даному документі запропоновані, серед іншого, кристалічні тверді форми інгібітора білка BET, де зазначений інгібітор являє собою 2,2,4-триметил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-4-іл)-6-(метилсульфоніл)-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-3(4H)-он.

У даному документі також запропоновані фармацевтичні композиції, які містять кристалічну тверду форму 2,2,4-триметил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-4-іл)-6-(метилсульфоніл)-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-3(4H)-ону та щонайменше один фармацевтично прийнятний носій.

У даному документі також запропоновані способи застосування кристалічної твердої форми 2,2,4-триметил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-4-іл)-6-(метилсульфоніл)-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-3(4H)-ону для лікування захворювань та розладів, що пов'язані з активністю білків BET.

Крім того, у даному документі запропонований спосіб одержання 2,2,4-триметил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-4-іл)-6-(метилсульфоніл)-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-3(4H)-ону та його кристалічних твердих форм.

Крім того, даний документ відноситься також до проміжних сполук і способів їх одержання, які корисні в синтезі 2,2,4-триметил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-4-іл)-6-(метилсульфоніл)-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-3(4H)-ону.

Більше детально один або більше варіантів реалізації даного винаходу викладені нижче у даному документі. Інші ознаки, об'єкти і переваги будуть очевидні з опису та формули винаходу.

Короткий опис графічних матеріалів

На фіг. 1 представлена порошкова рентгенівська дифрактограма (XRPD) форми I сполуки 1.

На фіг. 2 представлена термограма форми I сполуки 1, яка одержана за допомогою диференціальної скануючої калориметрії (ДСК).

На фіг. 3 представлена термограма форми I сполуки 1, яка одержана за допомогою термогравіметричного аналізу (ТГА).

На фіг. 4 представлена порошкова рентгенівська дифрактограма (XRPD) форми II сполуки 1.

На фіг. 5 представлена термограма ДСК форми II сполуки 1.

На фіг. 6 представлена термограма ТГА форми II сполуки 1.

На фіг. 7 представлена порошкова рентгенівська дифрактограма (XRPD) форми Ia сполуки 1.

На фіг. 8 представлена порошкова рентгенівська дифрактограма (XRPD) форми III сполуки 1.

На фіг. 9 представлена порошкова рентгенівська дифрактограма (XRPD) форми IV сполуки 1.

На фіг. 10 представлена порошкова рентгенівська дифрактограма (XRPD) форми V сполуки 1.

На фіг. 11 представлена порошкова рентгенівська дифрактограма (XRPD) форми Va сполуки 1.

На фіг. 12 представлена порошкова рентгенівська дифрактограма (XRPD) форми VI сполуки 1.

На фіг. 13 представлена VII сполуки 1.

На фіг. 14 представлена порошкова рентгенівська дифрактограма (XRPD) форми VIII сполуки 1.

На фіг. 15 представлена порошкова рентгенівська дифрактограма (XRPD) форми IX сполуки 1.

На фіг. 16 представлена порошкова рентгенівська дифрактограма (XRPD) форми X сполуки 1.

На фіг. 17 представлена порошкова рентгенівська дифрактограма (XRPD) форми XI сполуки 1.

На фіг. 18 представлена порошкова рентгенівська дифрактограма (XRPD) форми XII сполуки 1.

На фіг. 19 представлена порошкова рентгенівська дифрактограма (XRPD) форми XIII сполуки 1.

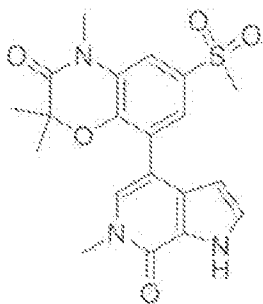
На фіг. 20 представлена порошкова рентгенівська дифрактограма (XRPD) форми XIV сполуки 1.

На фіг. 21 представлена порошкова рентгенівська дифрактограма (XRPD) форми XV сполуки 1.

Докладний опис винаходу

Кристалічні форми та способи їх одержання

У даному документі запропоновані, серед іншого, кристалічні тверді форми інгібітора білка BET, де зазначений інгібітор являє собою 2,2,4-триметил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-4-іл)-6-(метилсульфоніл)-2H-бензо[*b*] [1,4]оксазин-3(4H)-он (див. нижче), що називається у даному документі "сполука 1".



Сполука 1

Зазвичай різні кристалічні форми однієї і тієї самої речовини мають різні властивості, які відносяться, наприклад, до гігроскопічності, розчинності, стабільності та тому подібного. Форми з високими температурами плавлення часто мають гарну термодинамічну стабільність, що є перевагою, оскільки подовжує термін зберігання лікарських засобів, які містять зазначену тверду форму. Форми з більшими низькими температурами плавлення часто менше термодинамічно стабільні, але вигідні тим, що вони мають підвищену розчинність у воді, що призводить до збільшення біодоступності лікарського засобу. Слабо гігроскопічні форми також можуть бути бажані, оскільки вони стійкі до нагрівання та вологості, і стійкі до руйнування при тривалому зберіганні. Часто потребуються безводні форми, оскільки їх можна одержувати послідовно без урахування зміни маси або складу через різні кількості розчинника або води. З іншої сторони, можуть бути переважними гідратовані або сольватовані форми, оскільки вони менше схильні до гігроскопічності та можуть бути більше стійкі до впливу вологості при зберіганні.

Кристалічні тверді форми згідно з даним винаходом можуть містити розчинник, такий як вода (наприклад, гідратована форма), або по суті не містити води та розчинника (наприклад, безводна форма). У деяких варіантах реалізації даного винаходу зазначена кристалічна тверда форма являє собою безводну форму. У деяких варіантах реалізації даного винаходу зазначена кристалічна тверда форма є гідратованою.

Сполуку 1 можна одержувати у твердій кристалічній формі, яка позначена як форма I й описана нижче й у прикладах. Експериментальні дані показують, що форма I являє собою безводну форму. Форма I характеризується власною порошковою рентгенівською дифрактограмою й іншими характеристиками твердого стану речовини. У деяких варіантах реалізації даного винаходу форма I має характеристичний пік на порошковій рентгенівській

дифрактограмі, який виражений значенням 2-тета приблизно 12,7 градуса. У деяких варіантах реалізації даного винаходу форма I має один або більше характеристичних піків на порошковій рентгенівській дифрактограмі, які виражені значеннями 2-тета, що вибрані з приблизно 8,7, приблизно 9,8 і приблизно 12,7 градуса. У деяких варіантах реалізації даного винаходу форма I

має один або більше характеристичних піків на порошковій рентгенівській дифрактограмі, які виражені значеннями 2-тета, що вибрані з приблизно 8,7, приблизно 9,8, приблизно 12,7, приблизно 21,4 і приблизно 23,3 градуса.

У деяких варіантах реалізації даного винаходу форма I має два або більше характеристичних піка на порошковій рентгенівській дифрактограмі, які виражені значеннями 2-тета, що вибрані з приблизно 8,7, приблизно 9,8, приблизно 12,7, приблизно 21,4 і приблизно 23,3 градуса.

У деяких варіантах реалізації даного винаходу форма I має два або більше характеристичних піка на порошковій рентгенівській дифрактограмі, які виражені значеннями 2-тета, що вибрані з приблизно 8,7, приблизно 9,8, приблизно 11,6, приблизно 12,7, приблизно 14,7, приблизно 15,7, приблизно 20,0, приблизно 21,4, приблизно 23,3 і приблизно 27,1 градуса.

У деяких варіантах реалізації даного винаходу форма I має три або більше характеристичних піка на порошковій рентгенівській дифрактограмі, які виражені значеннями 2-тета, що вибрані з приблизно 8,7, приблизно 9,8, приблизно 11,6, приблизно 12,7, приблизно 14,7, приблизно 15,7, приблизно 20,0, приблизно 21,4, приблизно 23,3 і приблизно 27,1 градуса.

У деяких варіантах реалізації даного винаходу форма I має чотири або більше характеристичних піка на порошковій рентгенівській дифрактограмі, які виражені значеннями 2-тета, що вибрані з приблизно 8,7, приблизно 9,8, приблизно 11,6, приблизно 12,7, приблизно 14,7, приблизно 15,7, приблизно 20,0, приблизно 21,4, приблизно 23,3 і приблизно 27,1 градуса.

У деяких варіантах реалізації даного винаходу форма I має порошкову рентгенівську дифрактограму по суті таку, як показано на фіг. 1.

У деяких варіантах реалізації даного винаходу форма I має термограму ДСК, яка характеризується ендотермічним піком при температурі приблизно 266 °C. У деяких варіантах реалізації даного винаходу форма I має термограму ДСК по суті таку, як показано на фіг. 2.

У деяких варіантах реалізації даного винаходу форма I має термограму ТГА по суті таку, як показано на фіг. 3.

Форму I зазвичай можна одержати шляхом осадження форми I з розчину, що містить сполуку 1 і розчинник. У деяких варіантах реалізації даного винаходу зазначений розчинник містить метанол, ацетон, н-гептан або їх суміш. Наприклад, форму I можна одержати шляхом осадження форми I з розчину, що містить сполуку I й ацетон. Одержання форми I може включати додавання сполуки 1 до насиченого розчину сполуки 1 в ацетоні та перемішування одержаного розчину при температурі приблизно 25 °C протягом приблизно 3 днів.

У деяких варіантах реалізації зазначене осадження форми I здійснюють шляхом (1) зниження температури розчину сполуки 1 (тобто розчину сполуки 1, що знаходиться при підвищеній температурі), (2) концентрування розчину сполуки 1, (3) додавання антирозчинника до розчину сполуки 1, або будь-якої їх комбінації. У деяких варіантах реалізації даного винаходу зазначене осадження проводять шляхом додавання антирозчинника до розчину сполуки 1, де зазначений розчин сполуки 1 містить протонний розчинник й апротонний розчинник. У деяких варіантах реалізації даного винаходу зазначений протонний розчинник являє собою метанол, зазначений апротонний розчинник являє собою ацетон, а зазначений антирозчинник являє собою н-гептан. У деяких варіантах реалізації даного винаходу зазначене осадження форми I проводять

шляхом додавання н-гептану до розчину сполуки 1, де зазначений розчин сполуки 1 містить метанол й ацетон.

У деяких варіантах реалізації даного винаходу одержання форми I включає:

(ia) нагрівання зазначеного розчину сполуки 1 до температури від приблизно 50 °C до приблизно 60 °C;

(iia) зменшення об'єму зазначеного розчину сполуки 1 при температурі від приблизно 50 °C до приблизно 60 °C з одержанням розчину сполуки 1 зменшеного об'єму;

(iia) додавання антирозчинника до зазначеного розчину сполуки 1 зменшеного об'єму при підтримці температури від приблизно 55 до приблизно 65 °C з одержанням теплового розчину сполуки 1; й

(iva) охолодження зазначеного теплового розчину сполуки 1 до температури від приблизно 15 °C до приблизно 30 °C з осадженням форми I.

У деяких варіантах реалізації даного винаходу одержання форми I включає:

(ib) нагрівання зазначеного розчину сполуки 1, що містить метанол й ацетон як розчинник, до температури від приблизно 50 °C до приблизно 60 °C;

(iib) зменшення об'єму зазначеного розчину сполуки 1 при температурі від приблизно 50 °C до приблизно 60 °C з одержанням розчину сполуки 1 зменшеного об'єму;

5 (iiib) додавання н-гептану до зазначеного розчину сполуки 1 зменшеного об'єму при підтримці температури від приблизно 55 °C до приблизно 65 °C з одержанням теплого розчину сполуки 1; й

(ivb) охолодження зазначеного теплого розчину сполуки 1 до температури від приблизно 15 °C до приблизно 30 °C з осадженням форми I.

10 Сполуку 1 також можна одержувати у кристалічній формі, яка позначена як форма II й описана нижче й у прикладах. Експериментальні дані показують, що форма II являє собою безводну форму. Форма II характеризується власною порошковою рентгенівською дифрактограмою й іншими характеристиками твердого стану речовини. У деяких варіантах реалізації даного винаходу форма II має характеристичний пік на порошковій рентгенівській

15 дифрактограмі, який виражений значенням 2-тета приблизно 17,0 градусів. У деяких варіантах реалізації даного винаходу форма II має один або більше характеристичних піків на порошковій рентгенівській дифрактограмі, які виражені значеннями 2-тета, що вибрані з приблизно 17,0 і приблизно 19,3 градуса. У деяких варіантах реалізації даного винаходу форма II має один або

20 більше характеристичних піків на порошковій рентгенівській дифрактограмі, які виражені значеннями 2-тета, що вибрані з приблизно 16,2, приблизно 17,0 і приблизно 19,3 градуса.

У деяких варіантах реалізації даного винаходу форма II має два або більше характеристичних піка на порошковій рентгенівській дифрактограмі, які виражені значеннями 2-тета, що вибрані з приблизно 6,7, приблизно 9,5, приблизно 10,5, приблизно 14,8, приблизно 16,2, приблизно 17,0, приблизно 18,8 і приблизно 19,3 градуса.

25 У деяких варіантах реалізації даного винаходу форма II має три або більше характеристичних піка на порошковій рентгенівській дифрактограмі, які виражені значеннями 2-тета, що вибрані з приблизно 6,7, приблизно 9,5, приблизно 10,5, приблизно 14,8, приблизно 16,2, приблизно 17,0, приблизно 18,8 і приблизно 19,3 градуса.

У деяких варіантах реалізації даного винаходу форма II має чотири або більше характеристичних піка на порошковій рентгенівській дифрактограмі, які виражені значеннями 2-тета, що вибрані з приблизно 6,7, приблизно 9,5, приблизно 10,5, приблизно 14,8, приблизно 16,2, приблизно 17,0, приблизно 18,8 і приблизно 19,3 градуса.

У деяких варіантах реалізації даного винаходу форма II має порошкову рентгенівську дифрактограму по суті таку, як показано на фіг. 4.

35 У деяких варіантах реалізації даного винаходу форма II має термограму ДСК, яка характеризується ендотермічним піком при температурі приблизно 268 °C. У деяких варіантах реалізації даного винаходу форма II має термограму ДСК по суті таку, як показано на фіг. 5.

У деяких варіантах реалізації даного винаходу форма II має термограму ТГА по суті таку, як показано на фіг. 6.

40 Форму II зазвичай можна одержати шляхом осадження форми II з розчину, що містить сполуку 1 і розчинник. У деяких варіантах реалізації даного винаходу зазначений розчинник містить тетрагідрофуран (ТГФ), ацетон, н-гептан або їх суміш. У деяких варіантах реалізації зазначене осадження форми II здійснюють шляхом (1) зниження температури розчину сполуки 1, (2) концентрування розчину сполуки 1, (3) додавання антирозчинника до розчину сполуки 1,

45 або будь-якої їх комбінації. У деяких варіантах реалізації даного винаходу зазначене осадження форми II проводять шляхом додавання антирозчинника до розчину сполуки 1, де зазначений розчин містить ефірний розчинник й апротонний розчинник. У деяких варіантах реалізації даного винаходу зазначений ефірний розчинник являє собою ТГФ, зазначений апротонний розчинник являє собою ацетон, а зазначений антирозчинник являє собою н-гептан. У деяких

50 варіантах реалізації даного винаходу зазначене осадження форми II проводять шляхом додавання н-гептану до розчину сполуки 1, де зазначений розчин сполуки 1 містить ТГФ й ацетон.

У деяких варіантах реалізації даного винаходу одержання форми II включає:

55 (ic) нагрівання зазначеного розчину сполуки 1 до температури від приблизно 50 °C до приблизно 60 °C;

(iic) зменшення об'єму зазначеного розчину сполуки 1 при температурі від приблизно 50 °C до приблизно 60 °C з одержанням розчину сполуки 1 зменшеного об'єму;

(iiic) додавання антирозчинника до зазначеного розчину сполуки 1 зменшеного об'єму при підтримці температури від приблизно 55 до приблизно 65 °C з одержанням теплого розчину

60 сполуки 1; й

(ivc) охолодження зазначеного теплого розчину сполуки 1 до температури від приблизно 15 °C до приблизно 30 °C з осадженням форми II.

У деяких варіантах реалізації даного винаходу одержання форми II включає:

(id) нагрівання зазначеного розчину сполуки 1, що містить ТГФ й ацетон як розчинник, до температури від приблизно 50 до приблизно 60 °C;

(lid) зменшення об'єму зазначеного розчину сполуки 1 при температурі від приблизно 50 °C до приблизно 60 °C з одержанням розчину сполуки 1 зменшеного об'єму;

(iiid) додавання н-гептану до зазначеного розчину сполуки 1 зменшеного об'єму при підтримці температури від приблизно 55 до приблизно 65 °C з одержанням теплого розчину сполуки 1; й

(ivd) охолодження зазначеного теплого розчину сполуки 1 до температури від приблизно 15 °C до приблизно 30 °C з осадженням форми II.

Сполуку 1 також можна одержувати у вигляді твердих кристалічних форм, які позначені як форми Ia, III, IV, V, Va, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV і XV й описані нижче й у прикладах. Форми Ia, III, IV, V, Va, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV і XV характеризуються власною порошковою рентгенівською дифрактограмою й іншими характеристиками твердого стану речовини.

У деяких варіантах реалізації даного винаходу форма Ia має один або більше характеристичних піків на порошковій рентгенівській дифрактограмі, які виражені значеннями 2-тета, що вибрані з приблизно 8,8, приблизно 10,0, приблизно 11,7, приблизно 12,8 і приблизно 13,5 градуса. У деяких варіантах реалізації даного винаходу форма Ia має один або більше характеристичних піків на порошковій рентгенівській дифрактограмі, які виражені значеннями 2-тета, що вибрані з приблизно 8,8, приблизно 10,0, приблизно 11,7, приблизно 12,8, приблизно 13,5, приблизно 20,0, приблизно 21,5, приблизно 22,6 і приблизно 23,3 градуса. У деяких варіантах реалізації даного винаходу форма Ia має порошкову рентгенівську дифрактограму по суті таку, як показано на фіг. 7.

У деяких варіантах реалізації даного винаходу форма III має один або більше характеристичних піків на порошковій рентгенівській дифрактограмі, які виражені значеннями 2-тета, що вибрані з приблизно 7,8, приблизно 12,4, приблизно 13,1, приблизно 15,2 і приблизно 15,5 градуса. У деяких варіантах реалізації даного винаходу форма III має один або більше характеристичних піків на порошковій рентгенівській дифрактограмі, які виражені значеннями 2-тета, що вибрані з приблизно 7,8, приблизно 12,4, приблизно 13,1, приблизно 15,2, приблизно 15,5, приблизно 16,9, приблизно 17,5 і приблизно 20,3 градуса. У деяких варіантах реалізації даного винаходу форма III має порошкову рентгенівську дифрактограму по суті таку, як показано на фіг. 8.

У деяких варіантах реалізації даного винаходу форма IV має один або більше характеристичних піків на порошковій рентгенівській дифрактограмі, які виражені значеннями 2-тета, що вибрані з приблизно 11,2, приблизно 16,3, приблизно 18,7 і приблизно 22,1 градуса. У деяких варіантах реалізації даного винаходу форма IV має порошкову рентгенівську дифрактограму по суті таку, як показано на фіг. 9.

У деяких варіантах реалізації даного винаходу форма V має один або більше характеристичних піків на порошковій рентгенівській дифрактограмі, які виражені значеннями 2-тета, що вибрані з приблизно 8,2, приблизно 8,5, приблизно 14,1, приблизно 16,3 і приблизно 17,1 градуса. У деяких варіантах реалізації даного винаходу форма V має один або більше характеристичних піків на порошковій рентгенівській дифрактограмі, які виражені значеннями 2-тета, що вибрані з приблизно 8,2, приблизно 8,5, приблизно 14,1, приблизно 16,3, приблизно 17,1, приблизно 18,9, приблизно 19,8, приблизно 21,8 і приблизно 22,7 градуса. У деяких варіантах реалізації даного винаходу форма V має порошкову рентгенівську дифрактограму по суті таку, як показано на фіг. 10.

У деяких варіантах реалізації даного винаходу форма Va має один або більше характеристичних піків на порошковій рентгенівській дифрактограмі, які виражені значеннями 2-тета, що вибрані з приблизно 8,7, приблизно 16,5, приблизно 17,3, приблизно 19,9 і приблизно 21,6 градуса. У деяких варіантах реалізації даного винаходу форма Va має порошкову рентгенівську дифрактограму по суті таку, як показано на фіг. 11. У деяких варіантах реалізації даного винаходу форма Va має термограму ДСК, яка характеризується ендотермічним піком при температурі приблизно 133 °C, ендотермічним піком при температурі приблизно 267 °C або їх комбінацією.

У деяких варіантах реалізації даного винаходу форма VI має один або більше характеристичних піків на порошковій рентгенівській дифрактограмі, які виражені значеннями 2-тета, що вибрані з приблизно 8,5, приблизно 9,6, приблизно 11,4 і приблизно 12,1 градуса. У

і приблизно 18,7 градуса. У деяких варіантах реалізації даного винаходу форма XII має один або більше характеристичних піків на порошковій рентгенівській дифрактограмі, які виражені значеннями 2-тета, що вибрані з приблизно 5,6, приблизно 11,7, приблизно 13,8, приблизно 14,5, приблизно 16,9, приблизно 17,7, приблизно 18,7, приблизно 23,5, приблизно 24,6, приблизно 34,3, приблизно 44,2 і 44,6 градуса. У деяких варіантах реалізації даного винаходу форма XII має порошкову рентгенівську дифрактограму по суті таку, як показано на фіг. 18. У деяких варіантах реалізації даного винаходу форма XII має термограму ДСК, яка характеризується ендотермічним піком при температурі приблизно 264 °С.

У деяких варіантах реалізації даного винаходу форма XIII має один або більше характеристичних піків на порошковій рентгенівській дифрактограмі, які виражені значеннями 2-тета, що вибрані з приблизно 5,7, приблизно 8,6, приблизно 9,8 і приблизно 11,8 градуса. У деяких варіантах реалізації даного винаходу форма XIII має один або більше характеристичних піків на порошковій рентгенівській дифрактограмі, які виражені значеннями 2-тета, що вибрані з приблизно 5,7, приблизно 8,6, приблизно 9,8, приблизно 11,8, приблизно 12,6, приблизно 13,4, приблизно 14,1, приблизно 14,8, приблизно 16,6 і приблизно 19,1 градуса. У деяких варіантах реалізації даного винаходу форма XIII має порошкову рентгенівську дифрактограму по суті таку, як показано на фіг. 19. У деяких варіантах реалізації даного винаходу форма XIII має термограму ДСК, яка характеризується ендотермічним піком при температурі 267 °С.

У деяких варіантах реалізації даного винаходу форма XIV має один або більше характеристичних піків на порошковій рентгенівській дифрактограмі, які виражені значеннями 2-тета, що вибрані з приблизно 4,0, приблизно 11,2, приблизно 11,9, приблизно 14,1, приблизно 14,8 і приблизно 15,9 градуса. У деяких варіантах реалізації даного винаходу форма XIV має порошкову рентгенівську дифрактограму по суті таку, як показано на фіг. 20. У деяких варіантах реалізації даного винаходу форма XIV має термограму ДСК, яка характеризується ендотермічним піком при температурі 267 °С.

У деяких варіантах реалізації даного винаходу форма XV має один або більше характеристичних піків на порошковій рентгенівській дифрактограмі, які виражені значеннями 2-тета, що вибрані з приблизно 7,4, приблизно 9,6, приблизно 12,4, приблизно 13,4 і приблизно 15,5 градуса. У деяких варіантах реалізації даного винаходу форма XV має один або більше характеристичних піків на порошковій рентгенівській дифрактограмі, які виражені значеннями 2-тета, що вибрані з приблизно 7,4, приблизно 9,6, приблизно 12,4, приблизно 13,4, приблизно 15,5, приблизно 16,9, приблизно 17,7, приблизно 19,0, приблизно 19,5, приблизно 20,6 і приблизно 22,5 градуса. У деяких варіантах реалізації даного винаходу форма XV має порошкову рентгенівську дифрактограму по суті таку, як показано на фіг. 21. У деяких варіантах реалізації даного винаходу форма XV має термограму ДСК, яка характеризується ендотермічним піком при температурі приблизно 85 °С, ендотермічним піком при температурі приблизно 172 °С, екзотермічним піком при температурі приблизно 192 °С, ендотермічним піком при температурі приблизно 268 °С або їх комбінацією.

Термін "тверда форма", який використовується у даному документі, відноситься до сполуки, що представлена у даному документі, в аморфному стані або в кристалічному стані ("кристалічна форма" або "кристалічна тверда речовина", або "кристалічна тверда форма"), при цьому сполука, що представлена у даному документі, в кристалічному стані може необов'язково містити розчинник або воду в кристалічній решітці, наприклад, утворювати сольватовану або гідратовану кристалічну форму. Термін "гідратований" при використанні у даному документі відноситься до кристалічної форми, що містить в кристалічній решітці молекули води. Приклади "гідратованих" кристалічних форм включають напівгідрати, моногідрати, дигідрати та тому подібне. До значення зазначеного терміна також включені інші гідратовані форми, такі як каналні гідрати та тому подібне.

Різні кристалічні форми сполуки, які представлені у даному документі (наприклад, сполука 1), охарактеризовані рентгенівською порошковою дифракцією (XRPD), диференціальною скануючою калориметрією (ДСК) та/або термогравіметричним аналізом (ТГА). Порошкова рентгенівська дифрактограма відображень (піків) зазвичай вважається "відбитком" певної кристалічної форми. Добре відомо, що відносна інтенсивність піків на порошковій рентгенівській дифрактограмі може широко варіюватися в залежності, серед іншого, від способу підготовки зразка, розподілу розміру кристалів, різних фільтрів, які використовуються, процедури встановлення зразка та конкретного апарата, який використовується. У деяких випадках можуть спостерігатися нові піки або існуючі піки можуть зникати в залежності від типу апарата або налаштувань (наприклад, використовується фільтр Ni або ні). Термін "пік" або "характеристичний пік", який використовується у даному документі, відноситься до відбиття, що має відносну висоту/інтенсивність, яка становить щонайменше приблизно 3 % максимальної

висоти/ інтенсивності піка. Більше того, змінення апарата й інші фактори можуть впливати на значення 2-тета. Таким чином, віднесення піків, такі як зазначені у даному документі, можуть змінюватися на плюс або мінус приблизно $0,2^\circ$ (2-тета), а термін "по суті" або "приблизно", який використовується в контексті порошкової рентгенівської дифрактограми у даному документі, 5 призначений для позначення вищезазначених варіацій.

Так само показання температури для ДСК, ТГА або інших теплових експериментів можуть варіюватися в межах $\pm 3^\circ\text{C}$ в залежності від апарата, конкретних налаштувань, підготовки зразків і т.д. Відповідно, розуміється, що кристалічна форма, яка описана у даному документі, 10 що має термограму ДСК "по суті" таку, як наведено на будь-якій з фігур, включає такі варіації.

Термін "кристалічна форма" відноситься до певної конфігурації решітки кристалічної речовини. Різні кристалічні форми однієї і тієї самої речовини зазвичай мають різні кристалічні решітки (наприклад, елементарні комірки), і зазвичай мають різні фізичні властивості, що обумовлені їх різними кристалічними решітками, а у деяких випадках мають різний вміст води або розчинника. Різні кристалічні решітки можна визначати методами визначення характеристик 15 твердих речовин, такими як порошкова рентгенівська дифракція (XRPD). Інші методи визначення характеристик, такі як диференційна скануюча калориметрія (ДСК), термогравіметричний аналіз (ТГА), динамічна сорбція пари (DVS) і т.п., також допомагають ідентифікувати кристалічну форму, а також допомагають визначити стабільність та вміст розчинника/води.

Різні кристалічні форми певної речовини, такої як сполука 1, можуть включати як безводні форми цієї речовини, так і сольватовані/гідратовані форми цієї речовини, де кожна із зазначених безводних і сольватованих/гідратованих форм відрізняється від інших за допомогою порошкової рентгенівської дифракції або інших методів визначення характеристик твердих речовин, які вказують на різні кристалічні решітки. У деяких випадках одна кристалічна форма 25 (наприклад, що ідентифікована за унікальною порошковою рентгенівською дифрактограмою) може мати змінний вміст води або розчинника, при цьому решітка залишається практично незмінною (як і рентгенівська дифрактограма), незважаючи на зміну складу за водою та/або розчинником.

У деяких варіантах реалізації даного винаходу сполуки (або їх гідрати і сольвати) згідно з даним винаходом готують партіями, які називають партіями, зразками або складами. Партії, зразки або складки можуть містити сполуки, які представлені у даному документі, у будь-якій з кристалічних або некристалічних форм, що описані у даному документі, включаючи гідратовані та негідратовані форми й їх суміші. 30

Сполуки, що описані у даному документі, можуть містити всі ізотопи тих атомів, які входять в їх склад. Ізотопи включають атоми, що мають один і той самий атомний номер, але різні масові числа. Наприклад, ізотопи водню включають тритій та дейтерій. 35

У деяких варіантах реалізації даного винаходу сполуки, які представлені у даному документі (наприклад, сполука 1), або їх солі, або їх кристалічні форми по суті виділені. Термін "по суті виділений" означає, що сполука або сіль щонайменше частково або по суті відокремлені від середовища, в якому вони були одержані або виявлені. Часткове виділення може включати, наприклад, композицію, що збагачена сполукою, солями або кристалічними формами, які описані у даному документі. Суттєве виділення може включати композиції, які містять щонайменше приблизно 50 %, щонайменше приблизно 60 %, щонайменше приблизно 70 %, щонайменше приблизно 80 %, щонайменше приблизно 90 %, щонайменше приблизно 95 %, 45 щонайменше приблизно 97 % або щонайменше приблизно 99 мас. % сполук, солей або кристалічних форм, які представлені у даному документі.

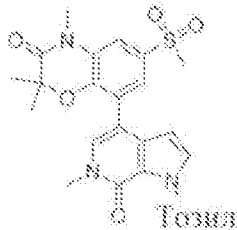
У даному документі термін "фармацевтично прийнятний" відноситься до таких сполук, матеріалів, композицій та/або лікарських форм, які, в рамках здорового медичного судження, підходять для застосування в контакт з тканинами людини і тварин без надмірної токсичності, подразнення, алергічної реакції або інших проблем й ускладнень, й які мають розумне співвідношення ризик/користь. 50

Способи одержання сполуки 1

Даний документ додатково відноситься до способу одержання сполуки 1, при цьому зазначений спосіб можна масштабувати. Спосіб одержання сполуки 1 описаний в US 2015/0307493, повний опис якого включений у даний документ за допомогою посилання. У порівнянні зі способом, що описаний в US 2015/0307493, спосіб, який пропонується у даному документі, має певні переваги, що робить його придатним для масштабування. Наприклад, в способі, який пропонується у даному документі, застосовують менше небезпечних реагенти, при цьому забезпечують одержання продуктів гарної якості з високим виходом. Крім того, спосіб, що 55

описаний у даному документі, дозволяє одержувати сполуку 7 (див. нижче) *in situ* без виділення сполуки 7, що забезпечує більшу ефективність у великих масштабах.

У деяких варіантах реалізації даного винаходу спосіб одержання сполуки 1 включає приведення у взаємодію сполуки 8:



Сполука 8,

5

з В1, де В1 являє собою основу.

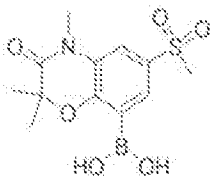
У деяких варіантах реалізації даного винаходу В1 являє собою основу гідроксид лужного металу, таку як гідроксид натрію. Взаємодію сполуки 8 із В1 можна проводити в розчиннику. У деяких варіантах реалізації даного винаходу зазначений розчинник містить ефірний розчинник, такий як 1,4-діоксан. Ефірні розчинники, такі як 1,4-діоксан, можуть забезпечувати одержання сполуки 1 з високими виходами і гарної якості. У деяких варіантах реалізації даного винаходу взаємодію сполуки 8 із В1 проводять при підвищеній температурі, наприклад, при температурі від приблизно 50 °С до приблизно 85 °С (наприклад, від приблизно 60 °С до приблизно 80 °С або від приблизно 65 °С до приблизно 75 °С). У деяких варіантах реалізації даного винаходу температура становить приблизно 5 70 °С. У деяких варіантах реалізації даного винаходу В1 забезпечують в молярному надлишку по відношенню до кількості сполуки 8. У деяких варіантах реалізації даного винаходу застосовують від 3 до 4 або приблизно 3,5 екв. В1 на 1 екв. сполуки 8.

10

15

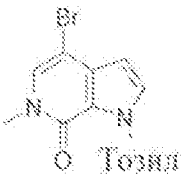
У деяких варіантах реалізації даного винаходу спосіб додатково включає приведення у взаємодію сполуки 7:

20



Сполука 7,

зі сполукою 9:



Сполука 9

у присутності Р2 і В2 з одержанням сполуки 8, де Р2 являє собою каталізатор на основі перехідного металу, а В2 являє собою основу.

25

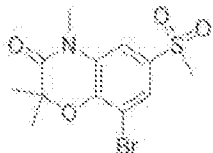
У деяких варіантах здійснення Р2 являє собою каталізатор на основі перехідного металу, такий як паладієвий каталізатор. Приклади паладієвих каталізаторів включають [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(ІІ) (Pd(dppf)Cl₂, наприклад, Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂), дихлор (біс{ди-трет-бутил[4-(диметиламіно)феніл]фосфораніл})паладій (Pd-132), Pd(PPh₃)₄ і тетракіс(три(о-толіл)фосфін)паладій(0). У деяких варіантах реалізації даного винаходу Р2 являє собою Pd(dppf)Cl₂. У деяких варіантах реалізації даного винаходу В2 являє собою основу бікарбонат лужного металу, таку як бікарбонат натрію. У деяких варіантах реалізації даного винаходу В2 являє собою основу карбонат лужного металу, таку як К₂СО₃. Взаємодію сполуки 7 зі сполукою 9 можна проводити в розчиннику. У деяких варіантах реалізації даного винаходу зазначений розчинник містить протонний розчинник, ефірний розчинник або їх суміш. У деяких варіантах реалізації даного винаходу зазначений розчинник містить воду, 1,4-діоксан або їх суміш. У деяких варіантах реалізації даного винаходу взаємодію сполуки 7 зі сполукою 9

30

35

проводять при підвищеній температурі, наприклад, при температурі від приблизно 80 °С до приблизно 100 °С (наприклад, від приблизно 85 °С до приблизно 95 °С). У деяких варіантах реалізації даного винаходу температура становить приблизно 90 °С. У деяких варіантах реалізації даного винаходу застосовують приблизно 1 екв. сполуки 9 на 1 екв. сполуки 7 або сполуки 6 (структуру див. нижче). У деяких варіантах реалізації даного винаходу Р2 забезпечують в достатній каталітичній кількості. Наприклад, застосовують від приблизно 0,01 до приблизно 0,05 або приблизно 0,03 екв. Р2 на 1 екв. сполуки 7. У деяких варіантах реалізації даного винаходу В2 забезпечують в молярному надлишку по відношенню до кількості сполуки 9. У деяких варіантах реалізації даного винаходу застосовують від 2 до 3 або приблизно 2,5 екв. В2 на 1 екв. сполуки 9.

У деяких варіантах реалізації даного винаходу спосіб додатково включає приведення у взаємодію сполуки 6:



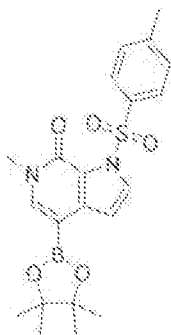
Сполука 6

з 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолан) у присутності Р3 і В3 з одержанням сполуки 7, де Р3 являє собою каталізатор на основі перехідного металу та В3 являє собою основу.

У деяких варіантах здійснення Р3 являє собою каталізатор на основі перехідного металу, такий як паладієвий каталізатор. Приклади паладієвих каталізаторів включають [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II) (Pd(dppf)Cl₂, наприклад, Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂), дихлор (біс{ди-трет-бутил[4-(диметиламіно)феніл]фосфораніл})паладій (Pd-132), Pd(PPh₃)₄ і тетракіс(три(о-толіл)фосфін)паладій(0). У деяких варіантах реалізації даного винаходу Р3 являє собою Pd(dppf)Cl₂. У деяких варіантах реалізації даного винаходу В3 являє собою основу ацетат лужного металу, таку як ацетат калію. Взаємодію сполуки 6 із 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолан) можна проводити в розчиннику. У деяких варіантах реалізації даного винаходу зазначений розчинник містить ефірний розчинник, такий як 1,4-діоксан. У деяких варіантах реалізації даного винаходу взаємодію сполуки 6 із 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолан) проводять при підвищеній температурі, наприклад, при температурі від приблизно 70 °С до приблизно 90 °С (наприклад, від 75 °С до приблизно 85 °С). У деяких варіантах реалізації даного винаходу температура становить приблизно 80 °С. У деяких варіантах реалізації даного винаходу реагент 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолан) забезпечують в молярному надлишку по відношенню до кількості сполуки 6. У деяких варіантах реалізації використовують від приблизно 2 до приблизно 2,5 екв. 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолан) на 1 екв. сполуки 6. У деяких варіантах реалізації даного винаходу В3 забезпечують в молярному надлишку по відношенню до кількості сполуки 6. У деяких варіантах реалізації даного винаходу застосовують від приблизно 3 до приблизно 3,5 екв. В3 на 1 екв. сполуки 6. У деяких варіантах реалізації даного винаходу Р3 забезпечують в достатній каталітичній кількості. У деяких варіантах реалізації даного винаходу застосовують від 0,01 до 0,05 або приблизно 0,03 екв. Р3 на 1 екв. сполуки 6.

У деяких варіантах реалізації даного винаходу взаємодію з одержанням сполуки 7, а потім з одержанням сполуки 8, проводять в тій самій реакційній посудині без виділення сполуки 7. Коли взаємодію з одержанням сполуки 7, а потім сполуки 8, проводять в тій самій реакційній посудині (без виділення сполуки 7), сполука 8 може бути утворена зі сполук 7 і 9 без додавання Р2, наприклад, із застосуванням Р3 (каталізатор на основі перехідного металу) в тій самій реакційній посудині, в якій одержували сполуку 7. Альтернативно, реакції поєднання з одержанням сполуки 8 зі сполуки 6 можна проводити в дві окремі стадії, де сполуку 7 виділяють, й у взаємодії використовують Р2 для одержання сполуки 8 зі сполуки 7.

Альтернативно, сполуку 8 можна одержувати способом, який включає приведення у взаємодію сполуки 6 зі сполукою 15:



Сполука 15

у присутності Р4 і В4, де Р4 являє собою каталізатор на основі перехідного металу, а В4 являє собою основу.

У деяких варіантах здійснення Р4 являє собою каталізатор на основі перехідного металу, такий як паладієвий каталізатор. Приклади паладієвих каталізаторів включають 4-(ди-трет-бутилфосфіно)-N,N-диметиланілін-дихлорпаладій (2:1), Pd(dppf)Cl₂ (наприклад, Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂), дихлор(біс{ди-трет-бутил[4-(диметиламіно)феніл]-фосфораніл})паладій (Pd-132), Pd(PPh₃)₄ і тетракіс(три(о-толіл)фосфін)паладій(0). У деяких варіантах реалізації даного винаходу Р4 являє собою 4-(дитрет-бутилфосфіно)-N,N-диметиланілін-дихлорпаладій (2:1). У деяких варіантах реалізації даного винаходу Р4 являє собою Pd(dppf)Cl₂ (наприклад, Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂). У деяких варіантах реалізації даного винаходу В4 являє собою основу, таку як фторид цезію. В іншому варіанті реалізації даного винаходу В4 являє собою основу карбонат лужного металу, таку як K₂CO₃. Взаємодію сполуки 6 зі сполукою 15 можна проводити в розчиннику. У деяких варіантах реалізації даного винаходу зазначений розчинник містить протонний розчинник, ефірний розчинник або їх суміш. У деяких варіантах реалізації даного винаходу взаємодію проводять в розчиннику, що містить 1,4-діоксан, воду або їх суміш. У деяких варіантах реалізації даного винаходу взаємодію сполуки 6 зі сполукою 15 проводять при підвищеній температурі (наприклад, при температурі вище кімнатної), наприклад, при температурі кипіння зі зворотним холодильником. У деяких варіантах реалізації даного винаходу застосовують приблизно 1 екв. сполуки 15 на 1 екв. сполуки 6. У деяких варіантах реалізації даного винаходу В4 забезпечують в молярному надлишку по відношенню до сполуки 6. У деяких варіантах реалізації даного винаходу застосовують від 3 до 4 або приблизно 3,5 екв. В4 на 1 екв. сполуки 6. Р4 зазвичай забезпечують в достатній каталітичній кількості. У деяких варіантах реалізації даного винаходу застосовують від 0,01 до 0,1 або приблизно 0,05 екв. Р4 на 1 екв. сполуки 6.

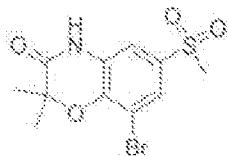
У деяких варіантах реалізації даного винаходу сполуку 15 можна одержати способом, який включає приведення у взаємодію сполуки 9 із 4,4,4',4',5,5',5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолан) у присутності Р8 і В8, де Р8 являє собою каталізатор на основі перехідного металу та В8 являє собою основу.

У деяких варіантах здійснення Р8 являє собою каталізатор на основі перехідного металу, такий як паладієвий каталізатор. Приклади паладієвих каталізаторів включають тріс(добензиліденацетон)дипаладій(0) (Pd₂(dba)₃), 4-(ди-трет-бутилфосфіно)-N,N-диметиланілін-дихлорпаладій (2:1), Pd(dppf)Cl₂ (наприклад, Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂), дихлор(біс{ди-трет-бутил[4-(диметиламіно)феніл]-фосфораніл})паладій (Pd-132), Pd(PPh₃)₄ і тетракіс(три(о-толіл)фосфін)паладій(0). У деяких варіантах реалізації даного винаходу Р8 являє собою тріс(добензиліденацетон)дипаладій(0) (Pd₂(dba)₃ (наприклад, де як ліганд можна додати дициклогексил (2',4',6'-триізопропілбіфеніл-2-іл)фосфін (Xphos)). У деяких варіантах реалізації даного винаходу В8 являє собою основу ацетат лужного металу, таку як ацетат калію. Взаємодію сполуки 9 із 4,4,4',4',5,5',5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолан) можна проводити в розчиннику. У деяких варіантах реалізації даного винаходу зазначений розчинник містить ефірний розчинник, такий як 1,4-діоксан. У деяких варіантах реалізації даного винаходу взаємодію сполуки 9 із 4,4,4',4',5,5',5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолан) проводять при температурі від приблизно 75 °С до приблизно 95 °С. У деяких варіантах реалізації даного винаходу температура становить від приблизно 80 °С до приблизно 90 °С або від приблизно 80 °С до приблизно 85 °С. У деяких варіантах реалізації використовують приблизно 2 екв. 4,4,4',4',5,5',5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолан) на 1 екв. сполуки 9. У деяких варіантах реалізації даного винаходу В8 забезпечують в молярному надлишку по відношенню до сполуки 9. У деяких варіантах реалізації даного винаходу застосовують від приблизно 2 до приблизно 3

екв. В8 на 1 екв. сполуки 9. Р8 зазвичай забезпечують в достатній каталітичній кількості. У деяких варіантах реалізації даного винаходу застосовують від 0,01 до 0,1 або приблизно 0,025 екв. Р8 на 1 екв. сполуки 9.

У деяких варіантах реалізації даного винаходу сполуку 6 можна одержувати відповідно до процедур, що описані у патенті США № 2015/0307493, який включений в даний опис за допомогою посилання у всій його повноті.

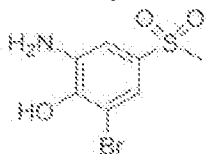
У деяких варіантах реалізації даного винаходу сполуку 6 одержують способом, який включає приведення у взаємодію сполуки 5:



Сполука 5

з метилюючим агентом і В5, де В5 являє собою основу. У деяких варіантах реалізації даного винаходу зазначений метилюючий агент являє собою метилйодид (MeI), диметилсульфат, диметилкарбонат або хлорид тетраметиламонію. У деяких варіантах реалізації даного винаходу зазначений метилюючий агент являє собою метилйодид. У деяких варіантах реалізації даного винаходу В5 являє собою основу карбонат лужного металу, таку як карбонат калію (K_2CO_3). У деяких варіантах реалізації даного винаходу взаємодію сполуки 5 із зазначеним метилюючим агентом проводять в розчиннику, що містить, наприклад, апротонний розчинник, такий як N,N-диметилформамід (ДМФА). У деяких варіантах реалізації даного винаходу взаємодію сполуки 5 із зазначеним метилюючим агентом проводять при підвищеній температурі від приблизно 10 °C до приблизно 20 °C або від приблизно 15 °C до приблизно 20 °C.

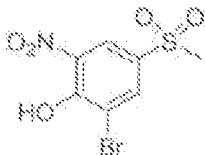
У деяких варіантах реалізації даного винаходу сполуку 5 одержують способом, який включає приведення у взаємодію сполуки 4:



Сполука 4

з 2-бром-2-метилпропаноїлбромідом і В6, де В6 являє собою основу. У деяких варіантах реалізації даного винаходу В6 являє собою карбонат лужного металу, такий як карбонат калію (K_2CO_3). Взаємодію сполуки 4 із 2-бром-2-метилпропаноїлбромідом можна проводити у присутності розчинника. Наприклад, зазначений розчинник містить ацетонітрил, воду або їх суміш. Взаємодію сполуки 4 із 2-бром-2-метилпропаноїлбромідом можна проводити при підвищеній температурі, наприклад, при температурі від приблизно 60 °C до приблизно 90 °C. У деяких варіантах реалізації даного винаходу температура становить приблизно 75 °C.

У деяких варіантах реалізації даного винаходу сполуку 4 одержують способом, який включає приведення у взаємодію сполуки 3:

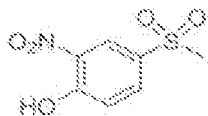


Сполука 3

з відновлюючим агентом. У деяких варіантах реалізації даного винаходу зазначений відновлюючий агент являє собою гідросульфід натрію або H_2/Ni Ренея. Взаємодію сполуки 3 із зазначеним відновлюючим агентом можна проводити у присутності розчинника. У деяких варіантах реалізації даного винаходу зазначений розчинник містить протонний розчинник (такий як вода та метанол), ефірний розчинник (тетрагідрофуран) або їх суміш. У деяких варіантах реалізації даного винаходу взаємодію сполуки 3 і гідросульфід натрію проводять у воді, тетрагідрофурані або їх суміші. У деяких варіантах реалізації даного винаходу взаємодію сполуки 3 із H_2/Ni Ренея проводять в метанолі. У деяких варіантах реалізації даного винаходу взаємодію сполуки 3 із зазначеним відновлюючим агентом проводять при кімнатній

температурі. У деяких варіантах реалізації даного винаходу гідросульфід натрію використовують в комбінації з бікарбонатом натрію. Взаємодію сполуки 3 із гідросульфідом натрію та бікарбонатом натрію може призводити до одержання сполуки 4 у більше м'яких умовах у порівнянні з процесом із застосуванням H_2/Ni Ренея, який може бути небезпечним у великих масштабах.

У деяких варіантах реалізації даного винаходу сполуку 3 одержують способом, який включає приведення у взаємодію сполуки 2:

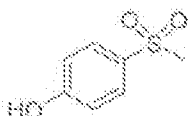


Сполука 2

з N-бромсукцинімідом (NBS). Застосування NBS може забезпечити одержання продукту гарної якості з високим виходом у великих масштабах, наприклад, в масштабі кілограмів.

У деяких варіантах реалізації даного винаходу взаємодію проводять в розчиннику, що містить апротонний розчинник, такий як N,N-диметилформамід (ДМФА). У деяких варіантах реалізації даного винаходу зазначену взаємодію проводять при кімнатній температурі.

У деяких варіантах реалізації даного винаходу сполуку 2 одержують способом, який включає приведення у взаємодію сполуки 1a:

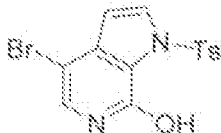


Сполука 1a

з азотною кислотою й оцтовою кислотою. У деяких варіантах реалізації даного винаходу зазначену взаємодію проводять при підвищеній температурі від приблизно 60 °C до приблизно 90 °C або від приблизно 75 °C до приблизно 80 °C.

У деяких варіантах реалізації даного винаходу сполуку 9 можна одержувати відповідно до процедур, що описані у документах US2015/0307493 і WO2013/097601, кожний з яких включений в даний опис за допомогою посилання у всій його повноті.

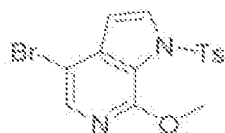
У деяких варіантах реалізації даного винаходу сполуку 9 одержують способом, який включає приведення у взаємодію сполуки 14:



Сполука 14

з метилйодидом і гідридом натрію. У деяких варіантах реалізації даного винаходу зазначену взаємодію проводять в розчиннику, що містить апротонний розчинник, такий як N,N-диметилформамід (ДМФА).

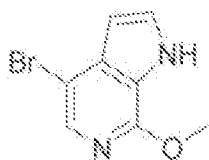
У деяких варіантах реалізації даного винаходу сполуку 14 одержують способом, який включає приведення у взаємодію сполуки 13:



Сполука 13

з кислотою. У деяких варіантах реалізації даного винаходу зазначена кислота являє собою водний розчин сильної кислоти, такої як HCl. У деяких варіантах реалізації даного винаходу зазначену взаємодію проводять в розчиннику, що містить ефірний розчинник, такий як 1,4-діоксан.

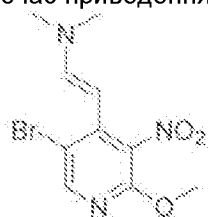
У деяких варіантах реалізації даного винаходу сполуку 13 одержують способом, який включає приведення у взаємодію сполуки 12:



Сполука 12

з п-толуолсульфонілхлоридом (p-TsCl) і гідридом натрію (NaH). У деяких варіантах реалізації даного винаходу зазначену взаємодію проводять в розчиннику, що містить апротонний розчинник, такий як N,N-диметилформамід (ДМФА).

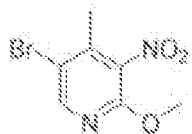
- 5 У деяких варіантах реалізації даного винаходу сполуку 12 одержують способом, який включає приведення у взаємодію сполуки 11:



Сполука 11

- із залізом (Fe) й оцтовою кислотою (HOAc). У деяких варіантах реалізації даного винаходу зазначену взаємодію проводять в розчиннику, що містить ефірний розчинник, такий як тетрагідрофуран (ТГФ). Комбінацію заліза й оцтової кислоти можна застосовувати як відновлювальний агент і, можливо, як більше безпечну альтернативу відновлювальному агенту, наприклад, H_2/Ni Ренея, який у великих масштабах може бути небезпечним.

У деяких варіантах реалізації даного винаходу сполуку 11 одержують способом, який включає приведення у взаємодію сполуки 10:



Сполука 10

- 15 з 1,1-діетокси-N,N-диметилметанаміном із В7, де В7 являє собою основу. У деяких варіантах реалізації даного винаходу В7 являє собою основу алкоксид лужного металу, таку як метанолат літію. У деяких варіантах реалізації даного винаходу зазначену взаємодію проводять в розчиннику, що містить апротонний розчинник, такий як N,N-диметилформамід (ДМФА).

- 20 У деяких варіантах реалізації даного винаходу спосіб одержання сполуки 6 включає:
- (i) приведення у взаємодію сполуки 1 а з азотною кислотою й оцтовою кислотою з одержанням сполуки 2;
 - (ii) приведення у взаємодію сполуки 2 із N-бромсукцинімідом (NBS) з одержанням сполуки 3;
 - (iii) приведення у взаємодію сполуки 3 із відновлювальним агентом з одержанням сполуки 4;
 - 25 (iv) приведення у взаємодію сполуки 4 із 2-бром-2-метилпропанолбромідом і В6 з одержанням сполуки 5; і
 - (v) приведення у взаємодію сполуки 5 із метилуючим агентом і В5 з одержанням сполуки 6.
- У деяких варіантах реалізації даного винаходу спосіб одержання сполуки 9 включає:
- (i) приведення у взаємодію сполуки 10 із 1,1-діетокси-N,N-диметилметанаміном і В7 з одержанням сполуки 11;
 - 30 (ii) приведення у взаємодію сполуки 11 із залізом (Fe) з оцтовою кислотою (HOAc) з одержанням сполуки 12;
 - (iii) приведення у взаємодію сполуки 12 із п-толуолсульфонілхлоридом (p-TsCl) і гідридом натрію (NaH) з одержанням сполуки 13;
 - 35 (iv) приведення у взаємодію сполуки 13 із кислотою з одержанням сполуки 14; і
 - (v) приведення у взаємодію сполуки 14 із метилиодидом і гідридом натрію з одержанням сполуки 9.

У деяких варіантах реалізації даного винаходу спосіб одержання сполуки 1 або її солі включає:

(i) приведення у взаємодію сполуки 6 із 4,4,4',4',5,5',5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолан) у присутності P3 і B3 з одержанням сполуки 7;

(ii) приведення у взаємодію сполуки 7 зі сполукою 9 у присутності P2 і B2 з одержанням сполуки 8; і

5 (iii) приведення у взаємодію сполуки 8 із B1 з одержанням сполуки 1 або її солі.

У деяких варіантах реалізації даного винаходу спосіб одержання сполуки 1 або її солі включає:

(i) приведення у взаємодію сполуки 6 зі сполукою 15 у присутності P4 і B4 з одержанням сполуки 8; і

10 (ii) приведення у взаємодію сполуки 8 із B1 з одержанням сполуки 1 або її солі.

У деяких варіантах реалізації даного винаходу спосіб одержання сполуки 1 або її солі включає:

(i) приведення у взаємодію сполуки 9 із 4,4,4',4',5,5',5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолан) у присутності P8 і B8 з одержанням сполуки 15;

15 (ii) приведення у взаємодію сполуки 6 зі сполукою 15 у присутності P4 і B4 з одержанням сполуки 8; і

(iii) приведення у взаємодію сполуки 8 із B1 з одержанням сполуки 1 або її солі.

У деяких варіантах реалізації даного винаходу спосіб одержання сполуки 1 включає:

(i) приведення у взаємодію сполуки 1a з азотною кислотою й оцтовою кислотою з одержанням сполуки 2;

20 (ii) приведення у взаємодію сполуки 2 із N-бромсукцинімідом (NBS) з одержанням сполуки 3;

(iii) приведення у взаємодію сполуки 3 із відновлювальним агентом з одержанням сполуки 4;

(iv) приведення у взаємодію сполуки 4 із 2-бром-2-метилпропанолбромідом і B6 з одержанням сполуки 5;

25 (v) приведення у взаємодію сполуки 5 із метилючим агентом і B5 з одержанням сполуки 6;

(vi) приведення у взаємодію сполуки 6 із 4,4,4',4',5,5',5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолан) у присутності P3 і B3 з одержанням сполуки 7;

(vii) приведення у взаємодію сполуки 7 зі сполукою 9 у присутності P2 і B2 з одержанням сполуки 8; і

30 (viii) приведення у взаємодію сполуки 8 із B1 з одержанням сполуки 1.

У деяких варіантах реалізації даного винаходу спосіб одержання сполуки 1 включає:

(i) приведення у взаємодію сполуки 1a з азотною кислотою й оцтовою кислотою з одержанням сполуки 2;

(ii) приведення у взаємодію сполуки 2 із N-бромсукцинімідом (NBS) з одержанням сполуки 3;

35 (iii) приведення у взаємодію сполуки 3 із відновлювальним агентом з одержанням сполуки 4;

(iv) приведення у взаємодію сполуки 4 із 2-бром-2-метилпропанолбромідом і B6 з одержанням сполуки 5;

(v) приведення у взаємодію сполуки 5 із метилючим агентом і B5 з одержанням сполуки 6;

40 (vi) приведення у взаємодію сполуки 6 зі сполукою 15 у присутності P4 і B4 з одержанням сполуки 8; і

(vii) приведення у взаємодію сполуки 8 із B1 з одержанням сполуки 1.

У деяких варіантах реалізації даного винаходу спосіб одержання сполуки 1 включає:

(i) приведення у взаємодію сполуки 10 із 1,1'-діетокси-N,N-диметилметанаміном і B 7 з одержанням сполуки 11;

45 (ii) приведення у взаємодію сполуки 11 із залізом (Fe) з оцтовою кислотою (HOAc) з одержанням сполуки 12;

(iii) приведення у взаємодію сполуки 12 із п-толуолсульфонілхлоридом (p-TsCl) і гідридом натрію (NaH) з одержанням сполуки 13;

(iv) приведення у взаємодію сполуки 13 із кислотою з одержанням сполуки 14;

50 (v) приведення у взаємодію сполуки 14 із метилйодидом і гідридом натрію з одержанням сполуки 9;

(vi) приведення у взаємодію сполуки 7 зі сполукою 9 у присутності P2 і B2 з одержанням сполуки 8; і

(vii) приведення у взаємодію сполуки 8 із B1 з одержанням сполуки 1.

55 У деяких варіантах реалізації даного винаходу спосіб одержання сполуки 1 включає:

(i) приведення у взаємодію сполуки 10 із 1,1'-діетокси-N,N-диметилметанаміном і B7 з одержанням сполуки 11;

(ii) приведення у взаємодію сполуки 11 із залізом (Fe) з оцтовою кислотою (HOAc) з одержанням сполуки 12;

(iii) приведення у взаємодію сполуки 12 із п-толуолсульфонілхлоридом (p-TsCl) і гідридом натрію (NaH) з одержанням сполуки 13;

(iv) приведення у взаємодію сполуки 13 із кислотою з одержанням сполуки 14;

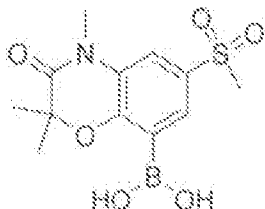
(v) приведення у взаємодію сполуки 14 із метилйодидом і гідридом натрію з одержанням сполуки 9;

(vi) приведення у взаємодію сполуки 9 із 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолан) у присутності P8 і B8 з одержанням сполуки 15;

(vii) приведення у взаємодію сполуки 6 зі сполукою 15 у присутності P4 і B4 з одержанням сполуки 8; і

(viii) приведення у взаємодію сполуки 8 із B1 з одержанням сполуки 1.

У деяких варіантах реалізації даного винаходу запропонована сполука, яка являє собою



Сполука 7

або її сіль.

У деяких варіантах реалізації даного винаходу запропонований спосіб приведення у взаємодію сполуки 6 із 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолан) у присутності P3 і B3 з одержанням сполуки 7.

Зрозуміло, що деякі особливості даного винаходу, які для ясності описані в контексті окремих варіантів реалізації, також можна комбінувати в одному варіанті реалізації (при цьому мається на увазі, що варіанти реалізації можна комбінувати, як якщо б вони були написані у формі з множинною залежністю). І навпаки, різні ознаки даного винаходу, які для стислості описані в контексті одного варіанта реалізації, можуть також бути представлені окремо або у будь-якій більшій широкій комбінації.

У деяких варіантах реалізації даного винаходу розчин сполуки 1 при підвищеній температурі, як описано у даному документі, відноситься до розчину, що знаходиться при температурі вище кімнатної температури. Наприклад, розчин сполуки 1 при підвищеній температурі буде мати температуру вище приблизно кімнатної температури, наприклад, вище приблизно 20 °C, вище приблизно 30 °C, вище приблизно 40 °C, вище приблизно 50 °C, вище приблизно 60 °C, вище приблизно 70 °C, вище приблизно 80 °C, вище приблизно 90 °C або вище приблизно 100 °C.

У деяких варіантах реалізації даного винаходу концентрування розчину, що описане у даному документі, відноситься до розчину, об'єм якого зменшують, дозволяючи розчиннику випаровуватися при нагріванні розчину, піддаючи розчин зниженому тиску або будь-якій їх комбінації.

Термін "основа бікарбонат лужного металу", який використовується у даному документі, що використовується окремо або у поєднанні з іншими термінами, відноситься до основи, що має формулу $M(\text{HCO}_3)$, де M означає лужний метал (наприклад, літій, натрій або калій). Приклади основ бікарбонатів лужного металу включають, але не обмежуються ними, бікарбонат літію, бікарбонат натрію та бікарбонат калію.

Термін "основа карбонат лужного металу", який використовується у даному документі, що використовується окремо або у поєднанні з іншими термінами, відноситься до основи, що має формулу $M_2\text{CO}_3$, де M означає лужний метал (наприклад, літій, натрій або калій). Приклади основ карбонатів лужних металів включають, але не обмежуються ними, карбонат літію, карбонат натрію та карбонат калію.

Термін "основа гідроксид лужного металу", який використовується у даному документі, що використовується окремо або у поєднанні з іншими термінами, відноситься до основи, що має формулу MOH , де M означає лужний метал (наприклад, літій, натрій або калій). Приклади основ гідроксидів лужних металів включають, але не обмежуються ними, гідроксид літію, гідроксид натрію та гідроксид калію.

Термін "основа ацетат лужного металу", який використовується у даному документі, що використовується окремо або у поєднанні з іншими термінами, відноситься до основи, що має формулу $M(\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3)$, де M означає лужний метал (наприклад, літій, натрій або калій).

Приклади основ ацетатів лужного металу включають, але не обмежуються ними, ацетат літію, ацетат натрію й ацетат калію.

Термін "каталізатор на основі перехідного металу", що використовується у даному документі, відноситься до металевого каталізатора (наприклад, паладієвого або нікелевого каталізатора), що підходить для каталізу реакції зв'язування вуглець-вуглець. Приклади каталізаторів на основі перехідних металів включають, але не обмежуються ними, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, дихлор(біс{ди-трет-бутил[4-(диметиламіно)феніл]-фосфораніл})паладій (Pd-132), $\text{NiCl}_2(\text{dppf})$ і $\text{NiCl}_2(\text{dppp})$, де (dppf) означає 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен і (dppp) означає 1,3-біс(дифенілфосфіно)пропан.

Приклади паладієвих каталізаторів включають, але не обмежуються ними, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, дихлор(біс{ди-трет-бутил[4-(диметиламіно)феніл]-фосфораніл})паладій (Pd-132), паладій на вугіллі, PdCl_2 , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$, трис(добензиліденацетон)дипаладій(0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$), 4(ди-трет-бутилфосфіно)-N,N-диметиланілін-дихлорпаладій (2:1), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (наприклад, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$), і тетракіс(три(о-толіл)фосфін)паладій(0).

Термін "приведення у взаємодію", що використовується у даному документі, використовується як відомий в даній галузі техніки і зазвичай відноситься до об'єднання хімічних реактивів із забезпеченням їх взаємодії на молекулярному рівні з досягненням хімічної або фізичної трансформації. У деяких варіантах реалізації даного винаходу в зазначеній взаємодії беруть участь два реагенти, при цьому по відношенню до першого реагенту використовують один або більше еквівалентів другого реагенту. Стадії взаємодії способів, що описані у даному документі, можна проводити протягом періодів часу та в умовах, що підходять для одержання позначеного продукту.

У деяких варіантах реалізації даного винаходу антирозчинник відноситься до розчинника, в якому сполука 1 менше розчинна відносно іншого розчинника або суміші розчинників у розчині. Наприклад, антирозчинник може включати, не обмежуючись ними, бензол, циклогексан, пентан, гексан, гептан (наприклад, н-гептан), толуол, циклогептан, метилциклогексан, гептан, етилбензол, м-, о- або п-ксилол, октан, індан, нонан або нафталін.

Взаємодії способів, описаних у даному документі, можна проводити у підходящих розчинниках, які можуть бути легко вибрані фахівцем в галузі органічного синтезу. Підходящі розчинники можуть бути по суті нереактивними по відношенню до вихідних речовин (реагентів), проміжних продуктів або продуктів при температурах, при яких проводять зазначені взаємодії, наприклад, при температурах, які можуть варіюватися від температури замерзання розчинника до температури кипіння розчинника. Певну взаємодію можна проводити в одному розчиннику або суміші більше ніж одного розчинника. Для конкретної стадії взаємодії можна вибрати підходящі розчинники. У деяких варіантах реалізації даного винаходу взаємодії можна проводити у відсутності розчинника, наприклад, коли щонайменше один із реагентів являє собою рідину або газ.

Підходящі розчинники можуть включати галогеновані розчинники, такі як тетрахлорметан, бромдихлорметан, дибромхлорметан, бромформ, хлороформ, бромхлорметан, дибромметан, бутилхлорид, дихлорметан (метиленхлорид), тетрахлоретилен, трихлоретилен, 1,1,1-трихлоретан, 1,1,2-трихлоретан, 1,1-дихлоретан, 2-хлорпропан, α,α,α -трифтортолуол, 1,2-дихлоретан, 1,2-дибромметан, гексафторбензол, 1,2,4-трихлорбензол, 1,2-дихлорбензол, хлорбензол, фторбензол, їх суміші та тому подібне.

Підходящі ефірні розчинники включають диметоксиметан, тетрагідрофуран, 1,3-діоксан, 1,4-діоксан, фуран, тетрагідрофуран (ТГФ), діетиловий ефір, диметиловий ефір етиленгліколю, діетиловий ефір етиленгліколю, диметиловий ефір діетиленгліколю (диглім), діетиловий ефір діетиленгліколю, диметиловий ефір триетиленгліколю, анізол, трет-бутилметиловий ефір, їх суміші та тому подібне.

Підходящі протонні розчинники можуть включати як приклад і без обмеження воду, метанол, етанол, 2-нітроетанол, 2-фторетанол, 2,2,2-трифторетанол, етиленгліколь, 1-пропанол, 2-пропанол, 2-метоксіетанол, 1-бутанол, 2-бутанол, ізо-бутиловий спирт, трет-бутиловий спирт, 2-етоксіетанол, діетиленгліколь, 1-, 2- або 3-пентанол, нео-пентиловий спирт, трет-пентияовий спирт, монометиловий ефір діетиленгліколю, монометиловий ефір діетиленгліколю, циклогексанол, бензиловий спирт, фенол або гліцерин.

Підходящі апротонні розчинники можуть включати як приклад і без обмеження N,N-диметилформамід (ДМФА), N,N-диметилацетамід (DMA), 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2(1H)-піримідинон (DMPU), 1,3-диметил-2-імідазолідинон (DMI), N-метилпіролідінон (NMP), формамід, N-метиладельамід, N-метилформамід, ацетонітрил, диметилсульфоксид, пропіонітрил, етилформіат, метиладельамід, гексахлорацетон, ацетон, етилметилкетон,

етилацетат, сульфолан, N,N-диметилпропіонамід, тетраметилсечовину, нітрометан, нітробензол або гексаметилфосфорамід.

Підходящі вуглеводневі розчинники включають бензол, циклогексан, пентан, гексан, толуол, циклогептан, метилциклогексан, гептан, етилбензол, м-, о- або п-ксилен, октан, індан, нонан або нафталін.

Взаємодії описаних тут способів можна здійснювати на повітрі або в інертній атмосфері. Зазвичай взаємодії з реагентами або продуктами, які по суті здатні реагувати з повітрям, можна здійснювати з використанням способів синтезу, що чутливі до впливу повітря, які добре відомі фахівцю у даній галузі техніки.

Вирази "температура навколишнього середовища" та "кімнатна температура", що використовуються у даному документі, зрозумілі у даній галузі техніки і відносяться в цілому до температури, наприклад, до температури реакції, тобто до температури кімнати, в якій здійснюють взаємодію, наприклад, при температурі від приблизно 20 °C до приблизно 30 °C.

Способи застосування

Сполука 1 або її сіль являє собою інгібітор білка BET і відповідно корисна для лікування захворювань та розладів, які пов'язані з активністю білків BET. Для застосувань, які описані у даному документі, можна застосовувати будь-які форми сполуки 1, включаючи будь-який з варіантів реалізації даного винаходу, що описані у даному документі.

Сполука 1 може інгібувати один або декілька білків BET BRD2, BRD3, BRD4 і BRD-t. У деяких варіантах реалізації даного винаходу сполука 1 селективно інгібує один або більше білків BET у порівнянні з іншими. "Селективний" означає, що зазначена сполука зв'язує або інгібує білок BET з більшою афінністю або ефективністю, відповідно, у порівнянні з еталоном, таким як інший білок BET. Наприклад, зазначена сполука може бути селективною у відношенні до BRD2 у порівнянні з BRD3, BRD4 і BRD-t, селективною у відношенні до BRD3 у порівнянні з BRD2, BRD4 і BRD-t, селективною у відношенні до BRD4 у порівнянні з BRD2, BRD3 і BRD-t, або селективною у відношенні до BRD-t у порівнянні з BRD2, BRD3 і BRD4. У деяких варіантах реалізації даного винаходу зазначена сполука інгібує два або більше білків BET або всі білки BET. Зазвичай селективність може бути щонайменше приблизно 5-кратною, щонайменше приблизно 10-кратною, щонайменше приблизно 20-кратною, щонайменше приблизно 50-кратною, щонайменше приблизно 100-кратною, щонайменше приблизно 200-кратною, щонайменше приблизно 500-кратною або щонайменше приблизно 1000-кратною.

Тому сполука 1 може бути застосована для лікування захворювань, що опосередковані білком BET. Термін "розлад, що опосередкований білком BET" або "BET-опосередкований розлад" відноситься до будь-якого розладу, захворювання або стану, при якому один або більше білків BET, таких як BRD2, BRD3, BRD4 і/або BRD-t, або їх мутант, відіграє роль, або зазначене захворювання або стан пов'язані з експресією або активністю одного або декількох білків BET. Таким чином, сполуку 1 як інгібітор білків BET можна застосовувати для лікування або зменшення тяжкості захворювань та станів, при яких білки BET, такі як BRD2, BRD3, BRD4 і/або BRD-t, або їх мутант, як відомо, відіграють важливу роль.

Захворювання та стани, які піддаються лікуванню із застосуванням сполук згідно з даним винаходом, включають, але не обмежуються ними, рак й інші проліферативні захворювання, аутоімунне захворювання, хронічні запальні захворювання, гострі запальні захворювання, сепсис і вірусну інфекцію. Зазначені захворювання можна лікувати за допомогою введення індивідууму (наприклад, пацієнту), що має потребу в лікуванні, терапевтично ефективної кількості або дози сполуки 1 або будь-якого з її варіантів реалізації, або фармацевтичної композиції, що містить її. Даний документ також відноситься до твердої форми сполуки 1 або до будь-якого з варіантів її реалізації або фармацевтичної композиції, що її містить, для застосування для лікування BET-опосередкованого захворювання або розладу. Також запропоноване застосування твердої форми сполуки 1 або будь-якого з варіантів її реалізації або фармакологічної композиції, що містить їх, в одержанні лікарського засобу для лікування BET-опосередкованого захворювання або розладу.

Захворювання, які можна лікувати за допомогою сполуки 1, включають види раку. Зазначені види раку можуть включати, але не обмежуються ними, рак надниркових залоз, ацинозну клітинну карциному, неврому слухового нерва, акральну лентигозну меланому, акроспірому, гострий еозинофільний лейкоз, гострий еритроїдний лейкоз, гострий лімфобластний лейкоз, гострий мегакаріобластний лейкоз, гострий моноцитарний лейкоз, гострий промієлолейкоз, аденокарциному, аденокістозну карциному, аденому, аденоматозну одонтогенну пухлину, аденосквамозну карциному, новоутворення в жировій тканині, карциному кори надниркових залоз, лейкоз/лімфому Т-клітин дорослих, агресивний лейкоз НК-клітин, лімфому, яка пов'язана зі СНІДом, альвеолярну рабдіоміосаркому, альвеолярну м'яку саркому, амелобластичну

фіброму, анапластичну великоклітинну лімфому, анапластичний рак щитоподібної залози, ангіоімунобластомну Т-клітинну лімфому, ангіоміоліпому, ангіосаркому, астроцитому, атипovu тератоїдно-рабдоїдну пухлину, хронічний В-клітинний лімфолейкоз, В-клітинний пролімфоцитарний лейкоз, В-клітинну лімфому, базально-клітинну карциному, рак жовчних шляхів, рак сечового міхура, бластоми, рак кістки, пухлину Бреннера, пухлину Брауна, лімфому Беркїтта, рак молочної залози, рак мозку, карциному, карциному *in situ*, карциносаркому, пухлину хряща, цементому, мієлоїдну саркому, хондрому, хоріокарциному, папілому хороїдального сплетіння, світлоклітинний рак нирки, краніофарингіому, шкірну Т-клітинну лімфому, рак шийки матки, колоректальний рак, хворобу Дегоса, десмопластичну дрібнокруглоклітинну пухлину, дифузну великоклітинну В-клітинну лімфому, дизембріопластичну нейроепітеліальну пухлину, дисгерміному, ембріональний рак, новоутворення ендокринних залоз, пухлину ендодермального синуса, Т-клітинну лімфому, яка пов'язана з ентеропатією, рак стравоходу, включений плід, фіброму, фібросаркому, фолікулярну лімфому, фолікулярний рак щитоподібної залози, гангліоневрому, рак дванадцятипалої кишки, пухлину статевих клітин, гестаційну хоріокарциному, гігантоклітинну фібробластоми, гігантоклітинну пухлину клітин кістки, гліальну пухлину, мультиформну гліобластоми, гліому, гліоматоз головного мозку, гліомагоми, гонадобластоми, гранулезоклітинну пухлину, гіандробластоми, рак жовчного міхура, рак шлунка, лейкоз ворсистих клітин, гемангіобластоми, рак голови та шиї, гемангіоперицитому, гематологічні злоякісні новоутворення, гепатобластоми, Т-клітинну лімфому печінки та селезінки, лімфому Ходжкіна, неходжкінську лімфому, інвазивну опосередкову карциному, рак кишечника, рак нирки, рак гортані, злоякісне лентіго, смертельну серединну карциному, лейкоз, пухлину клітин Лейдїга, ліпосаркому, рак легені, лімфангіому, лімфангіосаркому, лімфоепітеліому, лімфому, гострий лімфолейкоз, гострий мієлобластний лейкоз, хронічний лімфоцитарний лейкоз, рак печінки, дрібноклітинний рак легені, недрібноклітинний рак легені, лімфому MALT-типу, злоякісну фіброзну гістіоцитому, злоякісну периферичну пухлину нервових оболонок, злоякісну тритон-пухлину, лімфому мантийних клітин, лімфому з В-клітин маргінальної зони, лейкоз тучних клітин, медіастинальну пухлину статевих клітин, медулярний рак молочної залози, медулярний рак щитоподібної залози, медулобластоми, меланому, менінгіому, рак клітин Меркеля, мезотеліому, метастатичну уротеліальну карциному, змішану пухлину Мюлера, колоїдну пухлину, множинну мієлому, новоутворення в м'язовій тканині, грибоподібний мікоз, міксоїдну ліпосаркому, міксому, міксосаркому, карциному носоглотки, невриноми, нейробластоми, нейрофіброми, невриноми, нодулярну меланому, рак ока, олігоастроцитому, олігодендрогліому, онкоцитому, менінгіому оболонки зорового нерва, пухлину очного нерва, рак порожнини рота, остеосаркому, рак яєчників, пухлину Панкоста, папілярний рак щитоподібної залози, парагангліому, пінеалобластоми, пінеоцитому, пітуїцитому, аденоми гіпофіза, пухлину гіпофіза, плазмочитому, поліембріому, лімфому попередників Т-лімфобластів, первинну лімфому центральної нервової системи, лімфому порожнин тіла, первинний перитонеальний рак, рак передміхурової залози, рак підшлункової залози, рак глотки, псевдоміксому очеревини, рак нирки, нирковий медулярний рак, ретинобластоми, рабдоміому, рабдоміосаркому, перетворення Рїхтера, рак прямої кишки, саркому, шваноматоз, семіному, пухлину клітин Сертолі, пухлину строми статевого тяжа яєчників, рак з перснеподібних клітин, рак шкіри, сині дрібнокруглоклітинні пухлини, дрібноклітинний рак, саркому м'яких тканин, соматостатиному, епітеліому мошонки, пухлину спини, лімфому маргінальної зони селезінки, плоскоклітинну карциному, синовіальну саркому, хворобу Сезарї, дрібноклітинний рак кишечника, плоскоклітинний рак, рак шлунка, Т-клітинну лімфому, рак яєчка, текому, рак щитоподібної залози, карциному перехідних клітин, рак горла, рак сечового протоку, сечостатевий рак, уротеліальну карциному, увеальну меланому, рак матки, бородавчастий рак, гліому зорового шляху, рак вульви, вагінальний рак, макроглобулінемію Вальденстрема, пухлину Уортина та пухлину Вільмса. У деяких варіантах реалізації винаходу рак може являти собою аденокарциному, лейкоз/лімфому Т-клітин дорослих, рак сечового міхура, бластоми, рак кістки, рак молочної залози, рак мозку, карциному, мієлоїдну саркому, рак шийки матки, колоректальний рак, рак стравоходу, рак дванадцятипалої кишки, мультиформну гліобластоми, гліому, рак жовчного міхура, рак шлунка, рак голови та шиї, лімфому Ходжкіна, неходжкінську лімфому, рак кишечника, рак нирки, рак гортані, лейкоз, рак легені, лімфому, рак печінки, дрібноклітинний рак легені, недрібноклітинний рак легені, мезотеліому, множинну мієлому, гострий мієлоїдний лейкоз (ГМЛ), дифузну великоклітинну В-клітинну лімфому (ДВККЛ), рак ока, пухлину оптичного нерва, рак порожнини рота, рак яєчника, пухлину гіпофіза, первинну лімфому центральної нервової системи, рак передміхурової залози, рак підшлункової залози, рак глотки, рак нирки, рак прямої кишки, саркому, рак шкіри, пухлину спини, дрібноклітинний рак

кишечника, рак шлунка, Т-клітинну лімфому, рак яєчка, рак щитоподібної залози, рак горла, сечостатевого раку, уротеліальну карциному, рак матки, вагінальний рак або пухлину Вільмса.

У деяких варіантах реалізації даного винаходу зазначений рак являє собою рак кровотворної системи (гематологічний рак).

5 У деяких варіантах реалізації винаходу зазначений рак являє собою множинну мієлому, гострий мієлоїдний лейкоз (ГМЛ) або дифузну великоклітинну В-клітинну лімфому (ДВККЛ).

Захворювання, які можна лікувати із застосуванням сполуки 1, також включають МґС-залежні види раку, причому рак пов'язаний з щонайменше однією експресією РНК тус або експресією білка МґС. Пацієнта для такого лікування можна ідентифікувати за допомогою визначення експресії РНК тус або експресії білка МґС в раковій тканині або клітинах.

10 Захворювання, які можна лікувати за допомогою сполуки 1, також включають незлоякісні проліферативні розлади. Приклади проліферативних розладів, які можна лікувати, включають, але не обмежуються ними: доброякісні пухлини м'яких тканин, пухлини кістки, мозку та пухлини хребта, пухлини повіки й орбітальні пухлини, гранульому, ліпому, менінгіоми, множинну ендокринну неоплазію, носові поліпи, пухлини гіпофіза, пролактиному, доброякісну внутрішньочерепну гіпертензію, себорейний кератоз, поліпи шлунка, вузловий зоб, кістозні новоутворення підшлункової залози, гемангіоми, вузлики на голосових зв'язках, поліпи та кісти, хворобу Кастлемена, хронічну пилонідальну хворобу, дерматофіброму, волосяну кісту, піогенну гранульому та синдром юнацького поліпозу.

20 Захворювання та стани, які можна лікувати за допомогою сполуки 1, також включають хронічні аутоімунні та запальні стани. Приклади аутоімунних і запальних станів, які можна лікувати, включають гостре, надгостре або хронічне відторгнення трансплантованих органів, гостру подагру, гострі запальні реакції (такі як гострий респіраторний дистрес-синдром й ішемію/реперфузійне пошкодження), хворобу Адісона, агамаглобулінемію, алергічний риніт, алергію, алопецію, хворобу Альцгеймера, апендицит, атеросклероз, астму, остеоартрит, ювенільний артрит, псоріатичний артрит, ревматоїдний артрит, атопічний дерматит, аутоімунну алопецію, аутоімунні гемолітичні та тромбоцитопенічні стани, аутоімунний гіпогітуїтаризм, аутоімунне полігландулярне захворювання, хворобу Бехчета, бульозні захворювання шкіри, холецистит, хронічну ідіопатичну тромбоцитопенічну пурпуру, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), цироз печінки, дегенеративне захворювання суглобів, депресію, дерматит, дерматоміозит, екзему, ентерит, енцефаліт, гастритний гломерулонефрит, гігантоклітинний артеріїт, синдром Гудпасчера, синдром Гійєна-Барре, гінгівіт, хворобу Грейвса, тиреоїдит Хашимото, гепатит, гіпофізит, запальне захворювання кишечника (хвороба Крона та неспецифічний виразковий коліт), запальне захворювання таза, синдром подразненого кишечника, хвороба Кавасакі, ЛПС-індукований ендотоксичний шок, менінгіт, розсіяний склероз, міокардит, міастенію, грибоподібний мікоз, міозит, нефрит, остеомієліт, панкреатит, хворобу Паркінсона, перикардит, перніціозну анемію, пневмонію, первинний біліарний склерозуючий холангіт, вузликовий поліартерит, псоріаз, ретиніт, склерит, склераденіт, склеродермію, синусит, хворобу Шегрена, сепсис, септичний шок, сонячний опік, системний червоний вовчак, відторгнення тканини трансплантата, тиреоїдит, цукровий діабет I типу, синдром Такаясу, уретрит, увеїт, васкуліт, васкуліт, що включає гігантоклітинний артеріїт, васкуліт з ураженням органів, такий як гломерулонефрит, вітіліго, гранулематоз Вальденстрема та макроглобулінемію Вегенера.

45 Захворювання та стани, які можна лікувати за допомогою сполуки 1, також включають захворювання та стани, які втягують запальні реакції до інфекцій з бактеріями, вірусами, грибами, паразитами або їх токсинами, такі як сепсис, септичний синдром, септичний шок, ендотоксикоз, синдром системної запальної відповіді (ССЗВ), синдром мультиорганної дисфункції, синдром токсичного шоку, гостре пошкодження легень, РДСД (синдром розладу дихання у дорослих), гостру ниркову недостатність, блискавичний гепатит, опіки, гострий панкреатит, післяопераційні синдроми, саркоїдоз, реакції Геркесгеймера, енцефаліт, мієліт, менінгіт, малярія, ССЗВ, що пов'язані з вірусними інфекціями, такими як грип, оперізуючий лишай, простий герпес і коронавірус.

Захворювання, які можна лікувати за допомогою сполуки 1, включають вірусні інфекції. Приклади вірусних інфекцій, які можуть бути вилікувані, включають вірус Епштейна-Барр, вірус гепатиту В, вірус гепатиту С, вірус герпесу, вірус імунодефіциту людини, вірус папіломи людини, аденовірус, поксвірус й інші ДНК віруси на основі епісом. Тому сполуку 1 можна застосовувати для лікування захворювань та станів, таких як інфекції та реактивації простого герпесу, герпесу губ, інфекції та реактивації оперізувального герпесу, вітряна віспа, оперізувальний лишай, вірус папіломи людини, неоплазія шийки матки, аденовірусні інфекції, в тому числі гостре респіраторне захворювання та поксвірусні інфекції, такі як коров'яча віспа, натуральна віспа та

вірус африканської лихоманки свиней. У деяких варіантах реалізації даного винаходу сполуку 1 можна застосовувати для лікування вірусних інфекцій папіломи людини шкіри або епітелію шийки матки.

Захворювання та стани, які можна лікувати за допомогою сполуки 1, також включають стани, які пов'язані з ішемічно-реперфузійним пошкодженням. Приклади подібних станів включають, але не обмежуються ними, стани, такі як інфаркт міокарда, цереброваскулярну ішемію (інсульт), гострі коронарні синдроми, ниркове реперфузійне пошкодження, трансплантацію органів, шунтування коронарної артерії, процедури в умовах штучного кровообігу й емболію легенів, нирок, печінки, шлунково-кишкового тракту або периферичних кінцівок.

Сполука 1 також застосовується для лікування розладів ліпідного обміну шляхом регулювання АРО-А1, таких як гіперхолестеринемія, атеросклероз і хвороба Альцгеймера.

Сполука 1 також корисна для лікування фіброзних станів, таких як ідіопатичний легеневий фіброз, фіброз нирок, післяопераційна стриктура, келоїдне утворення, склеродермія та фіброз серця.

Сполуку 1 також можна застосовувати для лікування офтальмологічних ознак, таких як сухість очей.

Сполуку 1 також можна застосовувати для лікування захворювань серця, таких як серцева недостатність.

При застосуванні у даному документі, термін "приведення в контакт" відповідає об'єднанню зазначених функціональних груп в in vitro системі або in vivo системі. Наприклад, "приведення в контакт" білка BET зі сполукою 1 (наприклад, твердою формою сполуки 1, такою як тверда кристалічна форма) включає введення сполуки 1 індивідууму або пацієнту, такому як людина, що має білок BET, а також, наприклад, введення твердої форми сполуки згідно з даним винаходом в зразок, який містить клітинний або очищений препарат, що містить білок BET.

При застосуванні у даному документі термін "індивідуум" або "пацієнт", які застосовуються взаємозамінно, відповідають будь-якій тварині, в тому числі ссавцям, переважно миші, пацюку, іншим гризунам, кроликам, собакам, кішкам, свині, великій рогатій худобі, вівці, коням або приматам і найбільше переважно людям.

При застосуванні у даному документі вираз "терапевтично ефективна кількість" відповідає кількості активної сполуки або лікарського засобу, що викликає біологічну або медичну відповідь, яка виявляється в тканині, системі, тварині, в індивідуума або людини дослідником, ветеринаром, лікарем або іншим лікарем.

При застосуванні у даному документі термін "лікувати" або "лікування" відповідає інгібуванню захворювання; наприклад, інгібуванню захворювання, стану або розладу в індивідуума, який відчуває або демонструє патологію або симптоматику захворювання, стану або розладу (тобто, пригнічуючи подальший розвиток патології та/або симптоматики); і зменшенню інтенсивності захворювання; наприклад, зменшенню інтенсивності захворювання, стану або розладу в індивідуума, який відчуває або демонструє патологію або симптоматику захворювання, стану або розладу (тобто, купірування патології та/або симптоматики), таке як зменшення тяжкості захворювання.

При застосуванні у даному документі термін "запобігати" або "запобігання" відповідає запобіганню захворювання; наприклад, запобіганню захворювання, стану або розладу в індивідуума, який може бути схильний до захворювання, стану або розладу, але ще не відчуває або не демонструє патологію або симптоматику захворювання.

Комбіновані способи лікування

Сполуку 1 можна застосовувати в комбінованих способах лікування, при цьому сполуку 1 вводять у поєднанні з іншими методами лікування, такими як введення одного або більше додаткових терапевтичних агентів. Додаткові терапевтичні агенти, зазвичай, являють собою такі, що зазвичай застосовуються для лікування конкретного стану, який підлягає лікуванню. Додаткові терапевтичні агенти можуть містити, наприклад, хіміотерапевтичні засоби, протизапальні засоби, стероїди, імунодепресанти, а також інгібітори Bcr-Abl, Flt-3, RAF, FAK і JAK-кінази для лікування захворювань, що пов'язані з білками BET, розладів або станів. Один або більше додаткових фармацевтичних агентів можна вводити пацієнту одночасно або послідовно.

У деяких варіантах реалізації винаходу сполуку 1 можна застосовувати в комбінації з терапевтичним агентом, який націлений на епігенетичний регулятор. Приклади епігенетичних регуляторів включають гістонові лізинметилтрансферази, гістонові аргінінметилтрансферази, гістонові деметилази, гістонові деацетилази, гістонові ацетилази і метилтрансферази ДНК. Інгібітори гістонових деацетилаз включають, наприклад, воріностат.

Для лікування раку й інших проліферативних захворювань сполуку 1 можна застосовувати в комбінації з хіміотерапевтичними засобами або іншими антипроліферативними засобами. Сполуку 1 також можна застосовувати в комбінації з лікарською терапією, такою як хірургічна операція або променева терапія, наприклад, гамма-випромінювання, радіотерапія пучком нейтронів, радіотерапія пучком електронів, протонна терапія, брахітерапія та системні радіоактивні ізотопи. Приклади підходящих хіміотерапевтичних засобів включають будь-які з: абареліксу, альдеслейкіну, алемтузумабу, алітретіноїну, алопуринолу, алтретаміну, анастрозолу, триоксиду миш'яка, аспарагінази, азацитидину, бевацизумабу, бексаротену, блеоміцину, бортезомбі, бортезомібу, бусульфану внутрішньовенно, бусульфану орально, калустерону, капецитабіну, карбоплатину, кармустину, цетуксимабу, хлорамбуцилу, цисплатину, кладрибину, клофарабину, циклофосфаміду, цитарабіну, дакарбазину, дактиноміцину, дальтепарину натрію, дазатинібу, даунорубіцину, децитабіну, денілейкіну, денілейкіну дифлітоксу, дексразоксану, доцетакселу, доксорубіцину, дромостанолону пропіонату, екулізумабу, епірубіцину, ерлотинібу, естрамустину, етопозиду фосфату, етопозиду, ексеместану, філграстиму, флоксуридину, флударабіну, фторурацилу, фулвестранту, гефітінібу, гемцитабіну, гемтузумабу озогаміцину, гoserеліну ацетату, гістреліну ацетату, ібритумомабу тіуксетану, ідарубіцину, іфосфаміду, іматинібу мезилату, інтерферону альфа 2a, іринотекану, лапатинібу дитозилату, леналідоміду, летрозолу, лейковорину, леупроліду ацетату, левамізолу, ломустину, мехлоретаміну, мегестролу ацетату, мелфалану, меркаптопурину, метотрексату, метоксалену, мітоміцину C, мітотану, мітоксантрону, нандролону фенпропіонату, неларабіну, нофетумомабу, оксаліплатину, паклітакселу, памідронату, панітумумабу, пегаспаргази, пегфілграстиму, пеметрекседу динатрію, пентостатину, піпоброману, плікаміцину, прокарбазину, хінакрину, расбурикази, ритуксимабу, руксолітинібу, сорафенібу, стрептозоцину, сунітинібу, сунітинібу малеату, тамоксифену, темозоломід, теніпозиду, тестолактону, талідоміду, тіогуаніну, тіотепу, топотекану, тореміфену, тозитумомабу, трастузумабу, третиноїну, урамустину, валрубіцину, вінбластину, вінкрістину, вінорелбіну, вориностату та золедронату.

Для лікування раку й інших проліферативних захворювань сполуку 1 можна застосовувати в комбінації з руксолітинібом.

Сполуку 1 можна застосовувати в комбінації з одним або більше інгібіторами контрольних точок імунної відповіді. Приклади інгібіторів контрольних точок імунної відповіді включають інгібітори молекул контрольних точок імунної відповіді, такі як CD27, CD28, CD40, CD122, CD96, CD73, CD47, OX40, GITR, CSF1R, JAK, PI3K дельта, PI3K гамма, TAM, аргіназу, CD137 (також відомий як 4-1BB), ICOS, A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3, TIM3, VISTA, PD-1, PD-L1 і PD-L2. У деяких варіантах реалізації даного винаходу зазначена молекула контрольних точок імунної відповіді являє собою стимулюючу молекулу контрольних точок імунної відповіді, що вибрана з CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40, GITR і CD137. У деяких варіантах реалізації даного винаходу зазначена молекула контрольних точок імунної відповіді являє собою інгібіруючу молекулу контрольних точок імунної відповіді, що вибрана з A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3 і VISTA. У деяких варіантах реалізації даного винаходу сполуки згідно з даним винаходом можна застосовувати в комбінації з одним або більше агентами, що вибрані з інгібіторів KIR, інгібіторів TIGIT, інгібіторів LAIR1, інгібіторів CD 160, інгібіторів 2B4 й інгібіторів бета TGFR.

У деяких варіантах реалізації даного винаходу інгібітор молекули контрольної точки імунної відповіді являє собою анти-PD1 антитіло, анти-PD-L1 антитіло або анти-CTLA-4 антитіло.

У деяких варіантах реалізації даного винаходу зазначений інгібітор молекули контрольної точки імунної відповіді являє собою інгібітор PD-1, наприклад, моноклональне анти-PD-1 антитіло. У деяких варіантах реалізації даного винаходу зазначене моноклональне анти-PD-1 антитіло являє собою ніволумаб, пембролізумаб (також відомий як MK-3475), підилізумаб, SHR-1210, PDR001 або AMP-224. У деяких варіантах реалізації даного винаходу зазначене моноклональне анти-PD-1 антитіло являє собою ніволумаб або пембролізумаб. У деяких варіантах реалізації даного винаходу зазначене анти-PD1 антитіло являє собою пембролізумаб.

У деяких варіантах реалізації даного винаходу зазначений інгібітор молекули контрольної точки імунної відповіді являє собою інгібітор PD-L1, наприклад, моноклональне анти-PD-L1 антитіло. У деяких варіантах реалізації даного винаходу зазначене моноклональне анти-PD-L1 антитіло являє собою BMS-935559, MEDI4736, MPDL3280A (також відомий як RG7446) або MSB0010718C. У деяких варіантах реалізації даного винаходу зазначене моноклональне анти-PD-L1 антитіло являє собою MPDL3280A або MEDI4736.

У деяких варіантах реалізації даного винаходу зазначений інгібітор молекули контрольної точки імунної відповіді являє собою інгібітор CTLA-4, наприклад, анти-CTLA-4 антитіло. У деяких варіантах реалізації даного винаходу зазначене анти-CTLA-4 антитіло являє собою іпілімумаб.

5 У деяких варіантах реалізації даного винаходу зазначений інгібітор молекули контрольної точки імунної відповіді являє собою інгібітор LAG3, наприклад, анти-LAG3 антитіло. У деяких варіантах реалізації даного винаходу зазначене моноклональне анти-LAG3 антитіло являє собою BMS-986016 або LAG525.

10 У деяких варіантах реалізації даного винаходу зазначений інгібітор молекули контрольної точки імунної відповіді являє собою інгібітор GITR, наприклад, анти-GITR антитіло. У деяких варіантах реалізації даного винаходу зазначене анти-GITR антитіло являє собою TRX518 або MK-4166.

15 У деяких варіантах реалізації даного винаходу зазначений інгібітор молекули контрольної точки імунної відповіді являє собою інгібітор OX40, наприклад, анти-OX40 антитіло або білок злиття OX40L. У деяких варіантах реалізації даного винаходу зазначене анти-OX40 антитіло являє собою MEDI0562. У деяких варіантах реалізації даного винаходу зазначений білок злиття OX40L являє собою MEDI6383.

20 Сполуку 1 можна застосовувати в комбінації з одним або більше агентами для лікування таких захворювань як рак. У деяких варіантах реалізації даного винаходу зазначений агент являє собою алкілюючий агент, інгібітор протеасоми, кортикостероїд або імуномодулюючий агент. Приклади алкілюючого агента включають циклофосфамід (CY), мелфалан (MEL) і бендамустин. У деяких варіантах реалізації даного винаходу зазначений інгібітор протеасоми являє собою карфілзоміб. У деяких варіантах реалізації даного винаходу зазначений кортикостероїд являє собою дексаметазон (DEX). У деяких варіантах реалізації даного винаходу зазначений імуномодулюючий агент являє собою леналідомід (LEN) або помалідомід (POM).

25 Для лікування аутоімунних або запальних станів сполуку 1 можна вводити в комбінації з кортикостероїдам, таким як триамцінолон, дексаметазон, флуоцинолон, кортизон, преднізолон або флуметолон.

30 Для лікування аутоімунних або запальних станів сполуку 1 можна вводити в комбінації з імунодепресантом, таким як флуоцинолон ацетонід (Retisert®), римексолон (AL-2178, Vexol, Alcon) або циклоспорин (Restasis®).

35 Для лікування аутоімунних або запальних станів сполуку 1 можна вводити в комбінації з одним або більше додатковими засобами, що вибрані з Dehydrex™ (Holies Labs), Civamide (Opko), гіалуронату натрію (Vismed, Lantibio/TRB Chemedica), циклоспорину (ST-603, Sirion Therapeutics), ARG101(T) (тестостерон, Argentis), AGR1012 (P) (Argentis), екабету натрію (Senju-Ista), гефарнату (Santen), 15-(s)-гідроксиейкозатетраєнової кислоти (15(S)-HETE), цевімеліну, доксицикліну (ALTY-0501, Alacrity), міноцикліну, iDestrin™ (NP50301, Nascent Pharmaceuticals), циклоспорину A (Nova22007, Novagali), окситетрацикліну (Duramycin, MOLI901, Lantibio), CF101 (2S,3S,4R,5R)-3,4-дигідроксі-5-[6-[(3-йодофеніл)метиламінопурин-9-іл]-N-метил-оксолан-2-карбаміду, Can-Fite Biopharma), воклоспорину (LX212 або LX214, Lux Biosciences), ARG103 (Agentis), RX-10045 (синтетичний аналог резолвіну, Resolvix), DYN15 (Dyanmis Therapeutics), ривоглітазону (DE011, Daiichi Sanko), TB4 (RegeneRx), OPH-01 (Opthalmis Monaco), PCS 101 (Pericor Science), REV 1-31 (Evolutec), Lacritin (Senju), ребамініду (Otsuka-Novartis), OT-551 (Othera), PAI-2 (University of Pennsylvania and Temple University), пілокарпіну, такролімусу, пімекролімусу (AMS981, Novartis), лотепреднолу етабонату, ритуксимабу, диквафосолу тетранатрію (INS365, Inspire), KLS-0611 (Kissei Pharmaceuticals), дегідроепіандростерону, анакіри, ефалізумабу, мікофеноляту натрію, етанерцепту (Embrel®), гідроксихлорохіну, NGX267 (TorreyPines Therapeutics) або талідоміду.

50 У деяких варіантах реалізації даного винаходу сполуку 1 можна вводити в комбінації з одним або більше агентами, що вибрані з антибіотичних, протівірусних, протигрибкових, знеболюючих, протизапальних агентів, у тому числі стероїдних і нестероїдних протизапальних агентів і протиалергічних агентів. Приклади підходящих лікарських засобів включають аміноглікозиди, такі як амікацин, гентаміцин, тобраміцин, стрептоміцин, нетилміцин і канаміцин; фторхінолони, такі як ципрофлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, тровафлоксацин, ломефлоксацин, левофлоксацин й еноксацин; нафтиридин; сульфонаміди; поліміксин; хлорамфенікол; неоміцин; парамоміцин; колістиметат; бацитрацин; ванкоміцин; тетрацикліни; рифампін і його похідні ("рифампіни"); циклосерин; бета-лактами; цефалоспорины; амфотерицини; флуконазол; флуцитозин; натаміцин; міконазол; кетоконазол; кортикостероїди; диклофенак; флурбіпрофен; кеторолак; супрофен; хромолін; лодоксамід; левокабастин; 60 нафазолін; антазолін; фенірамін; або антибіотик групи азалідів.

Інші приклади засобів, з одним або більше з яких також можна комбінувати запропоновану сполуку, включають: лікування у випадку хвороби Альцгеймера, таке як донепезил і ривастигмін; лікування у випадку хвороби Паркінсона, таке як L-DOPA/карбідopa, ентакапон, ропінірол, праміпексол, бромкриптин, перголід, тригексифенідил й амантадин; засіб для лікування розсіяного склерозу (РС), такий як бета-інтерферон (наприклад, Avonex® і Rebif®), ацетат глатирамеру та мітоксантрон; лікування у випадку астми, таке як албутерол і монтелукаст; засіб для лікування шизофренії, такий як зипрекса, риспердал, сероквель та галоперидол; протизапальний засіб, такий як кортикостероїд, такий як дексаметазон або преднізолон, ФНП-блокатор, IL-1 RA, азатіоприн, циклофосфамід і сульфасалазин; імуномодуючий засіб, у тому числі імунодепресанти, такі як циклоспорин, такролімус, рапаміцин, мікофенолату мофетил, інтерферон, кортикостероїд, циклофосфамід, азатіоприн і сульфасалазин; нейротрофічний фактор, такий як інгібітор ацетилхолінестерази, інгібітор МАО, інтерферон, протисудомний засіб, блокатор іонного каналу, рилузол або засіб проти хвороби Паркінсона; засіб для лікування серцево-судинних захворювань, такий як бета-блокатор, інгібітор АСЕ, діуретик, нітрат, блокатор кальцієвих каналів або статин; засіб для лікування захворювань печінки, такий як кортикостероїд, холестирамін, інтерферон й антивірусний засіб; засіб для лікування розладів крові, такий як кортикостероїд, протилейкемічний засіб або фактор росту; або засіб для лікування імунологічних недостатностей, таких як гамма-глобулін.

У деяких варіантах реалізації даного винаходу сполуку 1 вводять в комбінації з інгібітором JAK-кінази (наприклад, руксолітинібу, тофацитинібу, барицитинібу, CYT387, GLPG0634, лестауртинібу, пакритинібу, TG101348 або селективного інгібітора JAK-кінази), інгібіторів Pim-кінази (включаючи інгібітори одного або більше з PIM1, PIM2 і PIM3), інгібіторів P13-кінази, в тому числі P13K-дельта селективних інгібіторів й інгібіторів P13K широкого спектра дії), інгібіторів MEK, інгібіторів цикліназалежної кінази, інгібіторів b-RAF, інгібіторів mTOR, інгібіторів протеосом (наприклад, бортезоміб, карфілзоміб), HDAC-інгібіторів (наприклад, панобіностату, вориностату), інгібіторів ДНК-метилтрансферази, дексаметазону, мелфалану й імуномодуляторів (таких, як ленолідомід і помалідомід).

Склад, лікарські форми та введення

При застосуванні як фармацевтичні засоби сполуку 1 (наприклад, тверду форму сполуки 1, таку як кристалічна тверда форма) можна вводити у формі фармацевтичних композицій. Ці композиції можна одержувати способом, що добре відомий у фармацевтичній галузі техніки, і можна вводити різними шляхами, в залежності від того, чи є необхідне лікування місцевим або системним, і від площі, яка підлягає обробці.

Введення може бути зовнішнім (у тому числі трансдермальним, епідермальним, офтальмологічним і на слизові оболонки, включаючи інтраназальну, вагінальну та ректальну доставку), інгаляційним (наприклад, за допомогою вдихання або вдування порошків або аерозолів, у тому числі за допомогою розпилювача; внутрішньотрахеальним або інтраназальним), пероральним або парентеральним. Парентеральне введення включає внутрішньовенне, внутрішньоартеріальне, підшкірне, внутрішньоочеревинне, внутрішньом'язове або ін'єкцію, або інфузію; або внутрішньочерепне, наприклад, інтратекальне або інтравентрикулярне введення. Парентеральне введення можна проводити у формі одиначної болюсної дози, або можна здійснювати, наприклад, за допомогою безперервного перфузійного насоса. Фармацевтичні композиції та склади для місцевого введення можуть включати трансдермальні пластирі, мазі, лосьйони, креми, гелі, краплі, супозиторії, спреї, рідини і порошки. Звичайні фармацевтичні носії на водній, порошковій або масляній основах, загусники та тому подібне можуть бути необхідними або бажаними.

Даний винахід також включає фармацевтичні композиції, які містять, як активний інгредієнт, сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, в комбінації з одним або більше фармацевтично прийнятними носіями (допоміжними засобами). У деяких варіантах реалізації даного винаходу зазначена композиція є підходящою для зовнішнього застосування. При одержанні композицій згідно з даним винаходом активний інгредієнт зазвичай змішують з допоміжним засобом, розбавляють допоміжним засобом або заключають у подібний носій, у формі, наприклад, капсули, саше, у папір або інший контейнер. Коли наповнювач служить розчинником, він може бути у формі твердого, напівтвердого або рідкого матеріалу, який діє як наповнювач, носій або середовище для активного інгредієнта. Таким чином, композиції можуть бути у формі таблеток, пігулок, порошків, пастилок для розсмоктування, саше, облаток, еліксирів, суспензій, емульсій, розчинів, сиропів, аерозолів (у вигляді твердої речовини або в рідкому середовищі), мазей, що містять, наприклад, до 10 % за масою активної сполуки, м'яких і твердих желатинових капсул, супозиторіїв, стерильних розчинів для ін'єкцій та стерильних упакованих порошків.

При одержанні композиції сполуку 1 можна подрібнювати для забезпечення відповідного розміру частинок перед об'єднанням з іншими інгредієнтами. Якщо сполука 1 є по суті нерозчинною, вона може бути подрібнена до розміру частинок менше ніж 200 меш. Якщо сполука 1 є по суті розчинною у воді, розмір частинок можна регулювати шляхом подрібнення

для забезпечення по суті рівномірного розподілу в композиції, наприклад, приблизно 40 меш. Сполуку 1 можна подрібнювати із застосуванням відомих процедур помелу, таких як вологий помел, з одержанням розміру частинок, які підходять для формування таблеток і для інших типів препаратів. Дрібнодисперсні (у формі наночастинок) склади сполуки 1 можуть бути одержані способами, що відомі у даній галузі техніки, наприклад, див. міжнародну заявку № WO 2002/000196.

Деякі приклади підходящих допоміжних засобів включають лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбіт, маніт, крохмаль, акацію аравійську, фосфат кальцію, альгінати, трагакант, желатин, силікат кальцію, мікрокристалічну целюлозу, полівінілпіролідон, целюлозу, воду, сироп і метилцелюлозу. Зазначені склади можуть додатково містити: змащувальні засоби, такі як тальк, стеарат магнію та мінеральну олію; змочуючі засоби; емульгуючі та суспензуючі засоби; консерванти, такі як метил- і пропілгідрокси-бензоати; підсолоджувачі й ароматизатори. Композиції згідно з даним винаходом можуть бути складені таким чином, щоб забезпечити швидке, тривале або уповільнене вивільнення активного інгредієнта після введення пацієнту із застосуванням процедур, що відомі у даній галузі техніки.

Композиції можуть бути складені у стандартній лікарській формі, що містить бажану кількість зазначеного активного інгредієнта. Термін "стандартні лікарські форми" відповідає фізично дискретним одиницям, що придатні як одиничне дозування для людини й інших ссавців, причому кожна стандартна лікарська форма містить заздалегідь визначену кількість активного матеріалу, яка розрахована на одержання бажаного терапевтичного ефекту, у поєднанні з підходящим фармацевтичним допоміжним засобом.

Активна сполука може бути ефективною в широкому діапазоні дозувань та її, зазвичай, вводять у фармацевтично ефективній кількості. Слід розуміти, однак, що кількість сполуки, яка фактично вводиться, зазвичай буде визначатися лікуючим лікарем відповідно до відповідних обставин, у тому числі станом, який підлягає лікуванню, вибраним способом введення, конкретною сполукою, що вводиться, віком, масою та реакцією індивідуального пацієнта, тяжкістю симптомів у пацієнта та тому подібним.

Для одержання твердих композицій, таких як таблетки, основний активний інгредієнт змішують з фармацевтичним допоміжним засобом з одержанням твердої композиції до надання їй лікарської форми, яка містить однорідну суміш сполуки, що описана у даному документі. При посиленні на зазначені композиції до надання їм лікарської форми як гомогенні, активний інгредієнт зазвичай розосереджений рівномірно за всією композицією таким чином, що композиція може бути легко розділена на однаково ефективні стандартні лікарські форми, такі як таблетки, пігулки і капсули. Зазначену тверду композицію до надання їй лікарської форми потім розділяють на стандартні лікарські форми описаного вище типу.

Таблетки або пігулки, що описані у даному документі, можуть бути покриті або складені іншим способом, для того, щоб забезпечити лікарську форму, яка забезпечує перевагу пролонгованої дії. Наприклад, таблетка або пігулка може містити внутрішній та зовнішній дозувальний компонент, причому останній має форму оболонки поверх першого. Два компонента можуть бути розділені ентросолюбільним шаром, який служить для того, щоб протистояти руйнуванню в шлунку та дозволити внутрішньому компоненту проходити в інтактному вигляді в дванадцятипалу кишку або затриматися при вивільненні. Для таких кишкових шарів або покриттів можна застосовувати множину матеріалів, такі матеріали включають ряд полімерних кислот і сумішей полімерних кислот з такими матеріалами, як шелак, цетиловий спирт й ацетат целюлози.

Рідкі форми, в яких сполука 1 і композиції, що описані у даному документі, можуть бути включені для введення перорально або за допомогою ін'єкції, включають водні розчини, відповідним чином ароматизовані сиропи, водні або масляні суспензії й ароматизовані емульсії з харчовими оліями, такими як бавовняна олія, кунжутна олія, кокосова олія або арахісова олія, а також еліксири і подібні фармацевтичні наповнювачі.

Композиції для інгаляції або інсуфляції включають розчини та суспензії у фармацевтично прийнятних водних або органічних розчинниках, або їх суміші, і порошки. Рідкі або тверді композиції можуть містити підходящі фармацевтично прийнятні допоміжні засоби, як описано вище. У деяких варіантах реалізації даного винаходу зазначені композиції вводять крізь ротовий або носовий дихальний шлях для місцевого або системного ефекту. Композиції можна розпорошувати із застосуванням інертних газів. Розпорошені розчини можна вдихати

безпосередньо із розпилювального пристрою або розпилюючий пристрій може бути приєднаний до тампона лицьової маски або дихального апарата з переміжним позитивним тиском. Композиції у вигляді розчину, суспензії або порошку можна вводити перорально або інтраназально з пристроїв, які доставляють композиції відповідним способом.

Композиції для місцевого застосування можуть містити один або більше звичайних носіїв. У деяких варіантах реалізації даного винаходу мазі можуть містити воду й один або більше гідрофобних носіїв, що вибрані з, наприклад, рідкого парафіну, простого алкілового ефіру поліоксіетилену, пропіленгліколю, білого вазеліну та тому подібного. Композиції носіїв кремів можуть бути на основі води в комбінації з гліцерином й одним або більше інших компонентів, наприклад, гліцеринмоностеаратом, ПЕГ-гліцеринмоностеаратом і цетилстеариловим спиртом. Гелі можуть бути складені із застосуванням ізопропілового спирта та води, відповідно, в комбінації з іншими компонентами, такими як, наприклад, гліцерин, гідроксіетилцелюлоза та тому подібне. Склади для зовнішнього застосування можна відповідним чином упаковувати в туби, наприклад, 100 г, до яких необов'язково прикладені інструкції для лікування окремого симптому, наприклад, псоріазу або іншого шкірного захворювання.

Кількість сполуки або композиції, що вводиться пацієнту, буде змінюватися в залежності від того, що вводять, від мети введення, такої як профілактика або лікування, стану пацієнта, способу введення та тому подібного. При терапевтичних застосуваннях зазначені композиції можна вводити пацієнту, який вже страждає від захворювання, в кількості, що достатня для лікування або щонайменше для того, щоб частково зупинити симптоми захворювання та його ускладнення. Ефективні дози будуть залежати від захворювання, стану, який лікують, а також від рішення лікуючого лікаря в залежності від таких факторів, як тяжкість захворювання, вік, маса, загальний стан пацієнта та тому подібне.

Композиції, які вводяться пацієнту, можуть бути у формі фармацевтичних композицій, що описані вище. Зазначені композиції можна стерилізувати за допомогою способів звичайної стерилізації або можна піддавати стерилізуючому фільтруванню. Водні розчини можна упаковувати для застосування "як є", або ліофілізованими, при цьому зазначений ліофілізований препарат перед введенням об'єднують зі стерильним водним носієм. рН препаратів зі сполукою зазвичай становить між 3 і 11, більше переважно від 5 до 9 і найбільше переважно від 7 до 8. Слід розуміти, що застосування деяких із вищеописаних допоміжних засобів, носіїв або стабілізаторів призведе до утворення фармацевтичних солей.

Терапевтичне дозування сполуки 1 може варіюватися в залежності, наприклад, від конкретного застосування, при якому здійснюють лікування, способу введення сполуки, здоров'я та стану пацієнта, і рішення лікуючого лікаря. Частка або концентрація сполуки згідно з даним винаходом у фармацевтичній композиції може варіюватися в залежності від цілого ряду факторів, у тому числі дозування, хімічних характеристик (наприклад, гідрофобності) і шляху введення. Дозування, ймовірно, залежить від таких змінних, як тип і ступінь прогресування захворювання або розладу, загального стану здоров'я конкретного пацієнта, відносної біологічної ефективності вибраної сполуки, складу допоміжного засобу та його шляху введення. Ефективні дози можуть бути екстрапольовані з кривих доза-відповідь, що одержані в *in vitro* тест-системах або тест-системах тваринних моделей.

Композиції, що описані у даному документі, можуть додатково містити один або більше додаткових фармацевтичних агентів, таких як хіміотерапевтичний засіб, стероїд, протизапальна сполука або імунодепресант, приклади яких наведені вище.

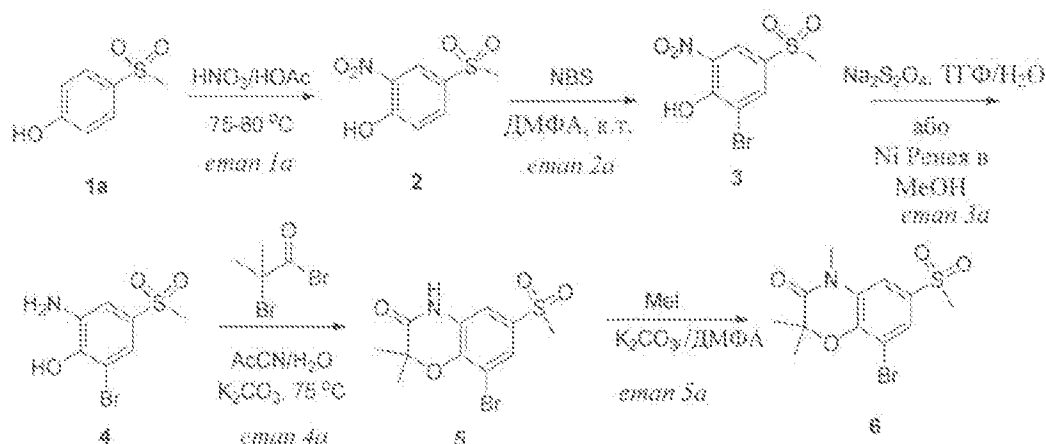
Винахід далі буде описаний більше детально за допомогою конкретних прикладів. Наступні приклади призначені для ілюстративних цілей та не призначені для обмеження винаходу будь-яким чином. Фахівець у даній галузі техніки легко визначить різні некритичні параметри, які можна змінювати або модифікувати з одержанням по суті тих самих результатів. Сполуки прикладів, як було виявлено, є інгібіторами одного або більше білків BET, як описано нижче.

ПРИКЛАДИ

Приклад 1. Синтез 2,2,4-триметил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-4-іл)-6-(метилсульфоніл)-2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-ону

Синтез проміжної сполуки 5 проводили відповідно до схеми 1.

Схема 1



Етап 1а. 4-(метилсульфоніл)-2-нітрофенол (сполука 2)

Азотну кислоту (69 %, 4,2 мл, 70 ммоль, 1,2 екв.) додавали протягом однієї хвилини до перемішаного розчину 4-(метилсульфоніл)фенолу (сполука 1а, 10 г, 58,1 ммоль) в оцтовій кислоті (HOAc, 91 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівали до 70 °С, коли спостерігалася екзотермія. Реакційну суміш перемішували при температурі 75-80 °С протягом 3 годин. Додавали азотну кислоту (69 %, 0,3 мл, 5,0 ммоль, 0,086 екв.) і суміш перемішували протягом ще однієї години. Реакційну суміш охолоджували до температури 15 °С і додавали воду (230 мл). Після перемішування протягом 30 хвилин одержані тверді речовини збирали фільтруванням, промивали водою (2 × 45 мл) і сушили у вакуумі при температурі 45 °С протягом 5 годин з одержанням неочищеного цільового продукту, 4-(метилсульфоніл)-2-нітрофенолу (сполука 2, 11,0 г). Потім зазначену неочищену сполуку 2 розчиняли в тетрагідрофурани (ТГФ, 110 мл) при температурі 55 °С і повільно додавали теплу воду (45 °С, 275 мл). Розчин поступово охолоджували до кімнатної температури і перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім проводили подальше охолодження до температури 9 °С і перемішували при температурі 9 °С протягом однієї години. Тверді речовини збирали фільтруванням і сушили у вакуумі при температурі 50 °С протягом ночі з одержанням 4-(метилсульфоніл)-2-нітрофенолу (сполука 2, 10,15 г, 12,6 г теоретич., вихід 80,6 %) у вигляді жовтого порошку. Сполука 2: РХМС обчислено для $C_7H_8NO_4S$ ($M+H$)⁺: 218,0, одержано: 218,1; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,20 (шир. s, Ш), 8,34 (d, J=2,4 Гц, Ш), 8,00 (dd, J=8,8 Гц, J=2,4 Гц, 1H), 7,30 (d, J=8,8 Гц, 1H), 3,22 (s, 3H) ppm.

Етап 2а. 2-бром-4-(метилсульфоніл)-6-нітрофенол (сполука 3)

N-бромсукцинімід (NBS, 680 г, 3,82 моль, 1,0 екв.) додавали при температурі 0 °С до розчину 4-(метилсульфоніл)-2-нітрофенолу (сполука 2, 825 г, 3,8 моль) в ДМФА (5,9 л). Охолоджуючу баню видаляли через 10 хвилин і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом двох годин. Коли РХМС показала завершення реакції, додавали воду (5,9 л) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом однієї години. Тверді речовини фільтрували, промивали водою (3 × 2,5 л) і сушили у вакуумі при температурі 45 °С протягом ночі з одержанням 2-бром-4-(метилсульфоніл)-6-нітрофенолу (сполука 3, 1085 г, 1131,1 г теоретич., вихід 95,9 %) у вигляді жовтого порошку, який використовували у подальшій реакції без додаткового очищення. Сполука 3: РХМС обчислено для $C_7H_6BrNO_5S$ ($M-H$)⁻: 293,9, одержано: 294,0; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,33 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,31 (d, J=2,0 Гц, 1H), 3,27 (s, 3H) ppm.

Етап 3а. 2-аміно-6-бром-4-(метилсульфоніл)фенол (сполука 4)

Бікарбонат натрію (NaHCO₃, 2,6 кг, 30,95 моль, 8,8 екв.) додавали порціями протягом однієї години до розчину 2-бром-4-(метилсульфоніл)-6-нітрофенолу (сполука 3, 1037 г, 3,5 моль) та гідросульфиту натрію (Na₂S₂O₄, технічна чистота 85 %, 3,15 кг, 15,4 моль, 4,4 екв.) в 1:1 суміші тетрагідрофурани (ТГФ, 10 л) та води (10 л). Одержану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Коли РХМС показала завершення реакції, зазначену реакційну суміш екстрагували етилацетатом (EtOAc, 2×10 л). Об'єднані органічні шари концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в етилацетаті (EtOAc, 13 л) та нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням. Фільтрат випаровували при зниженому тиску з одержанням неочищеного 2-аміно-6-бром-4-(метилсульфоніл)фенолу (сполука 4, 736,5 г, 931,4 г теоретич., вихід 79 %) у вигляді бежевого порошку, який використовували у подальшій реакції без подальшого очищення. Сполука 4: РХМС обчислено для $C_7H_8BrNO_3S$ ($M+H$)⁺: 265,9,

одержано: 266,1; ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,15 (d, $J=2,4$ Гц, Ш), 7,10 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,8 (шир. s, 2H), 3,4 (шир. s, 1H), 3,09 (s, 3H) ppm.

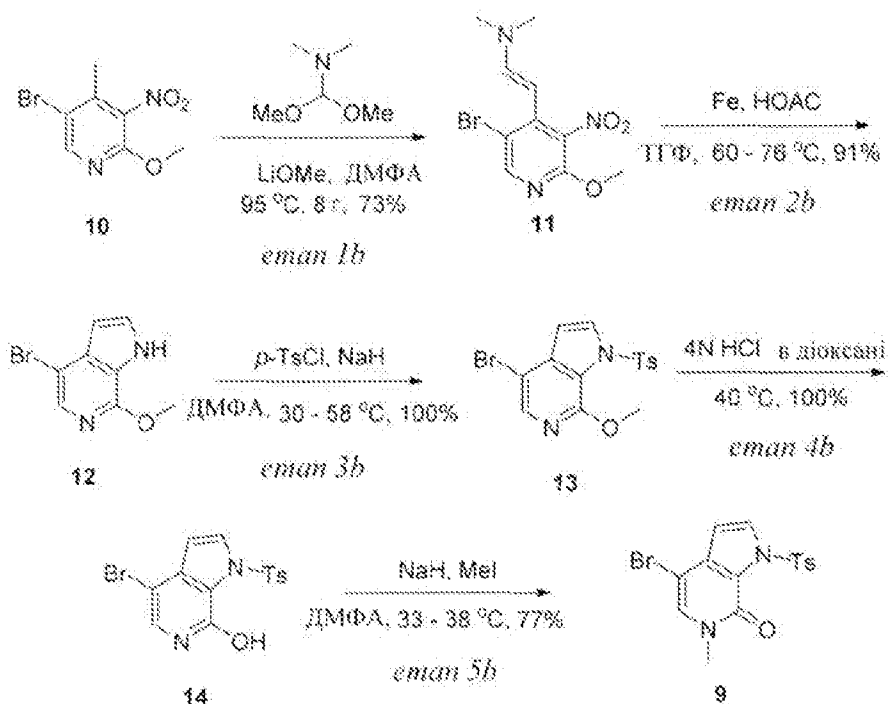
Етап 4а. 8-бром-2,2-диметил-6-(метилсульфоніл)-2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-он (сполука 5)

5 Розчин карбонату калію (K_2CO_3 , 842 г, 6,1 моль, 4,15 екв.) у воді (2,8 л) додавали до розчину 2-аміно-6-бром-4-(метилсульфоніл)фенолу (сполука 4, 391 г, 1,47 моль) в ацетонітрилі (8 л) при кімнатній температурі. Потім до зазначеної реакційної суміші протягом 20 хвилин при кімнатній температурі додавали 2-бром-2-метилпропаноїлбромід (466 мл, 864 г, 3,76 моль, 2,56 екв.) й одержану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Коли РХМС показала, що сформувалася відповідна проміжна сполука з відкритим кільцем, за3Начену реакційну суміш нагрівали до температури 75°C протягом 6 годин. Реакційну суміш концентрували при 3Ниженому тиску до половини об'єму. Додавали воду (4 л) та 1 н. водн. соляну кислоту (HCl , 2,24 л) і суміш перемішували протягом 15 хвилин. Тверді речовини збирали фільтруванням, промивали водою (1,2 л) та сушили у вакуумі при температурі 50°C протягом ночі з одержанням неочищеного цільового продукту (сполука 5, 404 г). За3Начений неочищений продукт потім розтирали з сумішшю 5:1 гептанів і МТВЕ (1,2 л) при кімнатній температурі протягом трьох годин. Тверду речовину збирали фільтрацією, промивали гептанами (1 л) та сушили у вакуумі з одержанням 8-бром-2,2-диметил-6-(метилсульфоніл)-2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-ону (сполука 5, 401 г, 491,3 г теоретич., вихід 81,6 %, чистота 98 %) у вигляді жовто-коричневих порошків. Сполука 5: РХМС обчислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{BrNO}_4\text{S}$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 334,0, одержано: 333,9; ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 7,74 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,38 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 3,22 (s, 3H), 1,46 (s, 6H) ppm.

Етап 5а. 8-бром-2,2,4-триметил-6-(метилсульфоніл)-2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-он (сполука 6)

25 Скляний реактор ємністю 200 л збирали з верхнім перемішуванням, термопарою, крапельною лійкою та впускним отвором для азоту, і реактор продували азотом. В за3Начений реактор завантажували ДМФА (30,0 л) і 8-бром-2,2-диметил-6-(метилсульфоніл)-2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-он (сполука 5, 3000 г, 8,98 моль) і суміш перемішували при температурі навколишнього середовища до тих пір, поки не був одержаний розчин. Потім в реактор завантажували карбонат калію (K_2CO_3 , 1371 г, 9,92 моль, 1,11 екв.) і метилйодид (MeI , 1536 г, 0,67 л, 10,83 моль, 1,21 екв.), підтримуючи при цьому внутрішню температуру приблизно 17°C . Одержану реакційну суміш перемішували протягом приблизно 4 годин, поки завершення реакції метилювання не було показане за допомогою ВЕРХ. Питну воду (60,0 л) завантажували в реактор, підтримуючи внутрішню температуру приблизно 19°C і за3Начену суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом приблизно 2,5 годин. Тверді речовини збирали фільтруванням і вологий осад промивали питною водою (30,0 л) та сушили на повітрі протягом приблизно 15,5 годин з подальшим сушінням у вакуумі при температурі приблизно 45°C з одержанням неочищеного 8-бром-2,2,4-триметил-6-(метилсульфоніл)-2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-ону (Сполука 6, 2834 г, 3127 г теоретич., вихід 90,6 %) у вигляді порошку від білуватого до жовтого кольору, який використовували у подальшій реакції без додаткового очищення. Сполука 6: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,83 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,59 (d, $J=1,9$ Hz, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,31 (d, $J=3,4$ Гц, 3H), 1,49 (s, 6H) ppm; ^{13}C ЯМР (101 МГц, 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.

45 Синтез проміжної сполуки 9 проводили відповідно до схеми 2.
Схема 2



Етап 1b. (Е)-2-(5-бром-2-метокси-3-ітропіридин-4-іл)-N,N-диметилетиленамін (сполука 11)

До розчину 5-бром-2-метокси-4-метил-3-нітропіридину (сполука 10, 508 г, 2,057 моль) в ДМФА (5,0 л) додавали метанолат літію (11,5 г, 0,303 моль, 0,147 екв.) в метанолі (300 мл). Реакційну суміш нагрівали до температури 90 °С і додавали 1,1-диметокси-N,N-диметилметанамін (2180 мл, 8,0 екв.) протягом 10 хвилин. Реакційну суміш перемішували при температурі 90-95 °С протягом ночі. Коли РХМС показав завершення реакції, за3Начену реакційну суміш охолоджували до температури 5 °С і крізь крапельну лійку додавали крижану воду (12,2 л). Суміш перемішували в охолоджуючій ванні протягом однієї години й осаджені тверді речовини збирали фільтруванням. Тверді речовини промивали крижаною водою (2 л), сушили при 3Ниженому тиску протягом двох годин, потім сушили у вакуумі при температурі 40 °С протягом ночі з одержанням неочищеного (Е)-2-(5-бром-2-метокси-3-нітропіридин-4-іл)-N,N-диметилетиленаміну (сполука 11, 506 г, 619,2 г теоретич., вихід 81,7 %) у вигляді червоної твердої речовини, яку використовували у подальшій реакції без додаткового очищення. Сполука 11: ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,22 (s, 1H), 7,03 (d, J=3,5 Гц, 1H), 4,79 (d, J=3,5 Гц, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,89 (s, 6H) ppm.

Етап 2b. 4-бром-7-метокси-1H-піроло[2,3-е] піридин (сполука 12)

Порошок заліза (Fe, 1085 г, 19,5 моль, 10 екв.) й оцтову кислоту (НОАс, 4380 мл, 4595 г, 76,5 моль, 39,3 екв.) послідовно додавали до розчину (Е)-2-(5-бром-2-метокси-3-нітропіридин-4-іл)-N,N-диметилетилену (сполука 11, 587 г, 1,95 моль) в тетрагідрофурані (ТГФ, 5,25 л). Реакційну суміш нагрівали до температури 40 °С, викликаючи повільну та стійку екзотермічну реакцію до температури 77 °С протягом однієї години. Після перемішування при температурі 75 °С протягом ще двох годин РХМС показала завершення реакції. Реакційну суміш охолоджували до температури 50 °С, розбавляли етилацетатом (EtOAc, 4 л) і перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Тверді речовини видаляли фільтруванням крізь целіт, який промивали етилацетатом (EtOAc, 6 л). Об'єднані фільтрати концентрували при 3Ниженому тиску. Залишок розчиняли в етилацетаті (EtOAc, 16 л) та розчин промивали розчином карбонату натрію (Na₂CO₃, 900 г) у воді (12 л) та насиченим сольовим розчином (2 л). Об'єднані водні шари екстрагували етилацетатом (EtOAc, 4 л). Об'єднані органічні шари випаровували при 3Ниженому тиску. Додавали гептани (4 л) та розчинники видаляли при 3Ниженому тиску з одержанням неочищеного 4-бром-7-метокси-1H-піроло[2,3-с]піридину (сполука 12, 450 г) кількісно у вигляді темної твердої речовини, яку використовували у подальшій реакції без подальшого очищення. Сполука 12: РХМС обчислено для C₈H₇BrN₂O (M+H)⁺: 227,0, одержано: 227,1; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,73 (s, 1H), 7,53 (d, J=3,0 Гц, 1H), 6,40 (d, J=3,0 Гц, 1H), 3,99 (s, 3H) ppm.

Етап 3b. 4-бром-7-метокси-1-тозил-1H-піроло[2,3-с]піридин (сполука 13)

60 %-ву дисперсію гідриду натрію в мінеральній олії (NaH, 120 г, 3 моля, 1,5 екв.) додавали порціями протягом 15 хвилин до розчину неочищеного 4-бром-7-метокси-1H-піроло[2,3-

с]піридину (сполука 12, 450 г, 1,95 моль) в ДМФА (4,5 л). Температура реакційної суміші досягала 38 °С. Реакційну суміш перемішували протягом 10 хвилин перед охолодженням до температури 20 °С. Однією порцією додавали п-толуолсульфонілхлорид (p-TsCl, 562 г, 2,95 моль, 1,5 екв.) і заЗначену суміш перемішували при кімнатній температурі протягом двох годин.

5 Коли РХМС показала завершення реакції, додали воду (9 л). Тверді речовини збирали фільтруванням, промивали водою (2,5 л), потім розчиняли в етилацетаті (EtOAc, 5 л). Розчин промивали водою (3 л). Водний шар зворотно екстрагували етилацетатом (EtOAc, 3 л.) Комбіновані органічні шари концентрували при ЗНиженому тиску з одержанням неочищеного 4-бром-7-метокси-1-тозил-1Н-піроло[2,3-с]піридину (сполука 13, 801 г) кількісно у вигляді темної

10 твердої речовини, яку використовували у подальшій реакції без подальшого очищення. Сполука 13: РХМС обчислено для $C_{15}H_{13}BrN_2O_3S$ (M+H)⁺: 381,0; одержано: 381,0; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,15 (d, J=3,8 Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,83 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,43 (d, J=8,5 Гц, 2H), 6,78 (d, J=3,8 Гц, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,36 (s, 3H) ppm.

Етап 4b. 4-бром-1-тозил-1Н-піроло[2,3-с]піридин-7-ол (сполука 14)

15 Неочищений 4-бром-7-метокси-1-тозил-1Н-піроло[2,3-с]піридин (сполука 13, 801 г, 1,95 моль) розчиняли в розчині 4М HCl в 1,4-діоксані (5,6 л, 22,4 моль, 11,5 екв.) та перемішували при температурі 40-45 °С протягом 12 годин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску та залишок суспендували в етиловому ефірі (Et₂O, 1,5 л). Тверді речовини фільтрували та

20 послідовно промивали етиловим ефіром (Et₂O, 0,5 л) і гептаном (1 л) перед сушінням у вакуумі при температурі 40 °С протягом ночі з одержанням неочищеного 4-бром-1-тозил-1Н-піроло[2,3-с]піридин-7-олу (сполука 14, 648 г, 716 г теоретич., вихід 90,5 % протягом трьох стадій) у вигляді жовтого порошку, який використовували у подальшій реакції без подальшого очищення. Сполука 14: РХМС обчислено для $C_{14}H_{11}BrN_2O_3S$ (M + H)⁺: 367,0, одержано: 366,9; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,46 (s, 1H), 8,01 (d, J=3,5 Гц, 1H), 7,92 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,38 (d, J=8,2 Гц, 2H),

25 7,33 (s, 1H), 6,57 (d, J=3,5 Гц, 1H), 2,36 (s, 3H) ppm.

Етап 5b. 4-бром-6-метил-1-тозил-1,6-дигідро-7Н-троло[2,3-с]піридин-7-он (сполука 9)

60 %-ву дисперсію гідриду натрію в мінеральній олії (NaH, 132 г, 3,3 моля, 1,2 екв.) додавали порціями протягом 15 хвилин до розчину 4-бром-1-тозил-1Н-піроло-[2,3-с]піридину-7-олу (сполука 14, 1000 г, 2,72 моль) в ДМФА (5 л). Температура реакційної суміші досягала 39 °С.

30 Після перемішування протягом 30 хвилин реакційну суміш охолоджували до температури 20 °С. Додавали йодметан (MeI, 205 мл, 467 г, 3,3 моль, 1,2 екв.) і заЗначену реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5 годин. Коли РХМС показала завершення реакції, додавали воду (13 л) та зазначену реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин. Тверді речовини фільтрували і послідовно промивали водою (2,5 л) та гептаном (4 л). Потім

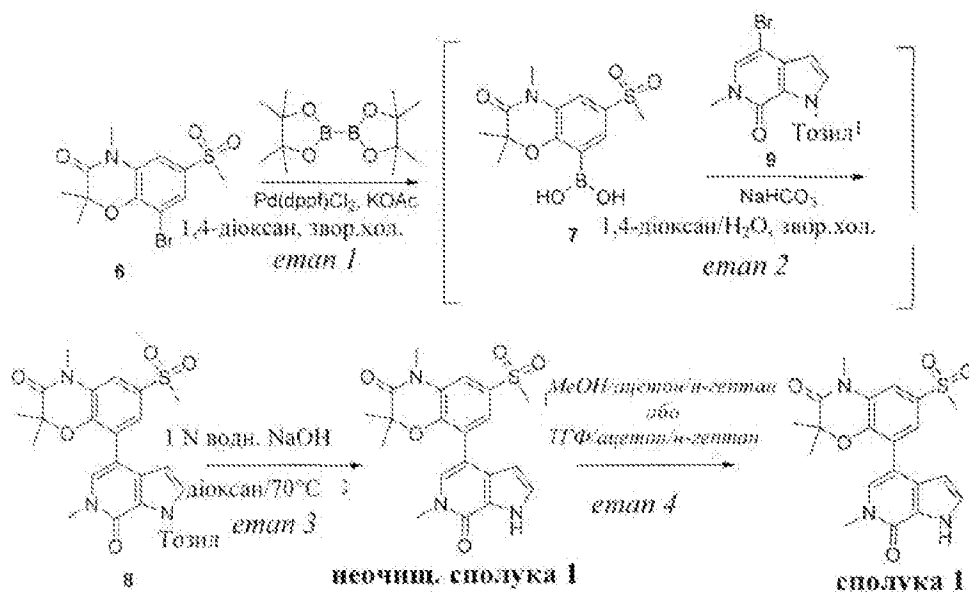
35 тверду речовину розчиняли в дихлорметані (ДХМ, 9 л) та розчин переносили в розділову лійку. Видаляли залишкову воду (~ 200 мл). Розчин в дихлорметані обробляли сумішшю сульфату натрію (Na₂SO₄, 200 г), силікагелю (SiO₂, 170 г) й активованого вугілля (20 г) протягом однієї години. Тверді речовини видаляли фільтруванням крізь целітову подушку (750 г) та целітову

40 подушку промивали дихлорметаном (ДХМ, 3 л). До об'єднаних фільтратів додавали толуол (1,2 л). Дихлорметан видаляли при ЗНиженому тиску. Одержані тверді речовини в толуолі збирали фільтруванням, послідовно промивали толуолом (1,2 л) і гептаном (1,2 л), і сушили у вакуумі при температурі 40 °С протягом 2 годин з одержанням неочищеного 4-бром-6-метил-1-тозил-1,6-дигідро-1Н-піроло[2,3-с] піридин-7-ону (сполука 9, 728 г, 1036,9 г теоретич., вихід 70,2 %, 99,3 % чистота), яку використовували у подальшій реакції без подальшого очищення. Сполука

45 9: РХМС обчислено для $C_{15}H_{13}BrN_2O_3S$ (M+H)⁺: 381,0, одержано: 381,0; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,03 (т, 1H), 7,93 (т, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,41 (т, 2H), 6,58 (т, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,36 (s, 3H) ppm.

Синтез сполуки 1 проводили відповідно до схеми 3.

Схема 3



Етапи 1 і 2. 2,2,4-триметил-8-(6-метил-7-оксо-1-тозш-6,7-дигідро-1Н-піроло[2,3-с] піридия-4-іл)-6-(метилсульфоніл)-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-3(4Н)-он (сполука 8)

Скляний реактор ємністю 100 л збирали з верхнім перемішуванням, термopapoю, крапельною лійкою та впускним отвором для азоту, і скляний реактор ємністю 22 л збирали з верхнім перемішуванням, конденсатором, термopapoю, крапельною лійкою та впускним отвором для азоту. Кожний реактор продували азотом. 1,4-діоксан (15,8 л), 8-бром-2,2,4-триметил-6-(метилсульфоніл)-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-3(4Н)-он (сполука 6, 1008 г, 2,90 моль, 1,05 екв.), біс(пінаколато)дибор (1472 г, 5,80 моль, 2,11 екв.) й ацетат калію (KOAc, 854 г, 8,70 моль, 3,16 екв.) завантажували в реактор ємністю 100 л. Крізь зазначену реакційну суміш барботували азот протягом 22 хвилин, потім завантажували Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (60,08 г, 0,07 моль, 0,03 екв.) і промивали 100-літровий реактор 1,4-діоксаном (0,5 л). Крізь реакційну суміш 3Нову барботували азот протягом 22 хвилин. Одержану реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником до обережного кипіння (приблизно 81 °С) та перемішували при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом приблизно 19 годин до тих пір, поки ВЕРХ не показала завершення першої реакції поєднання. Потім зазначену реакційну суміш охолоджували до температури приблизно 28 °С. Окремо готували дегазований водний розчин бікарбонату натрію шляхом ретельного змішування бікарбонату натрію (NaHCO₃, 578 г, 6,89 молей, 2,50 екв.) та питної води (8,3 л) до одержання розчину, і потім пропускали азот крізь розчин протягом приблизно 34 хвилин. Дегазований водний розчин бікарбонату натрію та 4-бром-6-метил-1-тозил-1Н-піроло[2,3-с]піридин-7(6Н)-он (сполука 9, 1050 г, 2,75 моль) завантажували послідовно в реактор ємністю 100 л при температурі навколишнього середовища. Одержану реакційну суміш в реакторі ємністю 100 л нагрівали зі зворотним холодильником до обережного кипіння (приблизно 89 °С) та перемішували при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом приблизно 2,5 годин до тих пір, поки ВЕРХ не показала завершення другої реакції поєднання. Реакційну суміш охолоджували до температури приблизно 29 °С, потім завантажували питну воду (26,3 л) й етилацетат (EtOAc, 39,4 л). Зазначену суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом приблизно 19 хвилин, потім фільтрували крізь шар целіту (1050 г). Фільтрувальний корж промивали етилацетатом (ЕЮАс, 4,2 л). Фільтрат і промивний розчин завантажували назад в реактор ємністю 100 л, фази розділяли й органічну фазу залишали в реакторі. Окремо готували водний розчин бісульфіту натрію шляхом ретельного змішування бісульфіту натрію (17052 г) та питної води (41,0 л). Близько третини водного розчину бісульфіту натрію (15,6 л) завантажували в органічний розчин, що знаходиться в реакторі ємністю 100 л; одержану суміш нагрівали до температури приблизно 50 °С і перемішували при температурі приблизно 54 °С протягом приблизно 1 години. Суміш охолоджували до температури приблизно 39 °С і фільтрували крізь той самий шар целіту, що і раніше, і фільтрувальний корж промивали етилацетатом (4,2 л). Об'єднані фільтрат і промивний розчин завантажували назад в реактор ємністю 100 л, фази розділяли й органічну фазу залишали в реакторі. Близько третини водного розчину бісульфіту натрію (15,6 л) завантажували в органічний розчин, що знаходиться в реакторі ємністю 100 л; одержану суміш нагрівали до температури приблизно 50 °С і перемішували при температурі приблизно 52 °С протягом приблизно 1 години. Реакційну суміш охолоджували до температури приблизно 40 °С,

фази розділяли й органічну фазу залишали в реакторі. Залишок водного розчину бісульфіту натрію (15,6 л) завантажували в органічний розчин, що знаходиться в реакторі ємністю 100 л; одержану суміш нагрівали до температури приблизно 50 °C і перемішували при температурі приблизно 50 °C протягом приблизно 1 години. Суміш охолоджували до температури приблизно 40 °C, фази розділяли й органічну фазу залишали в реакторі. Органічну фазу послідовно промивали питною водою (10,5 л) та водним розчином хлориду натрію, що приготований окремо з 2100 г хлориду натрію та 10,5 л питної води. Органічну фазу концентрували при зниженому тиску при температурі приблизно 42 °C до цільового об'єму 11 л, що залишився, (10-12 л на кг завантаженої сполуки 9). Залишок переносили в реактор ємністю 22 л. Органічну фазу концентрували при зниженому тиску при температурі приблизно 52 °C до цільового об'єму 5 л, що залишився (5-6 л на кг завантаженої сполуки 9). Залишок охолоджували до температури приблизно 24 °C і перемішували при температурі приблизно 19 °C протягом приблизно 11,5 годин. Тверді речовини збирали фільтруванням, фільтрувальний корж промивали n-гептаном (4,2 л), сушили на повітрі протягом приблизно 4 годин з подальшим сушінням у вакуумі при температурі приблизно 15-17 °C з одержанням неочищеного 2,2,4-триметил-8-(6-метил-7-оксо-1-тозил-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-4-іл)-6-(метилсульфоніл)-2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-ону (сполука 8, 1232 гр, 1566,5 г теоретич., вихід 78,6 %) у вигляді жовто-коричневого порошку, який об'єднували з іншими партіями неочищеної сполуки 8, що одержана за тими самими процедурами, для подальшого очищення, як описано нижче.

Скляний реактор ємністю 100 л збирали з верхнім перемішуванням, конденсатором, термopарою, крапельною лійкою та впускним отвором для азоту, і реактор продували азотом. Метиленхлорид (34 л) і неочищений 2,2,4-триметил-8-(6-метил-7-оксо-1-тозил-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-4-іл)-6-(метилсульфоніл)-2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-он (сполука 8, 3400 гр) завантажували в реактор і суміш перемішували при температурі приблизно 17 °C до одержання розчину. Si-Thiol (850 г) завантажували в одержаний розчин і суміш нагрівали до температури приблизно 31 °C і перемішували при температурі 31 °C протягом приблизно 2,5 годин. Потім суміш охолоджували до температури приблизно 20 °C перед фільтруванням. Фільтрувальний корж промивали метиленхлоридом (14 л) й об'єднані фільтрат і промивальний розчин концентрували у вакуумі при температурі приблизно 32 °C з одержанням очищеного 2,2,4-триметил-8-(6-метил-7-оксо-1-тозил-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-4-іл)-6-(метилсульфоніл)-2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-ону (сполука 8, 3728 г) у вигляді порошку від жовтого до коричневого кольору, який містив деяку кількість органічних розчинників й який використовували безпосередньо у подальшій реакції без подальшого сушіння. Сполука 8: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,99 (dd, J=5,9, 2,3 Гц, 3H), 7,65 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,59 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,44 (d, J=8,2 Гц, 2H), 6,46 (d, J=3,5 Гц, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,38 (s, 6H) ppm; ¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d₆) 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.

Стадія 3. 2,2,4-триметил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-4-іл)-6-(метилсульфоніл)-2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-он (сполука 1)

Скляний реактор ємністю 50 л збирали з верхнім перемішуванням, дистилятором, термopарою, крапельною лійкою та впускним отвором для азоту, і реактор продували азотом. В реактор при перемішуванні завантажували 1,4-діоксан (10,2 л) і 2,2,4-триметил-8-(6-метил-7-оксо-1-тозил-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-4-іл)-6-(метилсульфоніл)-2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-он (сполука 8, 3724 г, що одержана на попередній стадії, містить розчинники, 3400 г сухої речовини, 5,97 моль) і реакційну суміш нагрівали до температури приблизно 62 °C. Окремо готували водний розчин гідроксиду натрію шляхом ретельного змішування гідроксиду натрію (NaOH, 860 г, 21,49 моль, 3,60 екв.) та питної води (21,5 л). Водний розчин гідроксиду натрію завантажували в реактор протягом приблизно 26 хвилин, підтримуючи внутрішню температуру нижче 70 °C. Реакційну суміш нагрівали до температури приблизно 84 °C і перемішували при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом приблизно 2,5 годин до тих пір, поки ВЕРХ не показала завершення реакції видалення захисних груп. Реакційну суміш дистилювали при зниженому тиску при температурі приблизно 70 °C до цільового об'єму 17 л, що залишився (5 л на кг завантаженої сполуки 8). Завантажували питну воду (13,6 л) та дистиляцію продовжували при зниженому тиску при температурі приблизно 76 °C до тих пір, поки не було зібрано додатково 7 л (2 л на кг завантаженої сполуки 8). Суміш, що залишилася, охолоджували до температури приблизно 25 °C і перемішували при температурі приблизно 18 °C протягом приблизно 11 годин. Тверді речовини збирали фільтруванням, фільтрувальний корж промивали водою (34 л) та сушили на фільтрі протягом

приблизно 1 години, потім сушили на повітрі протягом приблизно 5 днів з одержанням неочищеного 2,2,4-триметил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1Н-піроло[2,3-с]піридин-4-іл)-6-(метилсульфоніл)-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону (сполука 1, 1728 г, 2480 г теоретич., вихід 69,7 %), який очищали відповідно до процедур, що описані нижче.

Скляний реактор ємністю 50 л збирали з верхнім перемішуванням, термopарою та впускним отвором для азоту, і реактор продували азотом. В реактор при перемішуванні завантажували ацетонітрил (17,2 л) і неочищений 2,2,4-триметил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1Н-піроло[2,3-с]піридин-4-іл)-6-(метилсульфоніл)-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-он (неочищена сполука 1, 1726 г, 4,25 моль). Одержану суміш нагрівали до температури приблизно 72 °С і перемішували при температурі 70-75 °С протягом приблизно 1,5 години. Потім зазначену суміш охолоджували до температури приблизно 25 °С і перемішували при температурі навколишнього середовища протягом приблизно 1 години. Тверді речовини збирали фільтруванням, фільтрувальний корж промивали ацетонітрилом (9 л), потім завантажували назад в реактор з ацетонітрилом (17 л). Суміш нагрівали до температури приблизно 39 °С і перемішували при температурі приблизно 39 °С протягом приблизно 1,5 години. Суміш охолоджували до температури приблизно 17 °С і перемішували при температурі 17 °С протягом приблизно 15 годин. Тверді речовини збирали фільтруванням і фільтрувальний корж промивали метиленхлоридом (9 л). Продукт сушили на фільтрі протягом 2 годин, потім сушили на повітрі протягом приблизно 1 дня з одержанням очищеного 2,2,4-триметил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1Н-піроло[2,3-с]піридин-4-іл)-6-(метилсульфоніл)-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону (сполука 1, 1458 г, 1726 г теоретич., вихід 84,5 %), який рекристалізували з одержанням бажаної кристалічної форми відповідно до процедур, що описані нижче.

Стадія 4. Рекристалізація 2,2,4-триметил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1Н-піроло[2,3-с]піридин-4-іл)-6-(метилсульфоніл)-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону (сполука 1)

Скляний реактор ємністю 100 л збирали з верхнім перемішуванням, термopарою, крапельною лійкою та впускним отвором для азоту, і скляний реактор ємністю 50 л збирали з верхнім перемішуванням, конденсатором, термopарою, крапельною лійкою та впускним отвором для азоту. Кожний реактор продували азотом. В реактор ємністю 100 л при перемішуванні послідовно завантажували метанол (18,9 л), сполуку 1 (1454 г) й ацетон (18,9 л). Одержану суміш нагрівали до температури приблизно 57 °С і перемішували при температурі приблизно 57 °С протягом приблизно 1,25 годин до одержання прозорого розчину. Суміш переносили крізь вбудований фільтр в чистий реактор ємністю 50 л. Реактор ємністю 100 л і фільтр промивали метанолом (2,9 л) і зливали крізь фільтр в реактор ємністю 50 л. Суміш в реакторі ємністю 50 л нагрівали до температури приблизно 52 °С і перемішували при температурі приблизно 56 °С протягом приблизно 7 хвилин до одержання прозорого розчину. Потім розчин в реакторі концентрували при зниженому тиску при температурі приблизно 58 °С до цільового об'єму, що дорівнює 38 л. Відфільтрований н-гептан (37,7 л) додавали в реактор порціями, підтримуючи при цьому внутрішню температуру нижче 60 °С. Перегонку при 3Ниженому тиску продовжували при температурі приблизно 59 °С до цільового об'єму в 22 л. Суміш, що залишилася, охолоджували до температури приблизно 24 °С і перемішували при температурі приблизно 17 °С протягом приблизно 6,75 годин. Тверді речовини збирали фільтруванням, фільтрувальний корж промивали фільтрованим н-гептаном (7,3 л) і сушили на фільтрі протягом приблизно 1 години, потім сушили у вакуумі при температурі 60-65 °С з одержанням 2,2,4-триметил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигідро-1Н-піроло[2,3-с]піридин-4-іл)-6-(метилсульфоніл)-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону (сполука 1, 1404 г, 1454 г теоретич., 96,6 %), у вигляді кристалічного порошку від білого до білуватого кольору (форма I). Сполука 1: Тпл 266,4 °С; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,13 (s, 1H), 7,67 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,62 (d, J=1,9 Гц, 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 ЯМР (101 МГц, ДМСО-*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.

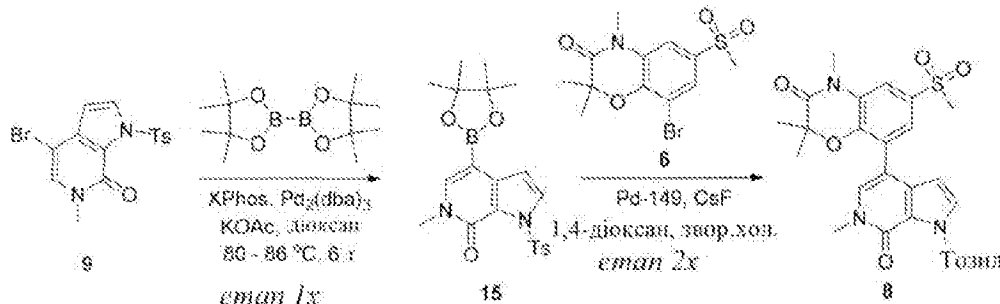
Перекристалізацію проводили в суміші тетрагідрофурану (ТГФ), ацетону та н-гептану з використанням процедур, що подібні описаним вище, й одержували форму II кристалічного лікарського засобу сполуки 1. Як форма I, так і форма II мають дуже різкі ендотермічні піки плавлення на ДСК, різниця у піковій температурі плавлення для цих двох форм становить 1 градус: 266,4 °С для форми I і 267,5 °С для форми II. Однак форма I і форма II мають дуже різні рентгенівські дифрактограми, але обидві вони стабільні у водній суспензії. Дослідження показали, що форма I є найбільше стабільною формою в MeOH й ацетоні, а форма II більше стійка в IPA. В суміші метанолу, ацетону та н-гептану форма I і форма II можуть перетворюватися одна в одну в залежності від умов, таких як співвідношення розчинника,

температури і часу. Форма I і форма II кристалічної сполуки 1 мають схожу розчинність в органічних розчинниках і воді.

Форма I також може бути одержана додаванням приблизно 30 мг сполуки 1 до приблизно 2 мл насиченого або мутного розчину сполуки 1 в ацетоні з подальшим перемішуванням при 25±1 °C протягом 3 днів.

Альтернативний синтез сполуки 8 проводили відповідно до схеми 4.

Схема 4



Етап ix. 6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1-тозил-1H-піроло[2,3-с]піридин-7(6H)-он (сполука 15)

Трьохгорлу круглодонну колбу ємністю 500 мл забезпечували конденсатором і входом для азоту, який складався з Т-подібної трубки, що поєднана з барботером з мінеральною олією. У колбу завантажували 4-бром-6-метил-1-[(4-метилфеніл)сульфоніл]-1,6-дигідро-7H-піроло[2,3-с]піридин-7-ону (сполука 9, 10,0 г, 26,2 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5'-октаметил-2,2-бі(1,3,2-діоксаборолан) (13 г, 52 ммоль, 2,0 екв.), дициклогексил (2',4',6'-триізопропілбіфеніл-2-іл)фосфін (Xphos, 1,2 г, 2,6 ммоль, 0,1 екв.), ацетат калію (5,66 г, 57,7 ммоль, 2,2 екв.) та 1,4-діоксан (110 мл). Зазначену суміш дегазували азотом протягом 5 хвилин, потім до суміші додавали тріс(добензіліденацетон)дипаладій(0)(Pd₂(dba)₃, 600 мг, 0,656 ммоль, 0,025 екв.) та дегазацію азотом продовжували протягом 1-2 хвилин. Потім зазначену реакційну суміш нагрівали до температури 80 °C і перемішували при температурі 80-86 °C протягом 19 годин. Коли ВЕРХ показала завершення реакції, зазначену реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Додавали 2-метокси-2-метилпропан (МТБЕ, 50 мл) і силікагель (SiO₂, 8 г) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Зазначену суміш фільтрували крізь шар силікагелю та зазначений шар силікагелю промивали МТБЕ. Об'єднані фільтрати концентрували при зниженому тиску та залишок очищали флеш-колоною (силікагель, градієнт 0-80 % EtOAc в гексанах) з одержанням 6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1-тозил-1H-піроло[2,3-с]піридин-7(6H)-ону (сполука 15, 9,5 г, 11,22 г теоретич., 84,7 %) у вигляді олії від коричневого до червоного кольору, яка затвердівала при витримуванні при кімнатній температурі у вакуумі. Сполука 15: РХМС обчислено для C₂₁H₂₅BN₂O₅S (M+H)⁺, (2M+Na)⁺: m/z 429,3, 879,3; виявлено: 429,1, 879,3.

Етап 2x. 2,2,4-триметил-8-(6-метил-7-оксо-1-тозил-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-4-іл)-6-(метилсульфоніл)-2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-он (сполука 8)

Розчин 8-бром-2,2,4-триметил-6-(метилсульфоніл)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-ону (сполука 6, 22,4 г, 64,5 ммоль) та 6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1-тозил-1H-піроло[2,3-с]піридин-7(6H)-ону (сполука 15, 29,0 г, 67,7 ммоль, 1,05 екв.) в 1,4-діоксані (350 мл) та воді (80 мл) обробляли фторидом цезію (CsF, 33,9 г, 223 ммоль, 3,46 екв.) та 4-(ди-трет-бутилфосфіно)-N, N-диметиланіліндихлорпаладієм (2:1) (2,0 г, 2,8 ммоль, 0,043 екв.) при температурі навколишнього середовища. Потім одержану реакційну суміш дегазували три рази та кожний раз заповнювали постійним потоком газоподібного азоту. Потім реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2-3 годин. Після того, як ВЕРХ показала завершення реакції поєднання, зазначену реакційну суміш поступово охолоджували до температури 30 °C, потім додавали воду (300 мл) та 2-метокси-2-метилпропан (МТБЕ, 300 мл). Потім суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 15 хвилин до розподілу двох шарів. Водний шар екстрагували метокси-2-метилпропаном (МТБЕ, 100 мл). Об'єднані екстракти обробляли розчином бісульфіту натрію (40 г) у воді (200 мл) й одержану суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 2 годин. Тверді речовини збирали фільтруванням, промивали водою та сушили у вакуумній печі протягом ночі з одержанням першої партії бажаного продукту, 2,2,4-триметил-8-(6-метил-7-оксо-1-тозил-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-4-іл)-6-(метилсульфоніл)-2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-ону (сполука 8, 20,0 г, 36,74 г теоретич., вихід 54,4 %) у вигляді порошку від білого до жовтого кольору, який використовували безпосередньо у подальшій реакції без додаткового очищення.

Відокремлювали два шари фільтрату й органічний шар сушили над $MgSO_4$ і концентрували при зниженому тиску. Потім залишок очищали хроматографією (SiO_2 , градієнтне елюювання 40-100 % $EtOAc$ в гексанах) з одержанням другої партії бажаної сполуки, 2,2,4-триметил-8-(6-метил-7-оксо-1-тозил-6,7-дигідро-1H-піроло[2,3-c]піридин-4-іл)-6-(метилсульфоніл)-2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-ону (сполука 8, 13,8 г, 36,74 г теоретич., вихід 37,5, всього 33,8 г, вихід 91,9 %), у вигляді рожевої олії, яка затвердівала при кімнатній температурі у вакуумі, і використовували її безпосередньо у подальшій реакції без подальшого очищення.

Було виявлено, що партії сполуки 8, які одержані цим альтернативним способом синтезу, ідентичні матеріалу, що одержаний вихідним синтезом, який наведений на схемі 3. Потім цей матеріал перетворювали в сполуку 1, слідуючи тим самим процедурам, які наведені на схемі 3.

Приклад 2. Аналіз форми I і форми II за допомогою рентгенівської порошкової дифракції (XRPD)

Форма I і форма II сполуки 1 були охарактеризовані за допомогою рентгенівської порошкової дифракції. Рентгенівську порошкову дифракцію проводили на рентгенівському порошковому дифрактометрі Bruker D2 PHASER. Загальні експериментальні процедури для порошкової рентгенівської дифракції були наступними: (1) рентгенівське випромінювання міді при 1,054056 Å з K_β фільтром і детектором LYNXEYE™; (2) потужність рентгенівського випромінювання 30 кВ, 10 мА; і (3) порошок зразка диспергували на тримачі для зразка з нульовим фоном. Загальні умови для порошкової рентгенівської дифракції були наступними: початковий кут 5 градусів; стоп-кут 30 градусів; дискретизація 0,015 градуса; швидкість сканування 2 град/хв.

Порошкова рентгенівська дифрактограма форми I наведена на фіг. 1 і дані порошкової рентгенівської дифракції наведені в таблиці 1.

Таблица 1

Форма I

2-тета (°)	Висота	Н %
7,9	103	0,3
8,7	16238	43,3
9,8	18668	49,8
10,0	367	1,0
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

Порошкова рентгенівська дифрактограма форми II наведена на фіг. 4 і дані порошкової рентгенівської дифракції наведені в таблиці 2.

5

Таблица 2

Форма II

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

Приклад 3. Дослідження форми I і форми II за допомогою диференціальної скануючої калориметрії (ДСК)

Форма I і форма II сполуки 1 були охарактеризовані за допомогою ДСК. ДСК проводили за допомогою приладу TA Instruments Differential Scanning Calorimetry, модель Q2000 з

10

автосамплером. Умови приладу ДСК були наступними: 25-300 °C при 10 °C/хв; алюмінієва кювета для зразків і кришка Tzero; потік газу азоту 50 мл/хв.

Термограма ДСК форми I наведена на фіг. 2. Термограма ДСК форми I показала основну ендотермічну подію при температурі початку 264,7 °C з піковою температурою 266,4 °C, що, як вважають, відповідає плавленню/розкладанню сполуки.

Термограма ДСК форми II наведена на фіг. 5. Термограма ДСК форми II показала основну ендотермічну подію при температурі початку 266,7 °C з піковою температурою 267,5 °C, що, як вважають, відповідає плавленню/розкладанню сполуки.

Приклад 4. Дослідження форми I і форми II за допомогою термогравіметричного аналізу (ТГА)

Форма I і форма II сполуки 1 були охарактеризовані за допомогою ТГА. ТГА проводили за допомогою термогравіметричного аналізатора PerkinElmer, модель Pyris 1. Загальні експериментальні умови для ТГА були наступними: нагрівання від 25 °C до 350 °C при 10 °C/хв; швидкість потоку продувального газу азоту 60 мл/хв; керамічний тримач тигля.

Термограма ТГА форми I наведена на фіг. 3. Спостерігалася втрата маси приблизно від 0,4 % до температури 150 °C, яка, як вважають, була пов'язана з втратою вологи або залишкових розчинників. Спостерігалася значна втрата маси вище 250 °C, яка, як вважають, була пов'язана з розкладанням сполуки.

Термограма ТГА форми II наведена на фіг. 6. Спостерігалася значна втрата маси вище 250 °C, яка, як вважають, була пов'язана з розкладанням сполуки.

Приклад 5. Одержання форм Ia, III, IV, V, Va, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV і XV й аморфної сполуки 1

Форми Ia, III, IV, V, Va, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV і XV й аморфна сполука 1 були одержані відповідно до процедур, що наведені в таблиці 3 нижче. Зазначені форми аналізували за допомогою порошкової рентгенівської дифракції XRPD (див. приклад 6), ДСК (див. приклад 7) і ТГА (див. приклад 8).

Таблиця 3

Тверда форма до сушіння	Процедура
Форма Ia	До 16 мл гептану додавали 4 мл насиченого розчину сполуки 1 в ацетоні з подальшим перемішуванням з одержанням твердої речовини.
Форма III	До приблизно 2 мл насиченого або мутного розчину сполуки 1 в ацетонітрилі додавали приблизно 30 мг сполуки 1 з подальшим перемішуванням при 25±1 °C протягом 3 днів.
Форма IV	До приблизно 2 мл насиченого або мутного розчину сполуки 1 в ДХМ додавали приблизно 30 мг сполуки 1 з подальшим перемішуванням при 25±1 °C протягом 3 днів.
Форма V	До приблизно 2 мл насиченого або мутного розчину сполуки 1 в 1,4-діоксані додавали приблизно 30 мг сполуки 1 з подальшим перемішуванням при 25±1 °C протягом 3 днів.
Форма Va	До 4,0 мл насиченого розчину сполуки 1 в 1,4-діоксані додавали 16 мл гексану з подальшим перемішуванням з одержанням твердої речовини.
Форма VI	До приблизно 2 мл насиченого або мутного розчину сполуки 1 в метанолі додавали приблизно 30 мг сполуки 1 з подальшим перемішуванням при 25±1 °C протягом 3 днів.
Форма VII	До приблизно 2 мл насиченого або мутного розчину сполуки 1 в 2-метоксіетанолі додавали приблизно 30 мг сполуки 1 з подальшим перемішуванням при 25±1 °C протягом 3 днів.
Форма VIII	Приблизно 6 мл насиченого розчину сполуки 1 в ТГФ випаровували на повітрі без перемішування при 50±1 °C.
Форма IX	До приблизно 2 мл насиченого або мутного розчину сполуки 1 в етилацетаті додавали приблизно 30 мг сполуки 1 з подальшим перемішуванням при 25±1 °C протягом 3 днів.
Форма X	До приблизно 2 мл насиченого або мутного розчину сполуки 1 в 2-метоксіетанолі додавали приблизно 30 мг сполуки 1 з подальшим перемішуванням при 50±1 °C протягом 2 днів.

Форма XI	Приблизно 3-4 мл насиченого розчину сполуки 1 в хлороформі випаровували на повітрі без перемішування при 25±1 °С.
Форма XII	Приблизно 10 мл насиченого розчину сполуки 1 в 1 - пропанолі випаровували на повітрі без перемішування при 50±1 °С.
Форма XIII	До 4 мл насиченого розчину сполуки 1 в ацетоні додавали 16 мл гептану з подальшим перемішуванням з одержанням твердої речовини.
Форма XIV	До 4 мл насиченого розчину сполуки 1 в ацетоні додавали 16 мл гексану з подальшим перемішуванням з одержанням твердої речовини.
Форма XV	Зразок форми III сушили у вакуумі при 45-50 °С протягом 28 годин.
Аморфний	Приблизно 3,5 мл насиченого розчину сполуки 1 в 1,4-діоксані випаровували на повітрі без перемішування при 25±1 °С з одержанням твердої речовини.

Приклад 6. Порошкова рентгенівська дифракція форм Ia, III, IV, V, Va, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XHI, XIV і XV й аморфної форми

5 Дослідження за допомогою порошкової рентгенівської дифракції проводили на різних формах з прикладу 5. Порошкову рентгенівську дифракцію проводили за допомогою рентгенівського порошкового дифрактометра Rigaku MiniFlex (XRPD). Загальні експериментальні процедури для порошкової рентгенівської дифракції були наступними: (1) рентгенівське випромінювання міді при 1,054056 Å з K_β фільтром; (2) потужність рентгенівського випромінювання 30 кВ, 15 мА; і (3) порошок зразка диспергувати на тримачі для зразка з нульовим фоном. Загальні умови для порошкової рентгенівської дифракції були наступними: початковий кут 3 градуси; стоп-кут 45 градусів; дискретизація 0,02 градуса; швидкість сканування 2 град/хв.

15 На фіг. 7-21 представлені порошкові рентгенівські дифрактограми форм Ia, III, IV, V, Va, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV і XV, відповідно. В таблицях 4-18 представлені дані за піками для форм Ia, III, IV, V, Va, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV і XV, відповідно. Аморфну тверду речовину з прикладу 6 аналізували за допомогою порошкової рентгенівської дифракції та визначили як аморфну.

Таблица 4

Форма Ia

2-тета (°)	Висота	Н %
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

Таблиця 5

Форма III

2-тета (°)	Висота	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

Таблиця 6

Форма IV

2-тета (°)	Висота	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
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

Таблиця 7

Форма V

2-тета (°)	Висота	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
44,2	44	3,1

Таблиця 8

Форма Va

2-тета (°)	Висота	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

Таблица 9

Форма VI

2-тета (°)	Висота	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
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

Таблица 10

Форма VII

2-тета (°)	Висота	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
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

Таблиця 11

Форма VIII

2-тета (°)	Висота	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
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

Таблиця 12

Форма IX

2-тета (°)	Висота	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
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

Таблиця 13

Форма X

2-тета (°)	Висота	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
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

Таблиця 14

Форма XI

2-тета (°)	Висота	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

Таблиця 15

Форма XII

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

Таблиця 16

Форма XIII

2-тета (°)	Висота	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
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

Форма XIV

2-тета (°)	Висота	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
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

Таблиця 18

Форма XV

2-тета (°)	Висота	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
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

Приклад 7. Дослідження поліморфних форм за допомогою ДСК і ТГА

5 Форми Va, VII, VIII, X, XII, XIII, XIV і XV досліджували за допомогою ДСК. ДСК проводили за допомогою приладу TA Instruments Differential Scanning Calorimetry, модель Q200 з автосамплером. Умови приладу ДСК були наступними: 30-300 °C при 10 °C/хв; алюмінієва кювета для зразків і кришка Tzero; потік газу азоту 50 мл/хв.

10 Форми Va, VII, VIII, X, XIII і XV досліджували за допомогою ТГА. ТГА проводили за допомогою термогравіметричного аналізатора TA Instrument, модель Q500. Загальні експериментальні умови для ТГА були наступними: нагрівання від 20 °C до 600 °C при 20 °C/хв; продувка азотом, потік газу зі швидкістю 40 мл/хв з подальшим балансом потоку продувки; потік продувки зразка зі швидкістю 60 мл/хв; платинова кювета для зразка.

В таблиці 19 нижче наведені дані за ДСК і ТГА.

Таблиця 19

Форма	ДСК	ТГА
Va	невелика ендотермічна подія з початковою температурою 130 °C і максимальною температурою 133 °C; велика ендотермічна подія з початковою температурою 266 °C і максимальною температурою 267 °C	втрата ваги приблизно 0,3 % до 100 °C; значна втрата ваги вище 300 °C
VII	велика ендотермічна подія з початковою температурою та максимальною температурою 126 °C; невелика ендотермічна подія з початковою температурою 255 °C і максимальною температурою 256 °C; екзотермічна подія з максимальною температурою 260 °C; невелика ендотермічна подія з початковою температурою 266 °C і максимальною температурою 267 °C	втрата ваги приблизно 8 % до 120 °C; значна втрата ваги вище 300 °C
VIII	невелика ендотермічна подія з початковою температурою 128 °C і максимальною температурою 145 °C; велика ендотермічна подія з початковою температурою 262 °C і максимальною температурою 265 °C	втрата ваги приблизно 14 % до 140 °C; значна втрата ваги вище 300 °C
X	невелика ендотермічна подія з початковою температурою 117 °C і максимальною температурою 121 °C; велика ендотермічна подія з початковою температурою 266 °C і максимальною температурою 267 °C	втрата ваги приблизно 8 % до 120 °C; значна втрата ваги вище 300 °C
XII	невелика ендотермічна подія з початковою температурою 261 °C і максимальною температурою 264 °C	NA
XIII	невелика ендотермічна подія з початковою температурою 266 °C і максимальною температурою 267 °C	втрата ваги приблизно 2 % до 140 °C; значна втрата ваги вище 300 °C
XIV	невелика ендотермічна подія з початковою температурою 266 °C і максимальною температурою 267 °C	NA
XV	невелика ендотермічна подія з початковою температурою 57 °C і максимальною температурою 85 °C; невелика ендотермічна подія з початковою температурою 164 °C і максимальною температурою 172 °C; екзотермічна подія з початковою температурою 183 °C і максимальною температурою 192 °C; велика ендотермічна подія з початковою температурою 267 °C і максимальною температурою 268 °C	втрата ваги приблизно 0,4 % до 150 °C; значна втрата ваги вище 300 °C

NA: немає даних

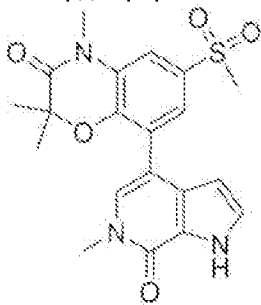
З опису, що наведений вище, фахівцям у даній галузі техніки будуть очевидні різні модифікації даного винаходу, на додаток до описаних. Такі модифікації також потрапляють в обсяг прикладеної формули винаходу. Кожне посилання, включаючи всі патенти, патентні

заявки та літературу, що процитовані в описі, спеціально включені в даний опис як посилання у всій їх повноті.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

5

1. Тверда форма сполуки, яка має формулу:



, Сполука 1

при цьому вказана тверда форма є кристалічною, і вказана тверда форма є формою I, що має піки на порошковій рентгенівській дифрактограмі, отримані на рентгенівському порошковому дифрактометрі Rigaku MiniFlex з використанням джерела міді, виражені значеннями 2-тета ($\pm 0,2^\circ$), що включають 8,7, 9,8, 11,6, 12,7, 14,7, 15,7, 20,0, 21,4, 23,3 і 27,1 градуса.

2. Тверда форма за п. 1, яка являє собою безводну форму.

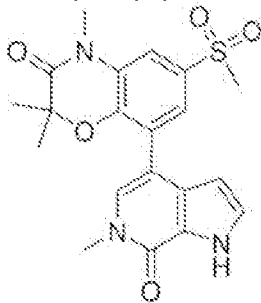
3. Тверда форма за п. 1 або 2, яка має порошкову рентгенівську дифрактограму, по суті таку, як представлено на фіг. 1.

4. Тверда форма за будь-яким з пп. 1-3, яка має термограму ДСК, що характеризується ендотермічним піком за температури 266°C ($\pm 3^\circ\text{C}$).

5. Тверда форма за будь-яким з пп. 1-3, яка має термограму ДСК, по суті таку, як представлено на фіг. 2.

6. Тверда форма за будь-яким з пп. 1-3, яка має термограму ТГА, по суті таку, як представлено на фіг. 3.

7. Тверда форма сполуки, яка має формулу:



, Сполука 1

при цьому вказана тверда форма є кристалічною, і вказана тверда форма є формою II, що має піки на порошковій рентгенівській дифрактограмі, отримані на рентгенівському порошковому дифрактометрі Rigaku MiniFlex з використанням джерела міді, виражені значеннями 2-тета ($\pm 0,2^\circ$), що включають 6,7, 9,5, 10,5, 14,8, 16,2, 17,0, 18,8 і 19,3 градуса.

8. Тверда форма за п. 7, яка являє собою безводну форму.

9. Тверда форма за п. 7 або 8, яка має порошкову рентгенівську дифрактограму, по суті таку, як представлено на фіг. 4.

10. Тверда форма за будь-яким з пп. 7-9, яка має термограму ДСК, що характеризується ендотермічним піком за температури 268°C ($\pm 3^\circ\text{C}$).

11. Тверда форма за будь-яким з пп. 7-9, яка має термограму ДСК, по суті таку, як представлено на фіг. 5.

12. Тверда форма за будь-яким з пп. 7-9, яка має термограму ТГА, по суті таку, як представлено на фіг. 6.

13. Фармацевтична композиція, яка містить тверду форму за будь-яким з пп. 1-12 і щонайменше один фармацевтично прийнятний носій.

14. Спосіб інгібування білка ВЕТ в клітині пацієнта, який страждає на рак, що включає приведення твердої форми за будь-яким з пп. 1-12 або фармацевтичної композиції за п. 13 в контакт з вказаним білком ВЕТ.

15. Спосіб лікування захворювання або стану, пов'язаного з білком ВЕТ і вибраного з проліферативного розладу, аутоімунного захворювання, запального захворювання і вірусної

інфекції, що включає введення пацієнту, який потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості твердої форми за будь-яким з пп. 1-12 або фармацевтичної композиції за п. 13.

16. Спосіб лікування проліферативного розладу, що включає введення пацієнту, який потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості твердої форми за будь-яким з пп. 1-12 або фармацевтичної композиції за п. 13.

17. Спосіб за п. 16, який **відрізняється** тим, що вказаний проліферативний розлад являє собою рак.

18. Спосіб за п. 17, який **відрізняється** тим, що вказаний рак являє собою рак кровотворної системи.

19. Спосіб за п. 17, який **відрізняється** тим, що вказаний рак являє собою аденокарциному, рак сечового міхура, бластоми, рак кістки, рак молочної залози, рак мозку, карциному, мієлоїдну саркому, рак шийки матки, колоректальний рак, рак стравоходу, рак шлунково-кишкового тракту, мультиформну гліобластоми, гліому, рак жовчного міхура, рак шлунка, рак голови і шиї, лімфому Ходжкіна, неходжкінську лімфому, рак кишечника, рак нирки, рак гортані, лейкоз, рак легень, лімфому, рак печінки, дрібноклітинний рак легень, недрібноклітинний рак легень, мезотеліому, множинну мієлому, ГМЛ (гострий мієлоїдний лейкоз), ДВВКЛ (дифузну В-великоклітинну лімфому), рак ока, пухлину зорового нерва, рак порожнини рота, рак яєчників, пухлину гіпофізу, первинну лімфому центральної нервової системи, рак передміхурової залози, рак підшлункової залози, фарингеальний рак, нирково-клітинну карциному, рак прямої кишки, саркому, рак шкіри, пухлину спинного мозку, рак тонкої кишки, Т-клітинний лейкоз, Т-клітинну лімфому, рак яєчка, рак щитовидної залози, рак горла, уrogenітальний рак, уротеліальну карциному, рак матки, рак піхви або пухлину Вільмса.

20. Спосіб за п. 17, який **відрізняється** тим, що вказаний рак являє собою множинну мієлому, ГМЛ або ДВВКЛ.

21. Спосіб за п. 16, який **відрізняється** тим, що вказаний проліферативний розлад являє собою нераковий проліферативний розлад.

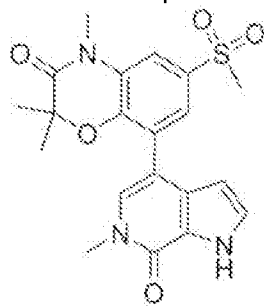
22. Спосіб лікування аутоімунного або запального захворювання, що включає введення пацієнту, який потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості твердої форми за будь-яким з пп. 1-12 або фармацевтичної композиції за п. 13.

23. Спосіб за п. 22, який **відрізняється** тим, що вказане аутоімунне або запальне захворювання вибране з алергії, алергічного риніту, артрити, астми, хронічної обструктивної хвороби легень, дегенеративного захворювання суглобів, дерматиту, відторгнення органів, екземи, гепатиту, запального захворювання кишечника, розсіяного склерозу, міастенії гравіс, псоріазу, сепсису, септичного синдрому, септичного шоку, системного червоного вовчаку, відторгнення тканинного трансплантата і діабету типу I.

24. Спосіб лікування вірусної інфекції, який включає введення пацієнту, який потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості твердої форми за будь-яким з пп. 1-12 або фармацевтичної композиції за п. 13.

25. Спосіб за п. 24, який **відрізняється** тим, що вказана вірусна інфекція являє собою інфекцію аденовірусом, вірусом Епштейна-Барр, вірусом гепатиту В, вірусом гепатиту С, вірусом герпесу, вірусом імунодефіциту людини, вірусом папіломи людини або вірусом віспи.

26. Спосіб отримання форми I сполуки 1:



, Сполука 1

який включає осадження форми I з розчину, що містить сполуку 1 і розчинник, де форма I має піки на порошковій рентгенівській дифрактограмі, отримані на рентгенівському порошковому дифрактометрі Rigaku MiniFlex з використанням джерела міді, виражені значеннями 2-тета ($\pm 0,2^\circ$), що включають 8,7, 9,8, 11,6, 12,7, 14,7, 15,7, 20,0, 21,4, 23,3 і 27,1 градуса.

27. Спосіб за п. 26, який **відрізняється** тим, що вказаний розчинник містить метанол, ацетон, н-гептан або їхню суміш.

28. Спосіб за п. 26, який **відрізняється** тим, що вказане осадження здійснюють шляхом (1) зниження температури розчину сполуки 1, (2) концентрування розчину сполуки 1, (3) додавання антирозчинника до розчину сполуки 1 або (4) будь-якої їхньої комбінації.

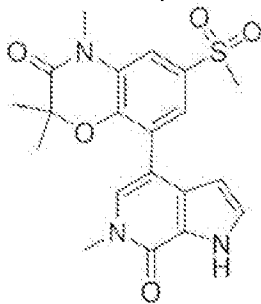
29. Спосіб за п. 26, який **відрізняється** тим, що вказане отримання форми I включає:

- 5 (ia) нагрівання вказаного розчину сполуки 1 до температури від 50 ($\pm 3^\circ$) до 60 $^\circ\text{C}$ ($\pm 3^\circ$);
- (iia) зменшення об'єму вказаного розчину сполуки 1 за температури від 50 ($\pm 3^\circ$) до 60 $^\circ\text{C}$ ($\pm 3^\circ$) з отриманням розчину сполуки 1 зменшеного об'єму;
- (iiia) додавання антирозчинника до вказаного розчину сполуки 1 зменшеного об'єму при підтримці температури від 55 ($\pm 3^\circ$) до 65 $^\circ\text{C}$ ($\pm 3^\circ$) з отриманням теплого розчину сполуки 1; і
- 10 (iva) охолодження вказаного теплого розчину сполуки 1 до температури від 15 ($\pm 3^\circ$) до 30 $^\circ\text{C}$ ($\pm 3^\circ$) з осадженням форми I.

30. Спосіб за будь-яким з пп. 26-29, який **відрізняється** тим, що вказане отримання форми I включає:

- 15 (ib) нагрівання вказаного розчину сполуки 1, що містить метанол і ацетон як розчинник, до температури від 50 ($\pm 3^\circ$) до 60 $^\circ\text{C}$ ($\pm 3^\circ$);
- (iib) зменшення об'єму вказаного розчину сполуки 1 за температури від 50 ($\pm 3^\circ$) до 60 $^\circ\text{C}$ ($\pm 3^\circ$) з отриманням розчину сполуки 1 зменшеного об'єму;
- (iiib) додавання н-гептану до вказаного розчину сполуки 1 зменшеного об'єму при підтримці температури від 55 ($\pm 3^\circ$) до 65 $^\circ\text{C}$ ($\pm 3^\circ$) з отриманням теплого розчину сполуки 1; і
- 20 (ivb) охолодження вказаного теплого розчину сполуки 1 до температури від 15 ($\pm 3^\circ$) до 30 $^\circ\text{C}$ ($\pm 3^\circ$) з осадженням форми I.

31. Спосіб отримання форми II сполуки 1:



, Сполука 1

- 25 що включає осадження форми II з розчину, що містить сполуку 1 і розчинник, де форма II має піки на порошковій рентгенівській дифрактограмі, отримані на рентгенівському порошковому дифрактометрі Rigaku MiniFlex з використанням джерела міді, виражені значеннями 2-тета ($\pm 0,2^\circ$), що включають 6,7, 9,5, 10,5, 14,8, 16,2, 17,0, 18,8 і 19,3 градуса.

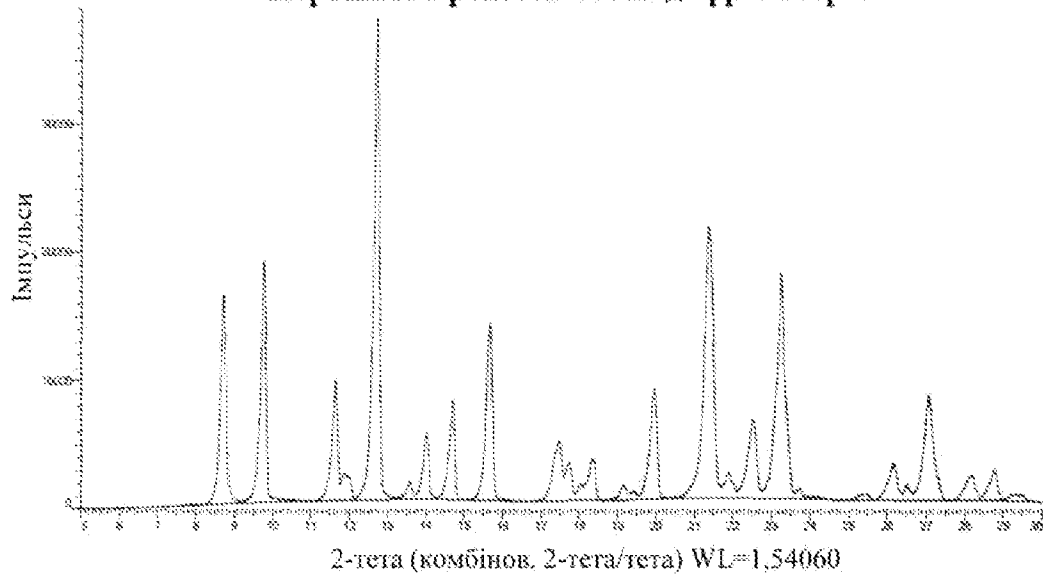
32. Спосіб за п. 31, який **відрізняється** тим, що вказаний розчинник містить тетрагідрофуран (ТГФ), ацетон, н-гептан або їхню суміш.

- 30 33. Спосіб за п. 31, який **відрізняється** тим, що вказане осадження здійснюють шляхом: (1) зниження температури розчину сполуки 1, (2) концентрування розчину сполуки 1, (3) додавання антирозчинника до розчину сполуки 1 або (4) будь-якої їхньої комбінації.

34. Спосіб за п. 31, який **відрізняється** тим, що вказане отримання форми II включає:

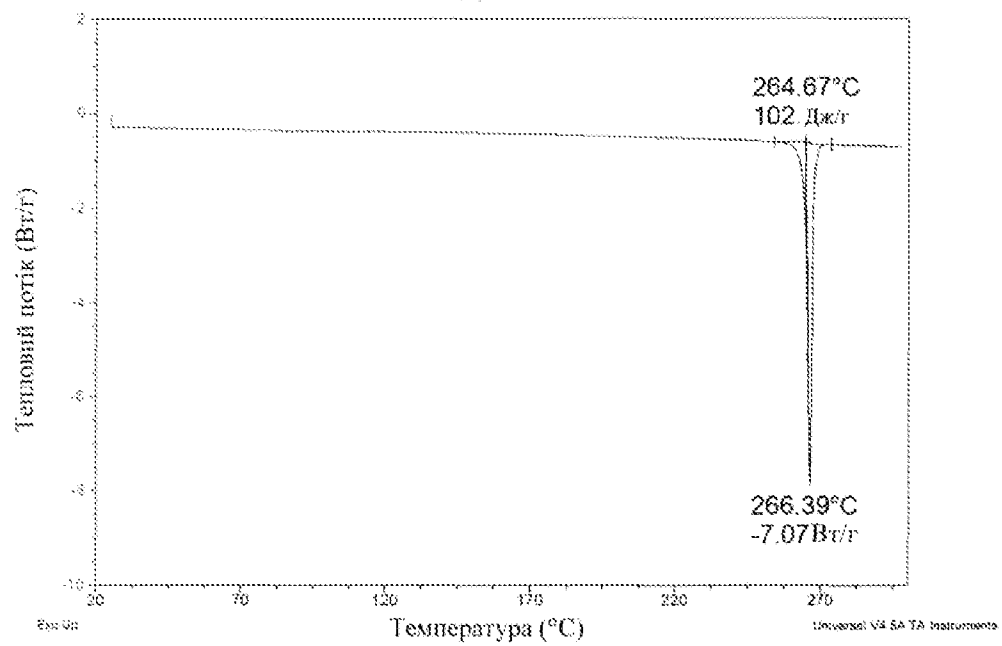
- 35 (ic) нагрівання вказаного розчину сполуки 1 до температури від 50 ($\pm 3^\circ$) до 60 $^\circ\text{C}$ ($\pm 3^\circ$);
- (iic) зменшення об'єму вказаного розчину сполуки 1 за температури від 50 ($\pm 3^\circ$) до 60 $^\circ\text{C}$ ($\pm 3^\circ$) з отриманням розчину сполуки 1 зменшеного об'єму;
- (iiic) додавання антирозчинника до вказаного розчину сполуки 1 зменшеного об'єму при підтримці температури від 55 ($\pm 3^\circ$) до 65 $^\circ\text{C}$ ($\pm 3^\circ$) з отриманням теплого розчину сполуки 1; і
- 40 (ivc) охолодження вказаного теплого розчину сполуки 1 до температури від 15 ($\pm 3^\circ$) до 30 $^\circ\text{C}$ ($\pm 3^\circ$) з осадженням форми II.

Порошкова рентгенівська дифрактограма

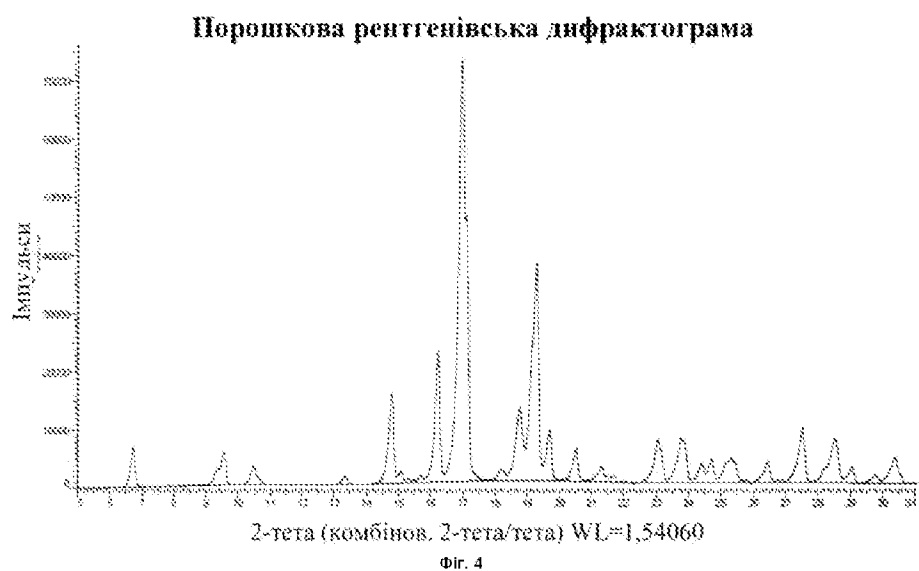
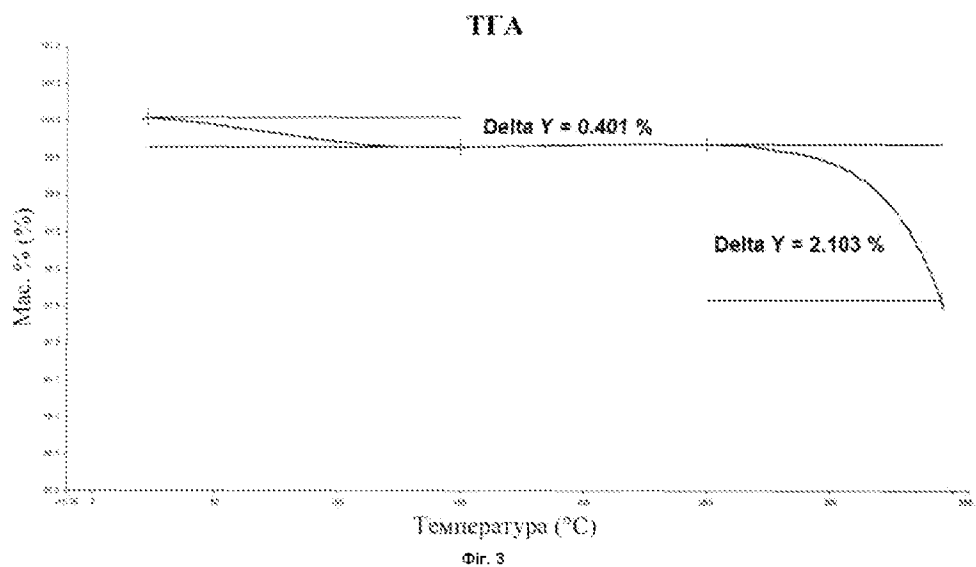


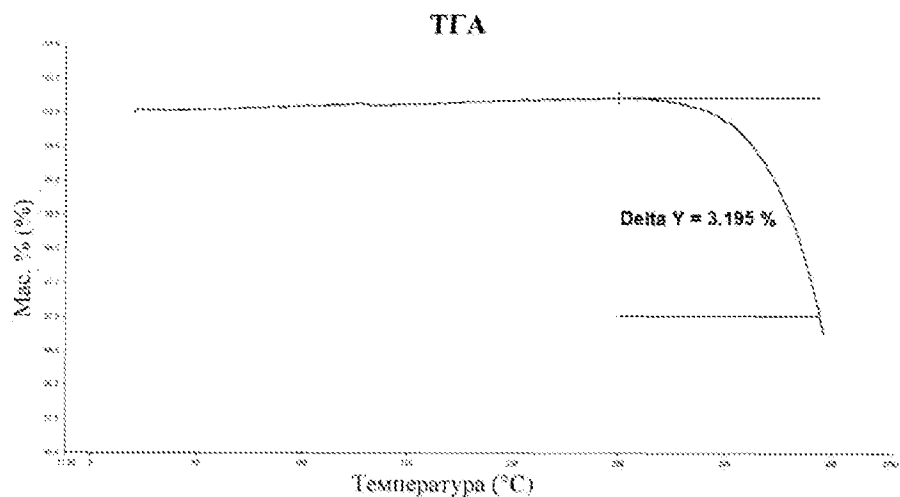
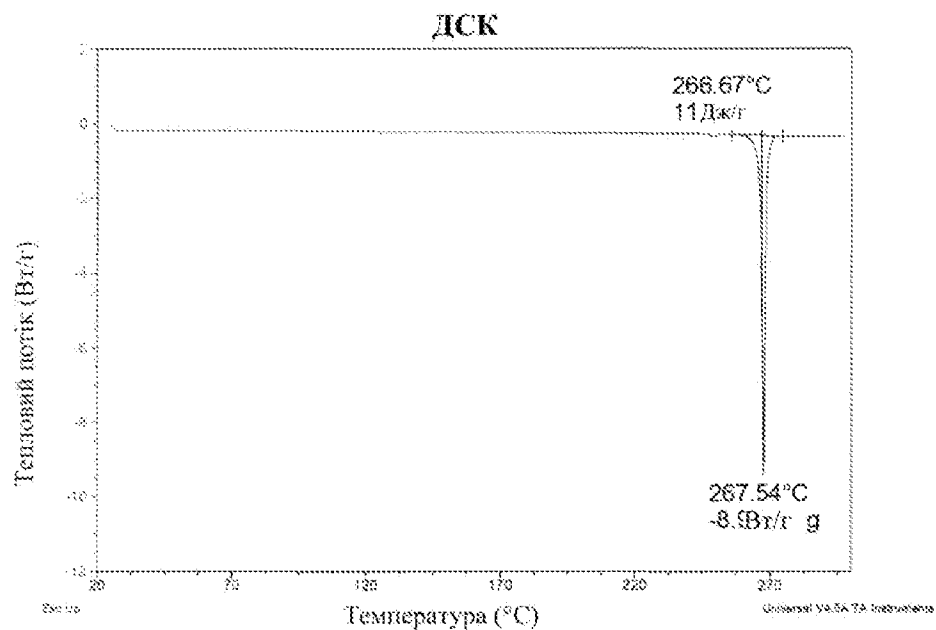
Фиг. 1

ДСК



Фиг. 2





Порошкова рентгенівська дифрактограма форми III

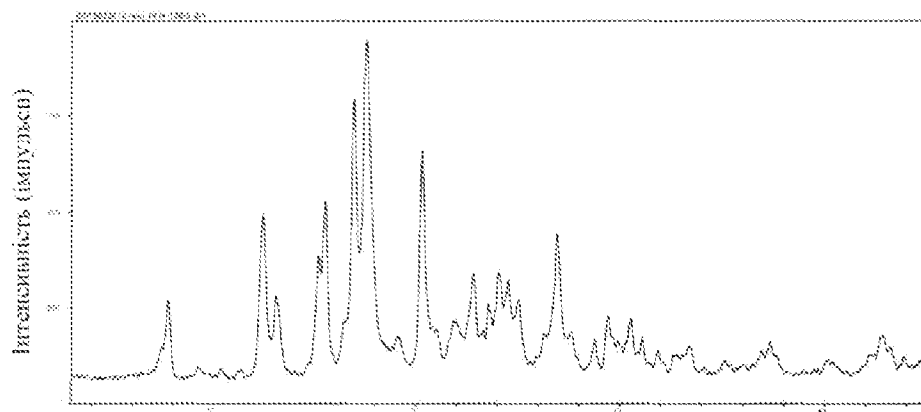


Fig. 8

Порошкова рентгенівська дифрактограма форми IV

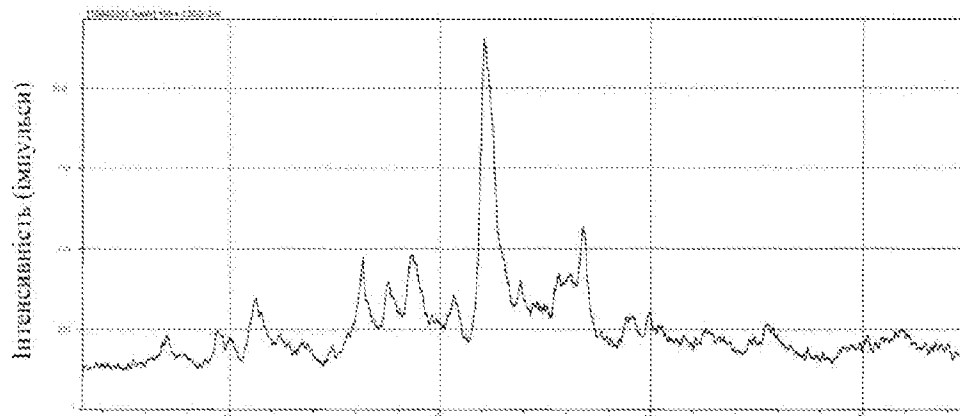


Fig. 9

Порошкова рентгенівська дифрактограма форми V

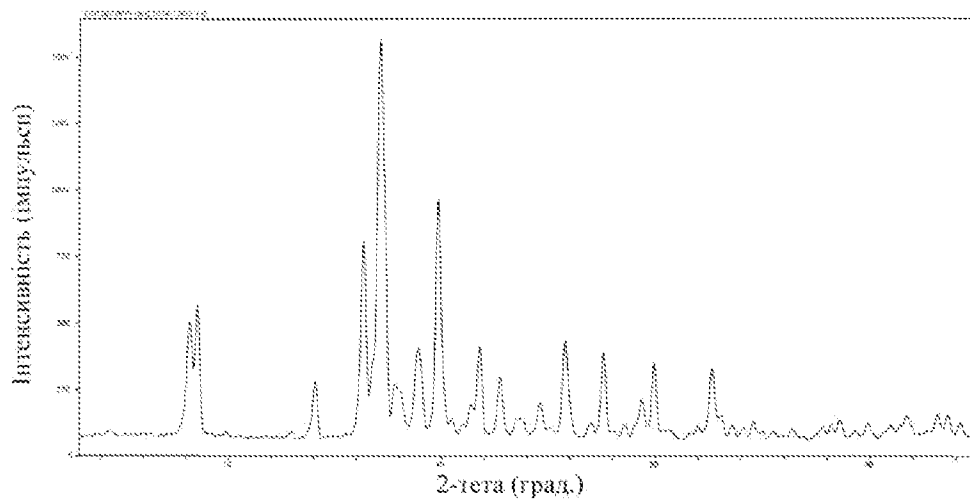


Fig. 10

Порошкова рентгенівська дифрактограма форми Va

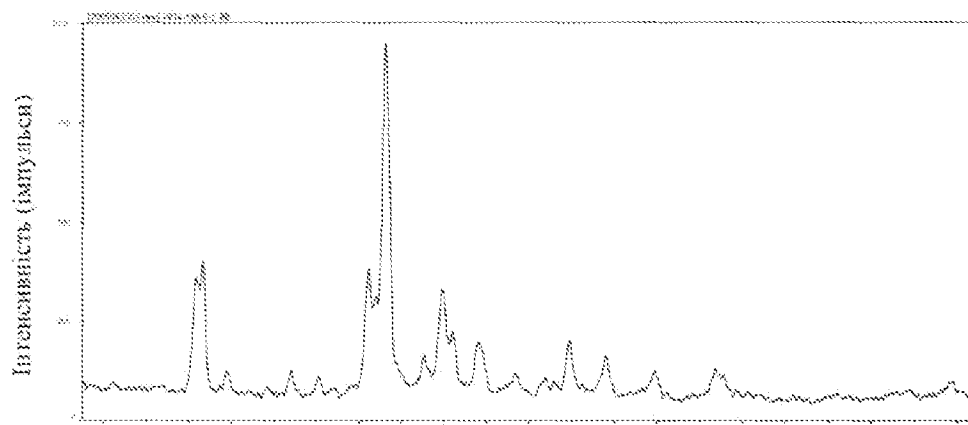


Fig. 11

Порошкова рентгенівська дифрактограма форми VI

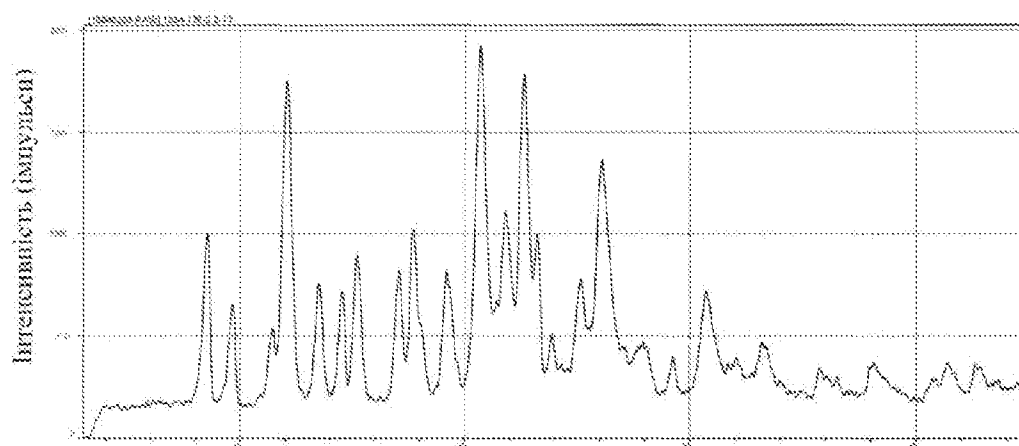


Fig. 12

Порошкова рентгенівська дифрактограма форми VII

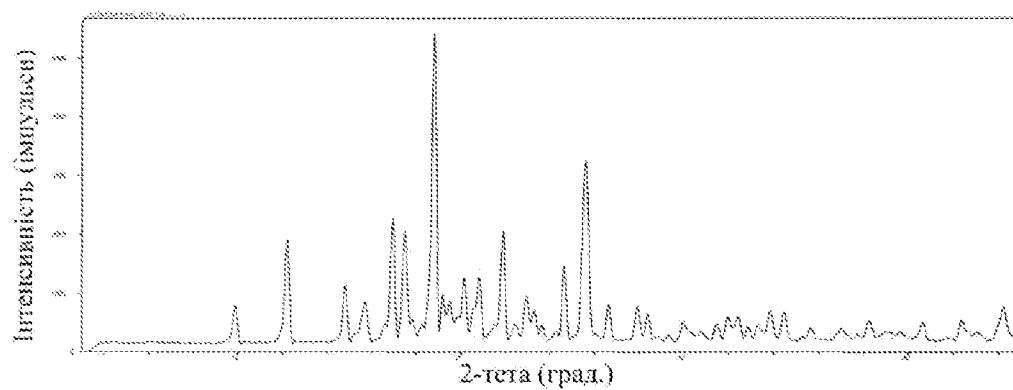


Fig. 13

Порошкова рентгенівська дифрактограма форми VIII

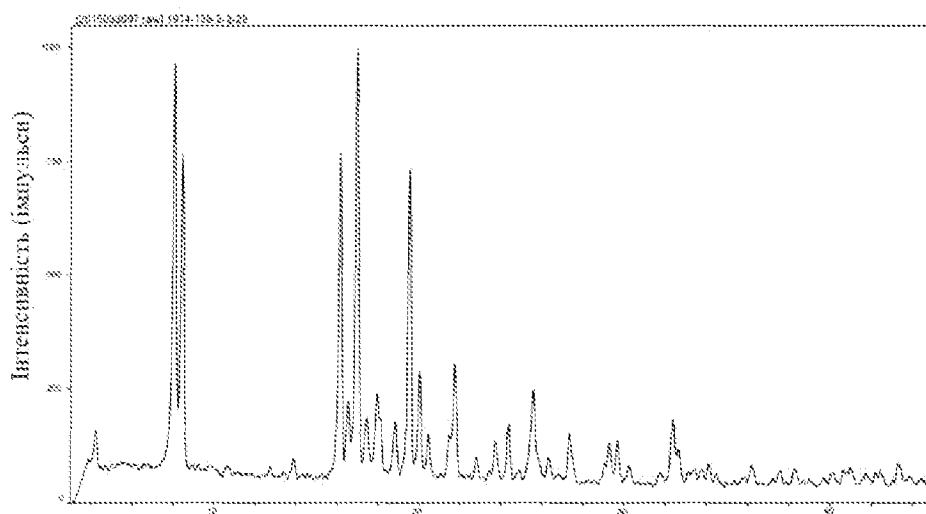


Fig. 14

Порошкова рентгенівська дифрактограма форми IX

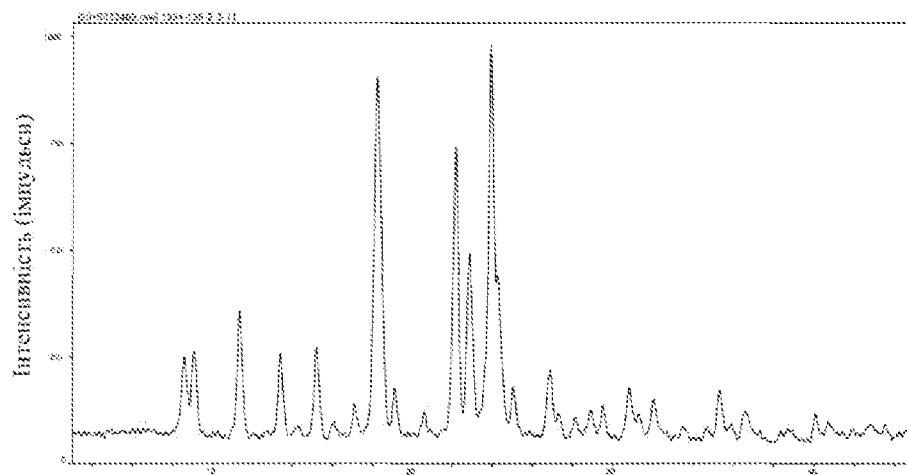


Fig. 15

Порошкова рентгенівська дифрактограма форми X

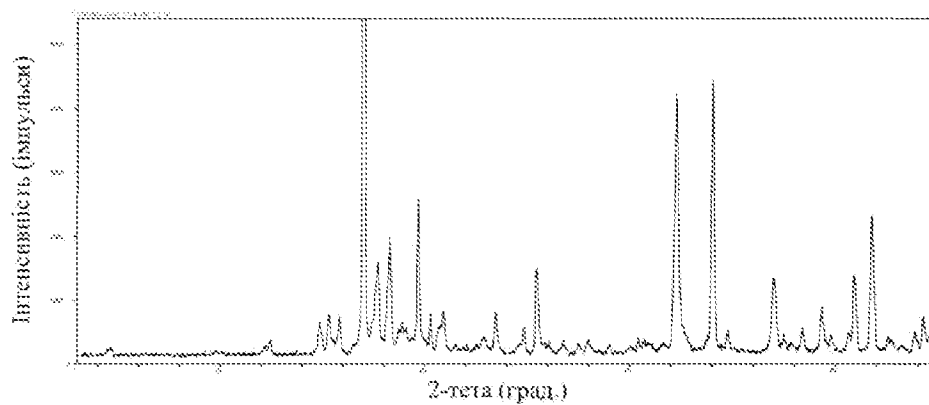


Fig. 16

Порошкова рентгенівська дифрактограма форми XI

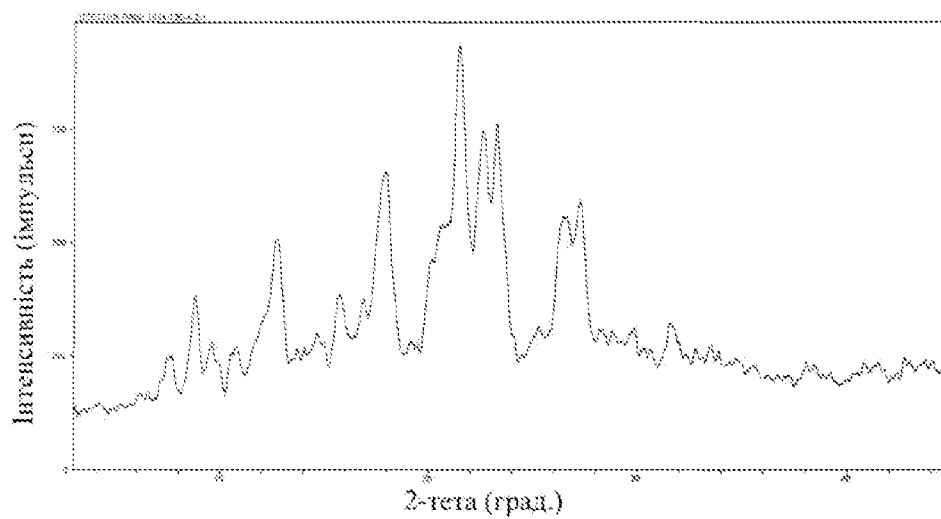


Fig. 17

Порошкова рентгенівська дифрактограма форми XII

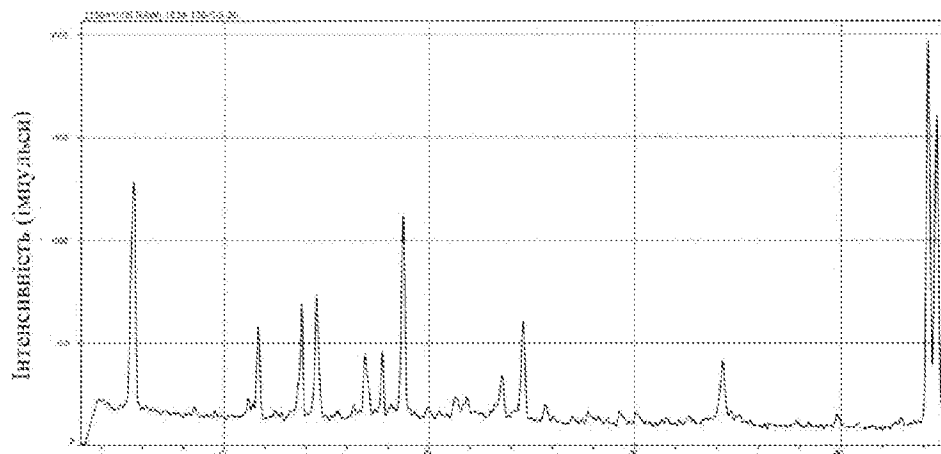


Fig. 18

Порошкова рентгенівська дифрактограма форми XIII

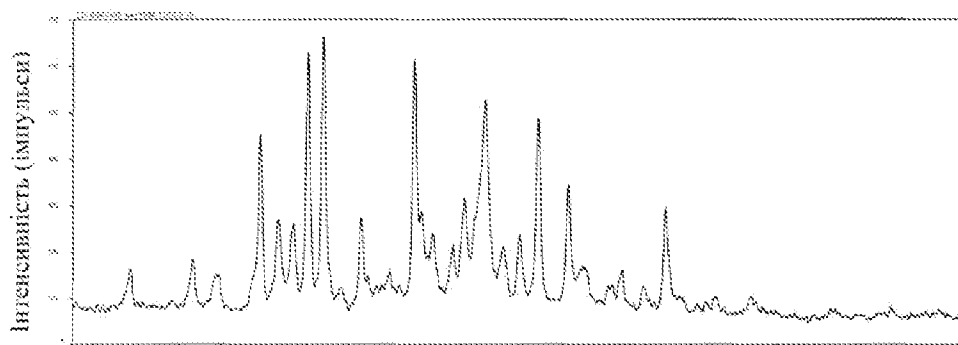
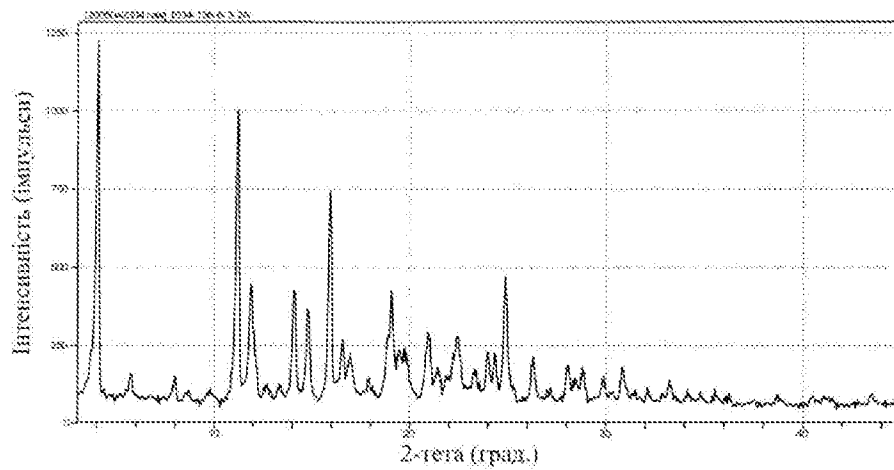


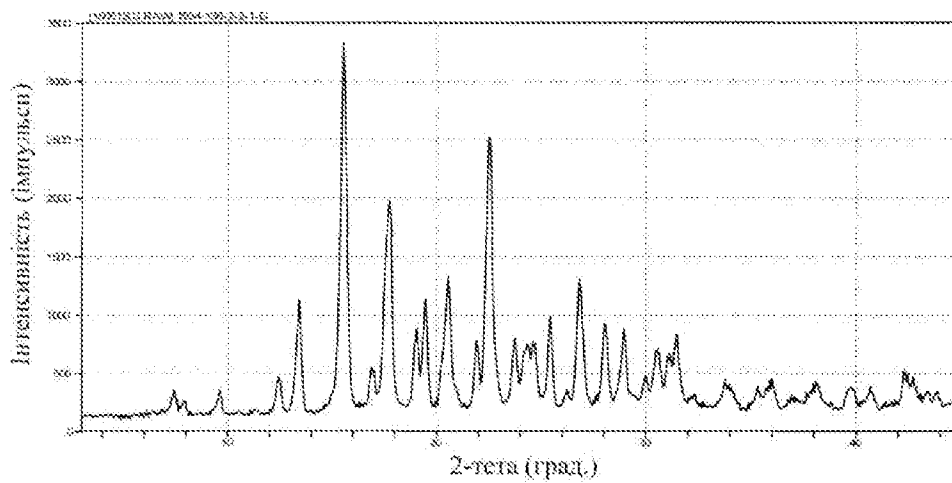
Fig. 19

Порошкова рентгенівська дифрактограма форми XIV



Фіг. 20

Порошкова рентгенівська дифрактограма форми XV



Фіг. 21