



(51) МПК
C07D 487/04 (2006.01)
C07B 59/00 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2016126919, 05.12.2014

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
 06.12.2013 US 61/912,636;
 05.06.2014 US 62/008,220;
 02.10.2014 US 62/058,819

(43) Дата публикации заявки: 06.12.2018 Бюл. № 34

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 06.07.2016

(86) Заявка РСТ:
 US 2014/068713 (05.12.2014)

(87) Публикация заявки РСТ:
 WO 2015/085132 (11.06.2015)

Адрес для переписки:
 129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, строение 3,
 ООО "Юридическая фирма Городисский и Партнеры"

(71) Заявитель(и):

ВЕРТЕКС ФАРМАСЮТИКАЛЗ
ИНКОРПОРЕЙТЕД (US)

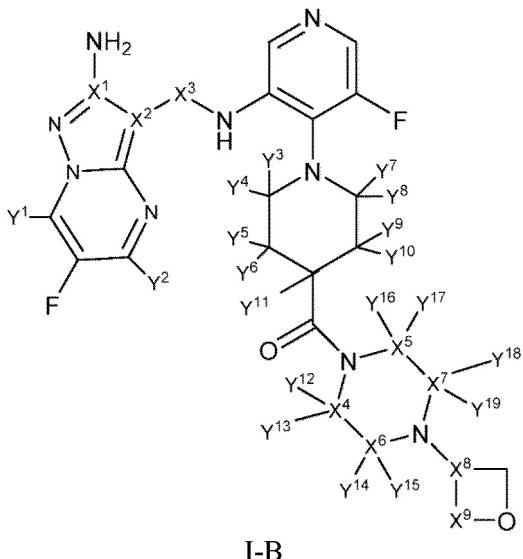
(72) Автор(ы):

ШАРРЬЕ Жан-Дамьян (GB),
 ДЭВИС Кристофер Джон (GB),
 ФРАЙСС Дамьян (GB),
 ЭТКСЕБАРРИЯ И ХАРДИ Горка (GB),
 ПЕГГ Саймон (GB),
 ПЬЕРАР Франсуаз (GB),
 ПИНДЕР Джоанн (GB),
 СТАДЛИ Джон (GB),
 ЗВИКЕР Карл (US),
 САНГХВИ Тапан (US),
 УОЛДО Майл (US),
 МЕДЕК Алес (US),
 ШОУ Дэвид Мэттью (GB),
 ПАНЕСАР Маниндер (GB),
 ЧЖАН Юэган (US),
 АЛЕМ Назиха (GB)

(54) СОЕДИНЕНИЯ, ПРИГОДНЫЕ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ АТР КИНАЗЫ

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы I-B:



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

каждый из $Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, Y^5, Y^6, Y^7, Y^8, Y^9, Y^{10}, Y^{11}, Y^{12}, Y^{13}, Y^{14}, Y^{15}, Y^{16}, Y^{17}, Y^{18}$ и Y^{19} независимо представляет собой водород или дейтерий; при условии, что, по меньшей мере, один из $Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, Y^5, Y^6, Y^7, Y^8, Y^9, Y^{10}, Y^{11}, Y^{12}, Y^{13}, Y^{14}, Y^{15}, Y^{16}$, Y^{17}, Y^{18} , и Y^{19} представляет собой дейтерий;

каждый из $X^1, X^2, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8$ и X^9 независимо выбирается из ^{12}C или ^{13}C ; и X^3 независимо выбирается из $-^{12}\text{C(O)}$ - или $-^{13}\text{C(O)}$ -.

2. Соединение по п.1, где $Y^{12}, Y^{13}, Y^{14}, Y^{15}, Y^{16}, Y^{17}, Y^{18}$, и Y^{19} представляют собой дейтерий и $Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, Y^5, Y^6, Y^7, Y^8, Y^9, Y^{10}$ и Y^{11} независимо выбираются из водорода или дейтерия.

3. Соединение по п.2, где $Y^{12}, Y^{13}, Y^{14}, Y^{15}, Y^{16}, Y^{17}, Y^{18}$, и Y^{19} представляют собой дейтерий и $Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, Y^5, Y^6, Y^7, Y^8, Y^9, Y^{10}$ и Y^{11} независимо выбираются из водородом.

4. Соединение по п.3, где:

$X^1, X^2, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8$ и X^9 представляют собой ^{12}C ; и X^3 представляет собой $-^{12}\text{C(O)}$ -.

5. Соединение по п.3, где:

$X^1, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8$ и X^9 представляют собой ^{12}C ;
 X^3 представляет собой $-^{13}\text{C(O)}$ -; и
 X^2 представляет собой ^{13}C .

6. Соединение по п.1, где $Y^{11}, Y^{12}, Y^{13}, Y^{14}, Y^{15}, Y^{16}, Y^{17}, Y^{18}$, и Y^{19} представляют собой дейтерий и $Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, Y^5, Y^6, Y^7, Y^8, Y^9$ и Y^{10} независимо выбираются из водорода или дейтерия.

7. Соединение по п.6, где $Y^{11}, Y^{12}, Y^{13}, Y^{14}, Y^{15}, Y^{16}, Y^{17}, Y^{18}$, и Y^{19} представляют собой дейтерий и $Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, Y^5, Y^6, Y^7, Y^8, Y^9$, и Y^{10} представляют собой водород.

8. Соединение по п.1, где $Y^2, Y^{12}, Y^{13}, Y^{14}, Y^{15}, Y^{16}, Y^{17}, Y^{18}$, и Y^{19} представляют собой дейтерий и $Y^1, Y^3, Y^4, Y^5, Y^6, Y^7, Y^8, Y^9, Y^{10}$ и Y^{11} независимо выбираются из водорода или дейтерия.

9. Соединение по п.8, где $Y^2, Y^{12}, Y^{13}, Y^{14}, Y^{15}, Y^{16}, Y^{17}, Y^{18}$, и Y^{19} представляют собой дейтерий и $Y^1, Y^3, Y^4, Y^5, Y^6, Y^7, Y^8, Y^9, Y^{10}$ и Y^{11} представляют собой водород.

10. Соединение по п.1, где Y^{12}, Y^{13}, Y^{18} и Y^{19} представляют собой дейтерий и $Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, Y^5, Y^6, Y^7, Y^8, Y^9, Y^{10}, Y^{11}, Y^{14}, Y^{15}, Y^{16}$ и Y^{17} представляют собой водород или дейтерий.

11. Соединение по п.10, где Y^{12}, Y^{13}, Y^{18} , и Y^{19} представляют собой дейтерий и $Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, Y^5, Y^6, Y^7, Y^8, Y^9, Y^{10}, Y^{11}, Y^{14}, Y^{15}, Y^{16}$ и Y^{17} представляют собой водород.

12. Соединение по п.1, где $Y^3, Y^4, Y^5, Y^6, Y^7, Y^8, Y^9, Y^{10}$ и Y^{11} представляют собой дейтерий и $Y^1, Y^2, Y^{12}, Y^{13}, Y^{14}, Y^{15}, Y^{16}, Y^{17}, Y^{18}$ и Y^{19} независимо выбираются из дейтерия или водорода.

13. Соединение по п.12, где $Y^3, Y^4, Y^5, Y^6, Y^7, Y^8, Y^9, Y^{10}$ и Y^{11} представляют собой дейтерий и $Y^1, Y^2, Y^{12}, Y^{13}, Y^{14}, Y^{15}, Y^{16}, Y^{17}, Y^{18}$ и Y^{19} представляют собой водород.

14. Соединение по п.1, где Y^2 и Y^{11} представляют собой дейтерий и $Y^1, Y^3, Y^4, Y^5, Y^6, Y^7, Y^8, Y^9, Y^{10}, Y^{12}, Y^{13}, Y^{14}, Y^{15}, Y^{16}, Y^{17}, Y^{18}$ и Y^{19} представляют собой дейтерий или водород.

15. Соединение по п.14, где Y^2 и Y^{11} представляют собой дейтерий и $Y^1, Y^3, Y^4, Y^5, Y^6, Y^7, Y^8, Y^9, Y^{10}, Y^{12}, Y^{13}, Y^{14}, Y^{15}, Y^{16}, Y^{17}, Y^{18}$ и Y^{19} представляют собой водород.

16. Соединение по п.1, где Y^2 представляет собой дейтерий и $Y^1, Y^3, Y^4, Y^5, Y^6, Y^7, Y^8, Y^9, Y^{10}, Y^{11}, Y^{12}, Y^{13}, Y^{14}, Y^{15}, Y^{16}, Y^{17}, Y^{18}$ и Y^{19} представляют собой дейтерий или водород.

17. Соединение по п.16, где Y^2 представляет собой дейтерий и $Y^1, Y^3, Y^4, Y^5, Y^6, Y^7, Y^8, Y^9, Y^{10}, Y^{11}, Y^{12}, Y^{13}, Y^{14}, Y^{15}, Y^{16}, Y^{17}, Y^{18}$ и Y^{19} представляют собой водород.

18. Соединение по п.17, где:

$X^1, X^2, X^4, X^5, X^6, X^7$ и X^8 представляют собой ^{12}C ;

X^3 представляет собой $-^{12}C(O)-$; и

X^9 представляет собой ^{13}C .

19. Соединение по п.17, где:

X^1, X^2, X^8 и X^9 представляют собой ^{12}C ;

X^3 представляет собой $-^{12}C(O)-$; и

X^4, X^5, X^6 и X^7 представляют собой ^{13}C .

20. Соединение по п.17, где:

$X^2, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8$ и X^9 представляют собой ^{12}C ;

X^3 представляет собой $-^{12}C(O)-$; и

X^1 представляет собой ^{13}C .

21. Соединение по п.17, где:

X^2, X^4, X^5, X^6, X^7 и X^9 представляют собой ^{12}C ;

X^3 представляет собой $-^{13}C(O)-$; и

X^1 и X^8 представляют собой ^{13}C .

22. Соединение по п.1, где Y^{11} представляет собой дейтерий и $Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, Y^5, Y^6, Y^7, Y^8, Y^9, Y^{10}, Y^{12}, Y^{13}, Y^{14}, Y^{15}, Y^{16}, Y^{17}, Y^{18}$ и Y^{19} независимо выбираются из водорода

или дейтерия.

23. Соединение по п.21, где Y¹¹ представляет собой дейтерий и Y¹, Y², Y³, Y⁴, Y⁵, Y⁶, Y⁷, Y⁸, Y⁹, Y¹⁰, Y¹², Y¹³, Y¹⁴, Y¹⁵, Y¹⁶, Y¹⁷, Y¹⁸ и Y¹⁹ представляют собой водород.

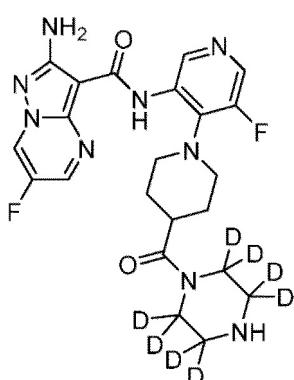
24. Соединение по п.22, где:

X¹, X⁴, X⁵, X⁶, X⁷, X⁸ и X⁹ представляют собой ¹²C;

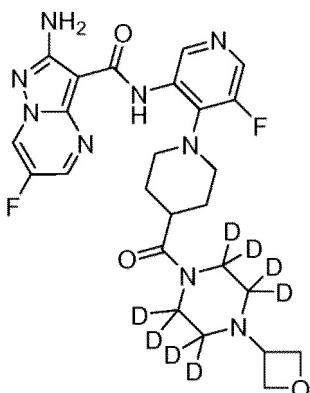
X³ представляет собой -¹²C(O)-; и

X² представляет собой ¹³C.

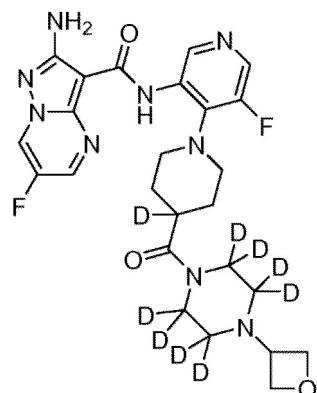
25. Соединение по любому из пп.1-24, выбранное из следующих соединений:



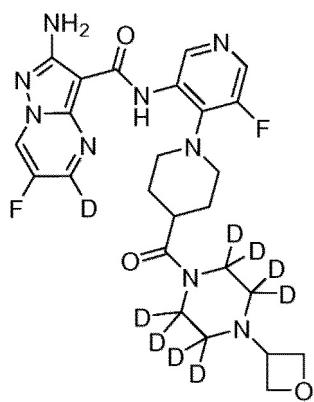
I-2



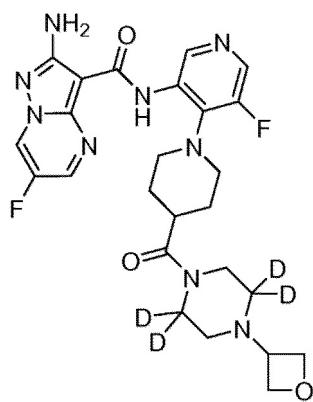
I-3



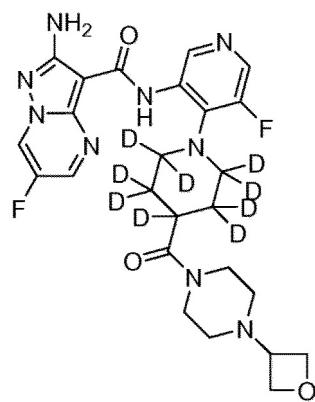
I-4



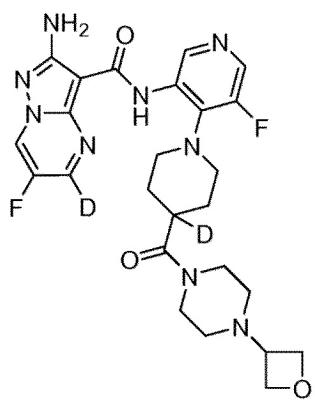
I-5



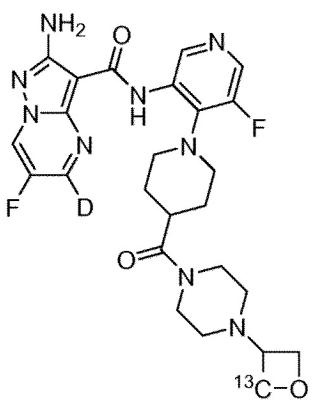
I-6



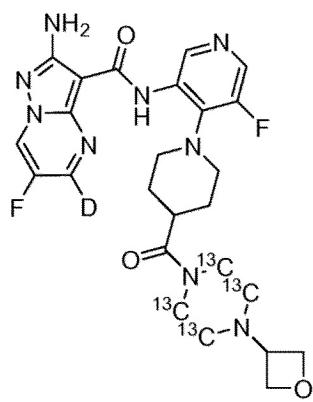
I-7



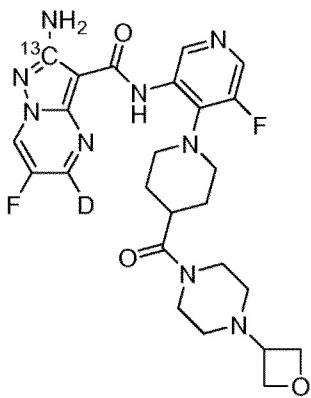
I-8



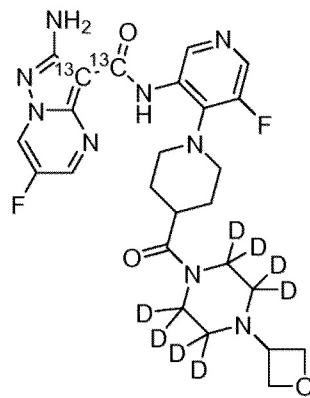
I-9



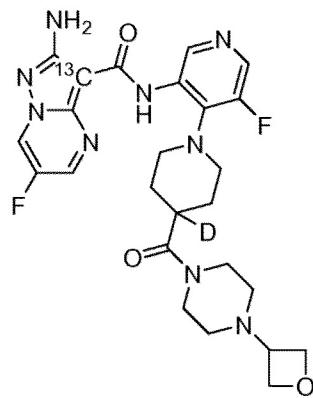
I-10



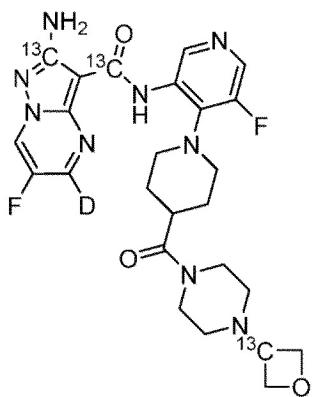
1-11



1-12

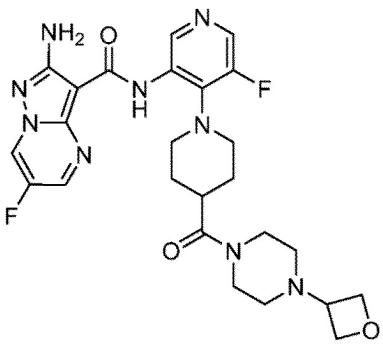


1-13



1-14

26. Твердая форма соединения формулы I-1:



I-1

где форма выбирается из группы, состоящей из Соединения I-1 этанольного сольваты, Соединения I-1 гидрата I, Соединения I-1 гидрата II, Соединения I-1 безводной формы А, Соединения I-1 безводной формы В, Соединения I-1 безводной формы С, Соединения I-1 DMSO сольваты, Соединения I-1 DMAc сольваты, Соединения I-1 ацетонового сольваты или Соединения I-1 изопропанольного сольваты.

27. Твердая форма по п.26, где форма представляет собой Соединение I-1 этанольный сольват.

28. Твердая форма по п.26, где форма представляет собой кристаллическое Соединение I-1 этанольный сольват.

29. Твердая форма по п.28, где кристаллическое Соединение I-1 этанольный сольват имеет отношение соединения I-1 к этанолу примерно 1:0.72.

30. Твердая форма по п.28, отличающаяся потерями массы примерно от 5,76% в диапазоне температур примерно от 166 примерно до 219°C.

A
2016126919A
R U

R U
2016126919 A

31. Твердая форма по п.28, отличающаяся одним или несколькими пиками, выраженными в единицах 2 тэта $\pm 0,2$, примерно при 17,2, 19,7, 23,8, 24,4 и 29,0 градуса на картине дифракции рентгеновского излучения на порошках, полученной с использованием излучения Cu K альфа.

32. Твердая форма по п.28, отличающаяся тем, что имеет картину дифракции рентгеновского излучения на порошках по существу такую же, как это показано на Фигуре 1a.

33. Твердая форма по п.28, отличающаяся тем, что имеет один или несколько пиков, соответствующих $175,4 \pm 0,3$ м.д., $138,0 \pm 0,3$ м.д., $123,1 \pm 0,3$ м.д., $57,8 \pm 0,3$ м.д., $44,0 \pm 0,3$ м.д. и $19,5 \pm 0,3$ м.д. в спектре твердотельного C^{13} ЯМР.

34. Твердая форма по п.28, отличающаяся тем, что имеет один или несколько пиков, соответствующих $-136,0 \pm 0,3$ м.д. и $-151,6 \pm 0,3$ м.д. в спектре твердотельного F^{19} ЯМР.

35. Твердая форма по п.26, где форма представляет собой Соединение I-1· гидрат I.

36. Твердая форма по п.26, где форма представляет собой кристаллическое Соединение I-1· гидрат I.

37. Твердая форма по п.36, где кристаллическое Соединение I-1· гидрат I имеет отношение Соединения I-1 к H_2O примерно 1:4,5.

38. Твердая форма по п.36, отличающаяся потерями массы примерно от 14,56% в диапазоне температур примерно от 25 примерно до $100^{\circ}C$.

39. Твердая форма по п.36, отличающаяся одним или несколькими пиками, выраженными в единицах 2 тэта $\pm 0,2$, примерно при 6,5, 12,5, 13,7, 18,8, и 26,0 градуса на картине дифракции рентгеновского излучения на порошках, полученной с использованием излучения Cu K альфа.

40. Твердая форма по п.36, отличающаяся тем, что имеет картину дифракции рентгеновского излучения на порошках по существу такую же, как это показано на Фигуре 1b.

41. Твердая форма по п.26, где форма представляет собой Соединение I-1· гидрат II.

42. Твердая форма по п.26, где форма представляет собой кристаллическое Соединение I-1· гидрат II.

43. Твердая форма по п.42, отличающаяся одним или несколькими пиками, выраженными в единицах 2 тэта $\pm 0,2$, примерно при 10,1, 11,3, 11,9, 20,2, и 25,1 градуса на картине дифракции рентгеновского излучения на порошках, полученной с использованием излучения Cu K альфа.

44. Твердая форма по п.42, отличающаяся тем, что имеет один или несколько пиков, соответствующих $177,0 \pm 0,3$ м.д., $158,2 \pm 0,3$ м.д., $142,9 \pm 0,3$ м.д., $85,1 \pm 0,3$ м.д., $58,9 \pm 0,3$ м.д. и $31,9 \pm 0,3$ м.д. в спектре твердотельного C^{13} ЯМР.

45. Твердая форма по п.42, отличающаяся тем, что имеет один или несколько пиков, соответствующих $-138,0 \pm 0,3$ м.д. и $-152,7 \pm 0,3$ м.д. в спектре твердотельного F^{19} ЯМР.

46. Твердая форма по п.26, где форма представляет собой Соединение I-1· безводную форму А.

47. Твердая форма по п.26, где форма представляет собой кристаллическое Соединение I-1· безводную форму А.

48. Твердая форма по п.47, отличающаяся потерями массы примерно от 0,96% в диапазоне температур примерно от 25 примерно до $265^{\circ}C$.

49. Твердая форма по п.47, отличающаяся одним или несколькими пиками, выраженными в единицах 2 тэта $\pm 0,2$, примерно при 6,1, 12,2, 14,5, 22,3, и 31,8 градуса на картине дифракции рентгеновского излучения на порошках, полученной с использованием излучения Cu K альфа.

50. Твердая форма по п.47, отличающаяся тем, что имеет картину дифракции

рентгеновского излучения на порошках по существу такую же, как это показано на Фигуре 1с.

51. Твердая форма по п.47, отличающаяся тем, что имеет один или несколько пиков, соответствующих $175,9 \pm 0,3$ м.д., $138,9 \pm 0,3$ м.д., $74,1 \pm 0,3$ м.д., $42,8 \pm 0,3$ м.д. и $31,5 \pm 0,3$ м.д. в спектре твердотельного C^{13} ЯМР.

52. Твердая форма по п.47, отличающаяся тем, что имеет один или несколько пиков, соответствующих $-136,8 \pm 0,3$ м.д. и $-155,7 \pm 0,3$ м.д. в спектре твердотельного F^{19} ЯМР.

53. Твердая форма по п.26, где форма представляет собой Соединение I-1· безводную форму В.

54. Твердая форма по п.26, где форма представляет собой кристаллическое Соединение I-1· безводную форму В.

55. Твердая форма по п.54, отличающаяся потерями массы примерно от 2,5% в диапазоне температур примерно от 25 примерно до 175°C.

56. Твердая форма по п.54, отличающаяся одним или несколькими пиками, выраженными в единицах 2 тэта $\pm 0,2$, примерно при 7,2, 8,3, 12,9, 19,5, и 26,6 градуса на картине дифракции рентгеновского излучения на порошках, полученной с использованием излучения Cu K альфа.

57. Твердая форма по п.54, отличающаяся тем, что имеет картину дифракции рентгеновского излучения на порошках по существу такую же, как это показано на Фигуре 1d.

58. Твердая форма по п.54, отличающаяся тем, что имеет один или несколько пиков, соответствующих $173,4 \pm 0,3$ м.д., $164,5 \pm 0,3$ м.д., $133,5 \pm 0,3$ м.д., $130,8 \pm 0,3$ м.д., $67,7 \pm 0,3$ м.д., $45,3 \pm 0,3$ м.д. и $25,9 \pm 0,3$ м.д. в спектре твердотельного C^{13} ЯМР.

59. Твердая форма по п.42, отличающаяся тем, что имеет один или несколько пиков, соответствующих $-138,0 \pm 0,3$ м.д. и $-153,5 \pm 0,3$ м.д. в спектре твердотельного F^{19} ЯМР.

60. Твердая форма по п.26, где форма представляет собой Соединение I-1· безводную форму С.

61. Твердая форма по п.26, где форма представляет собой кристаллическое Соединение I-1· безводную форму С.

62. Твердая форма по п.61, отличающаяся одним или несколькими пиками, выраженными в единицах 2 тэта $\pm 0,2$, примерно при 6,8, 13,4, 15,9, 30,9, и 32,9 градуса на картине дифракции рентгеновского излучения на порошках, полученной с использованием излучения Cu K альфа.

63. Твердая форма по п.61, отличающаяся тем, что имеет картину дифракции рентгеновского излучения на порошках по существу такую же, как это показано на Фигуре 1e.

64. Твердая форма по п.61, отличающаяся тем, что имеет один или несколько пиков, соответствующих $175,2 \pm 0,3$ м.д., $142,5 \pm 0,3$ м.д., $129,6 \pm 0,3$ м.д., $73,5 \pm 0,3$ м.д., $54,0 \pm 0,3$ м.д. и $46,7 \pm 0,3$ м.д. в спектре твердотельного C^{13} ЯМР.

65. Твердая форма по п.61, отличающаяся тем, что имеет один или несколько пиков, соответствующих $-131,2 \pm 0,3$ м.д. и $-150,7 \pm 0,3$ м.д. в спектре твердотельного F^{19} ЯМР.

66. Твердая форма по п.26, где форма представляет собой Соединение I-1· DMSO сольват.

67. Твердая форма по п.26, где форма представляет собой кристаллическое Соединение I-1 DMSO сольват.

68. Твердая форма по п.67, где кристаллическое Соединение I-1· DMSO сольват имеет отношение Соединения I-1 к DMSO примерно 1:1.

69. Твердая форма по п.67, отличающаяся потерями массы примерно от 12,44% в

диапазоне температур примерно от 146 примерно до 156°C.

70. Твердая форма по п.67, отличающаяся одним или несколькими пиками, выраженными в единицах 2 тэта $\pm 0,2$, примерно при 8,9, 14,8, 16,5, 18,6, 20,9, 22,2, и 23,4 градуса на картине дифракции рентгеновского излучения на порошках, полученной с использованием излучения Си К альфа.

71. Твердая форма по п.67, отличающаяся тем, что имеет картину дифракции рентгеновского излучения на порошках по существу такую же, как это показано на Фигуре 1g.

72. Твердая форма по п.26, где форма представляет собой Соединение I-1· DMAC сольват.

73. Твердая форма по п.26, где форма представляет собой кристаллическое Соединение I-1· DMAC сольват.

74. Твердая форма по п.75, где кристаллическое Соединение I-1· DMAC сольват имеет отношение соединения I-1 к DMAC примерно 1:1,3.

75. Твердая форма по п.75, отличающаяся потерями массы примерно от 17,76% в диапазоне температур примерно от 85 примерно до 100°C.

76. Твердая форма по п.75, отличающаяся одним или несколькими пиками, выраженными в единицах 2 тэта $\pm 0,2$, примерно при 6,0, 15,5, 17,7, 18,1, 20,4, и 26,6 градуса на картине дифракции рентгеновского излучения на порошках, полученной с использованием излучения Си К альфа.

77. Твердая форма по п.75, отличающаяся тем, что имеет картину дифракции рентгеновского излучения на порошках по существу такую же, как это показано на Фигуре 1h.

78. Твердая форма по п.26, где форма представляет собой Соединение I-1· ацетоновый сольват.

79 Твердая форма по п.26, где форма представляет собой кристаллическое Соединение I-1· ацетоновый сольват.

80. Твердая форма по п.79, где кристаллическое Соединение I-1· ацетоновый сольват имеет отношение Соединения I-1 к ацетону примерно 1:0,44.

81. Твердая форма по п.79, отличающаяся потерями массы примерно от 4,55% в диапазоне температур примерно от 124 примерно до 151°C.

82. Твердая форма по п.79, отличающаяся одним или несколькими пиками, выраженными в единицах 2 тэта $\pm 0,2$, примерно при 8,9, 15,5, 15,8, 16,7, 22,3, 25,7, и 29,0 градуса на картине дифракции рентгеновского излучения на порошках, полученной с использованием излучения Си К альфа.

83. Твердая форма по п.79, отличающаяся тем, что имеет картину дифракции рентгеновского излучения на порошках по существу такую же, как это показано на Фигуре 1i.

84. Твердая форма по п.26, где форма представляет собой Соединение I-1· изопропанольный сольват.

85. Твердая форма по п.26, где форма представляет собой кристаллическое Соединение I-1· изопропанольный сольват.

86. Твердая форма по п.85, где кристаллическое Соединение I-1· изопропанольный сольват имеет отношение Соединения I-1 к изопропанолу примерно 1:0,35.

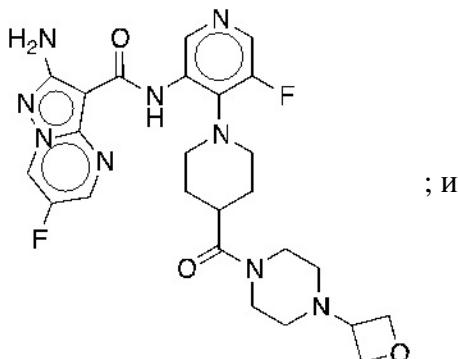
87. Твердая форма по п.85, отличающаяся потерями массы примерно от 3,76% в диапазоне температур примерно от 136 примерно до 180°C.

88. Твердая форма по п.85, отличающаяся одним или несколькими пиками, выраженными в единицах 2 тэта $\pm 0,2$, примерно при 6,9, 17,1, 17,2, 19,1, 19,6, 23,7, 24,4, и 28,9 градуса на картине дифракции рентгеновского излучения на порошках, полученной с использованием излучения Си К альфа.

89. Твердая форма по п.85, отличающаяся тем, что имеет картину дифракции рентгеновского излучения на порошках по существу такую же, как это показано на Фигуре 1j.

90. Композиция, содержащая:

а) Соединение I-1 или его фармацевтически приемлемую соль, где Соединение I-1 представлено следующей структурной формулой:



б) одно или несколько вспомогательных веществ.

91. Композиция по п.90, где одно или несколько вспомогательных веществ включает одно или несколько веществ, выбранных из группы, состоящей из одного или нескольких наполнителей, одного или нескольких смачивающих агентов, одного или нескольких смазывающих веществ и одного или нескольких разрыхлителей.

92. Композиция по п.90 или 91, где одно или несколько вспомогательных веществ содержит один или несколько наполнителей.

93. Композиция по п.92, где один или несколько наполнителей присутствуют в количестве в пределах примерно от 10 примерно до 88% масс. по отношению к общей массе композиции.

94. Композиция по п.92 или 93, где один или несколько наполнителей выбирают из группы, состоящей из маннитола, лактозы, сахарозы, декстрозы, мальтодекстрина, сорбитола, ксилитола, порошкообразной целлюлозы, микрокристаллической целлюлозы, силикатированной микрокристаллической целлюлозы, метилцеллюлозы, этилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозы, метилгидроксиэтилцеллюлозы, крахмала, желатинированного крахмала, двухосновного кальция фосфата, сульфата кальция и карбоната кальция.

95. Композиция по п.94, где один или несколько наполнителей выбирается из микрокристаллической целлюлозы и лактозы.

96. Композиция по любому из пп.90-95, где одно или несколько вспомогательных веществ включают один или несколько разрыхлителей.

97. Композиция по п.96, где один или несколько разрыхлителей присутствуют в количестве в пределах примерно от 1 примерно до 15% масс. по отношению к общей массе композиции.

98. Композиция по п.96 или 97, где один или несколько разрыхлителей выбирают из группы, состоящей из натрия кросскармелозы, альгината натрия, альгината кальция, альгиновой кислоты, крахмала, предварительно желатинизированного крахмала, натрий крахмала гликолята, кросповидона, целлюлозы и ее производных, кальция карбоксиметилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлоза натрия, полисахаридов сои, гуаровой смолы, ионообменной смолы, шипучей системы на основе пищевых кислот и компонента щелочного карбоната и натрия бикарбоната.

99. Композиция по п.98, где один или несколько разрыхлителей представляют собой натрий кросскармелозу.

100. Композиция по любому из пп.90-99, где одно или несколько вспомогательных веществ содержат одно или несколько смазывающих веществ.

101. Композиция по п.100, где одно или несколько смазывающих веществ присутствуют в количестве в пределах примерно от 0,1 примерно до 10% масс. по отношению к общей массе композиции.

102. Композиция по п.100 или 101, где одно или несколько смазывающих веществ выбирают из группы, состоящей из талька, жирной кислоты, стеариновой кислоты, стеарата магния, стеарата кальция, стеарата натрия, глицерила моностеарата, натрия лаурилсульфата, натрия стеарилфумарата, гидрированных масел, жирного спирта, сложного эфира жирной кислоты, глицерилбегената, минерального масла, растительного масла, лейцина, бензоата натрия и их сочетаний.

103. Композиция по п.102, где одно или несколько смазывающих веществ представляет собой натрий стеарилфумарат.

104. Композиция по любому из пп.90-103, содержащая:

а) количество Соединения I-1 в пределах примерно от 5 примерно до 50% масс. по отношению к общей массе композиции;

б) количество одного или нескольких смазывающих веществ в пределах примерно от 0,1 примерно до 10% масс. по отношению к общей массе композиции;

в) количество одного или нескольких разрыхлителей в пределах примерно от 1 примерно до 15% масс. по отношению к общей массе композиции; и

г) количество одного или нескольких наполнителей в пределах примерно от 10 примерно до 90% масс. по отношению к общей массе композиции.

105. Композиция по любому из пп.90-104, содержащая:

а) количество Соединения I-1 примерно 10% масс. по отношению к общей массе композиции;

б) количество лактозы моногидрата примерно 28% масс. по отношению к общей массе композиции;

в) количество Avicel PH-101 (микрокристаллической целлюлозы) примерно 55% масс. по отношению к общей массе композиции;

г) количество Ac-Di-Sol (натрия кросскармелозы) примерно 5% масс. по отношению к общей массе композиции; и

д) количество натрия стеарилфумарата примерно 3% масс. по отношению к общей массе композиции.

106. Композиция по любому из пп.90-105, где по существу вся масса Соединения I-1 представляет собой Форму А.

107. Композиция по п.106, где, по меньшей мере, 90% масс. Соединения I-1 представляет собой Форму А.

108. Композиция по п.107, где, по меньшей мере, 95% масс. Соединения I-1 представляет собой Форму А.

109. Композиция по п.108, где, по меньшей мере, 98% масс. Соединения I-1 представляет собой Форму А.

110. Кристаллическая форма Соединения I-1, имеющая моноклинную кристаллическую систему, центросимметричную пространственную группу Р21/c и следующие параметры элементарной ячейки:

$$a=15,29(3)\text{\AA}, \alpha=90^\circ,$$

$$b=12,17(2)\text{\AA}, \beta=107,22(3)^\circ,$$

$$c=14,48(3)\text{\AA}, \gamma=90^\circ.$$

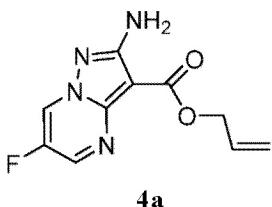
111. Способ получения Соединения I-1· безводной формы А, включающий перемешивание суспензии, содержащей Соединение I-1· этанольный сольват и тетрагидрофуран.

112. Способ получения Соединения I-1· безводной формы А, включающий перемешивание суспензии, содержащей Соединение I-1· аморфное, изопропанол и воду.

113. Способ по п.112, в котором суспензию нагревают примерно до температуры в пределах между 65 и примерно 80°C.

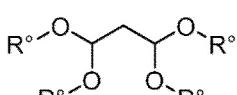
114. Способ по п.115, в котором суспензию нагревают до температуры в пределах примерно между 70 и примерно 75°C.

115. Способ получения соединения формулы 4а:



включающий стадии:

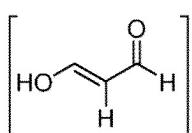
d) взаимодействия соединения формулы 35:



35

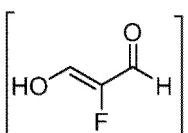
где R° представляет собой C₁₋₆-алифатическое соединение,

при кислотных условиях с образованием соединения формулы 36:



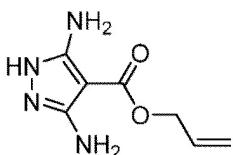
36

e) взаимодействия соединения формулы 36 с электрофильным фторирующим агентом с образованием соединения формулы 38:



38

f) взаимодействия соединения формулы 38 с соединением формулы 3:



3

при соответствующих условиях конденсации с образованием соединения формулы 4а.

116. Способ по п.115, в котором R° независимо выбирается из метила, этила, пропила, изопропила, бутила и пентила.

117. Способ по п.116, в котором R° независимо выбирается из метила или этила.

118. Способ по п.115, где электрофильный фторирующий агент представляет собой 1-(хлорметил)-4-фтор-1,4-диазонийбицикло[2,2,2]октан дитетрафторборат.

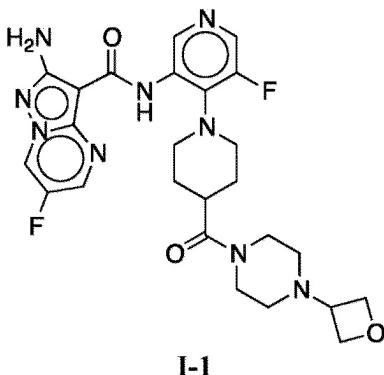
119. Способ по п.115, в котором электрофильный фторирующий агент представляет собой газообразный фтор.

120. Способ по п.115, в котором соответствующие условия конденсации включают

взаимодействие соединения формулы 38 с соединением формулы 3 в присутствии растворителя.

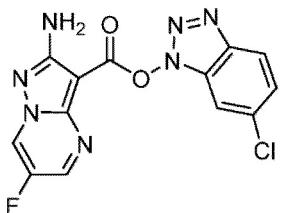
121. Способ по п.120, в котором растворитель выбирают из DMF или DMSO.

122. Способ получения соединения формулы I-1:



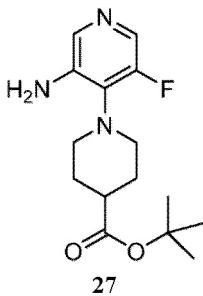
включающий стадию:

е) взаимодействия соединения формулы 6a*:

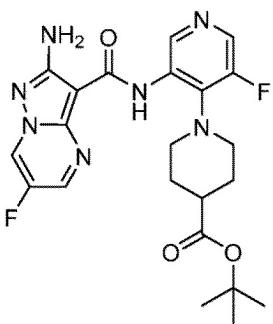


6a*

с соединением формулы 27:



при соответствующих условиях образования амидной связи с образованием соединения формулы 28:

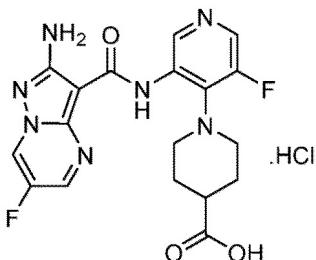


28

f) очистку соединения формулы 28 с использованием соответствующего хелатирующего агента для палладия;

g) взаимодействия соединения формулы 28 при соответствующих условиях снятия

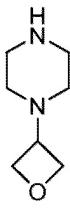
защиты с образованием соединения формулы 30:



30

;

h) взаимодействия соединения формулы 30 с соединением формулы 25:



25

при соответствующих условиях образования амидной связи с образованием соединения формулы I-1.

123. Способ по п.122, в котором соответствующие условия для образования амидной связи включают взаимодействие соединения формулы 30 с соединением формулы 25 в присутствии партнера для образования амидной связи, аprotонного растворителя и основания.

124. Соединение по п.123, где аprotонный растворитель независимо выбирают из NMP, DMF или тетрагидрофурана.

125. Способ по п.124, в котором аprotонный растворитель представляет собой тетрагидрофуран.

126. Способ по п.123, в котором основание представляет собой алифатический амин.

127. Способ по п.126, в котором основание представляет собой DIPEA.

128. Способ по любому из пп.123-127, в котором партнер для образования амидной связи независимо выбирают из CDI, TBTU, или TCTU.

129. Способ по п.128, в котором партнер для образования амидной связи представляет собой TCTU.

130. Способ по п.128, в котором партнер для образования амидной связи представляет собой CDI.

131. Способ по п.122, в котором соответствующие условия снятия защиты включают взаимодействие соединения формулы 28 с кислотой в присутствии растворителя.

132. Способ по п.131, в котором кислота представляет собой HCl.

133. Способ по п.131, в котором растворитель представляет собой 1,4-диоксан.

134. Способ по п.122, в котором соответствующие условия для образования амидной связи включают взаимодействие соединения формулы ба* с соединением формулы 27 в аprotонном растворителе при нагреве.

135. Способ по п.134, в котором аprotонный растворитель независимо выбирается из NMP, пиридин или DMF.

136. Способ по п.135, в котором аprotонный растворитель представляет собой пиридин.

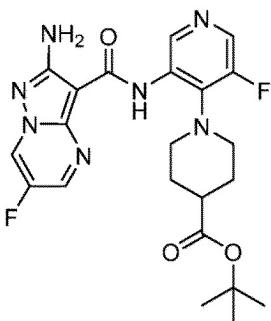
137. Способ по любому из пп.136, в котором реакцию осуществляют при температуре, по меньшей мере, 80°C.

138. Способ по п.122, в котором хелатирующий агент для палладия независимо

выбирается из пропан-1,2-диамина; этан-1,2-диамина; этан-1,2-диамина; пропан-1,3-диамина; тетраметилэтилендиамина; этиленгликоля; 1,3-бис(дифенилфосфанил)пропана; 1,4-бис(дифенилфосфанил)бутана; и 1,2-бис(дифенилфосфанил)этан/Pr-1,2-диамина.

139. Способ по п.138, в котором хелатирующий агент для палладия представляет собой пропан-1,2-диамин.

140. Способ получения соединения формулы 28:



28

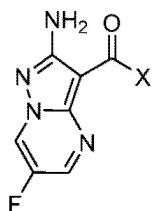
включающий стадии:

а) взаимодействия соединения формулы 5а:



5a

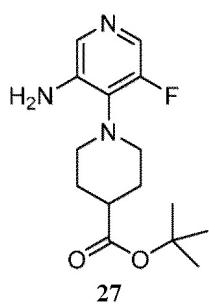
при соответствующих условиях галогенирования с образованием соединения формулы 34:



34 ,

где X представляет собой галоген;

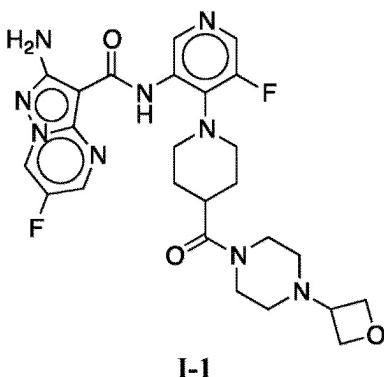
б) взаимодействия соединения формулы 34 с соединением формулы 27:



27

при соответствующих условиях образования амидной связи с образованием соединения формулы 28.

141. Способ получения соединения формулы I-1:



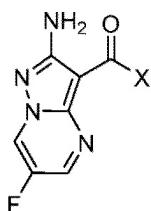
включающий стадии:

е) взаимодействия соединения формулы 5a:



5a

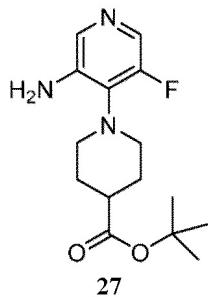
при соответствующих условиях галогенирования с образованием соединения формулы 34:



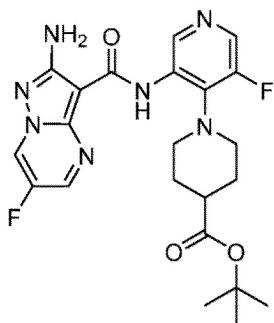
34 ,

где X представляет собой галоген;

ф) взаимодействия соединения формулы 34 с соединением формулы 27:

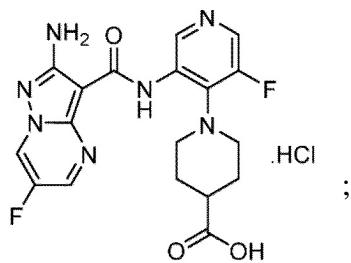


при соответствующих условиях образования амидной связи с образованием соединения формулы 28.



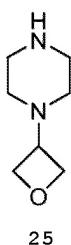
28

g) взаимодействия соединения формулы 28 при соответствующих условиях снятия защиты с образованием соединения формулы 30:



30

h) взаимодействия соединения формулы 30 с соединением формулы 25:



25

при соответствующих условиях образования амидной связи с образованием соединения формулы I-1.