

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **035534**

(13) **B1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

**(45)** Дата публикации и выдачи патента  
**2020.06.30**

**(21)** Номер заявки  
**201890469**

**(22)** Дата подачи заявки  
**2016.08.11**

**(51)** Int. Cl. **C07D 211/26** (2006.01)  
**C07D 211/32** (2006.01)  
**A61K 31/44** (2006.01)

---

**(54) СОЛИ ИНГИБИТОРА LSD1**

---

**(31)** 62/204,105; 62/326,246

**(32)** 2015.08.12; 2016.04.22

**(33)** US

**(43)** 2018.11.30

**(86)** PCT/US2016/046497

**(87)** WO 2017/027678 2017.02.16

**(71)(73)** Заявитель и патентовладелец:  
**ИНСАЙТ КОРПОРЕЙШН (US)**

**(72)** Изобретатель:  
**Ли Цюнь, Пань Юнчунь, Хан Уэйи,  
Цао Ганьфэн, Фритце Уилльям, Цзя  
Чжунцзян, Шариф Вакар, Чжоу  
Цзячэн (US)**

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

**(56)** WO-A2-2012135113  
US-A1-2006194842  
WO-A1-2009047563

---

**(57)** Настоящее изобретение относится к тозилатным солям 1-{[4-(метоксиметил)-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил]метил}циклобутанкарбоновой кислоты, способам их получения и промежуточным соединениям при их получении, которые эффективны при лечении заболеваний, связанных с или опосредованных LSD1, таких как рак.

---

**035534**  
**B1**

**035534**  
**B1**

Изобретение относится к тозилатным солям ингибитора лизин-специфической деметилазы 1 (LSD1), включая способы их получения, и промежуточным соединениям при их получении, которые эффективны при лечении заболеваний, опосредованных LSD1, таких как рак.

#### Уровень техники

Сверхэкспрессия лизин-специфической деметилазы 1 (LSD1) часто наблюдается при многих типах рака, в том числе при раке мочевого пузыря, НМРЛ, карциномах молочной железы, раке яичников, глиоме, колоректальном раке, саркоме, включая хондросаркому, саркому Юинга, остеосаркому и рабдомиосаркому, нейробластоме, раке предстательной железы, плоскоклеточной карциноме пищевода и папиллярной карциноме щитовидной железы. Следует отметить, что в исследованиях обнаружено, что сверхэкспрессия LSD1 в значительной степени связана с клинически агрессивными типами рака, например рецидивирующим раком предстательной железы, НМРЛ, глиомой, раком молочной железы, толстой кишки, раком яичников, плоскоклеточной карциномой пищевода и нейробластомой. В этих исследованиях как подавление экспрессии LSD1, так и лечение низкомолекулярными ингибиторами LSD1 приводило к уменьшению пролиферации раковых клеток и/или запуску апоптоза. См., например, Hayami, S., et al., Overexpression of LSD1 contributes to human carcinogenesis through chromatin regulation in various cancers. *Int J Cancer*, 2011. 128(3): p. 574-86; Lv, T., et al., Over-expression of LSD1 promotes proliferation, migration and invasion in non-small cell lung cancer. *PLoS One*, 2012. 7(4): p. e35065; Serce, N., et al., Elevated expression of LSD1 (Lysine-specific demethylase 1) during tumour progression from pre-invasive to invasive ductal carcinoma of the breast. *BMC Clin Pathol*, 2012. 12:p. 13; Lim, S., et al., Lysine-specific demethylase 1 (LSD1) is highly expressed in ER-negative breast cancers and a biomarker predicting aggressive biology. *Carcinogenesis*, 2010. 31(3):p. 512-20; Konovalov, S. and I. Garcia-Bassets, Analysis of the levels of lysine-specific demethylase 1 (LSD1) mRNA in human ovarian tumors and the effects of chemical LSD1 inhibitors in ovarian cancer cell lines. *J Ovarian Res*, 2013. 6(1):p. 75; Sareddy, G. R., et al., KDM1 is a novel therapeutic target for the treatment of gliomas. *Oncotarget*, 2013. 4(1):p. 18-28; Ding, J., et al., LSD1-mediated epigenetic modification contributes to proliferation and metastasis of colon cancer. *Br J. Cancer*, 2013. 109(4):p. 994-1003; Benani-Baiti, I. M., et al., Lysine-specific demethylase 1 (LSD1/KDM1A/AOF2/BHC110) is expressed and is an epigenetic drug target in chondrosarcoma, Ewing's sarcoma, osteosarcoma, and rhabdomyosarcoma. *Hum Pathol*, 2012. 43(8):p. 1300-7; Schulte, J. H., et al., Lysine-specific demethylase 1 is strongly expressed in poorly differentiated neuroblastoma: implications for therapy. *Cancer Res*, 2009. 69(5): p. 2065-71; Crea, F., et al., The emerging role of histone lysine demethylases in prostate cancer. *Mol. Cancer*, 2012. 11:p. 52; Suikki, H. E., et al., Genetic alterations and changes in expression of histone demethylases in prostate cancer. *Prostate*, 2010. 70(8):p. 889-98; Yu, Y., et al., High expression of lysine-specific demethylase 1 correlates with poor prognosis of patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013. 437(2):p. 192-8; Kong, L., et al., Immunohistochemical expression of RBP2 and LSD1 in papillary thyroid carcinoma. *Rom J Morphol Embryol*, 2013. 54(3):p. 499-503.

На данный момент разрабатываются ингибиторы LSD1 для лечения рака. Например, молекула 1-{[4-(метоксиметил)-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил]метил}циклобутанкарбоновая кислота и другие низкомолекулярные ингибиторы LSD1 описаны, например, в публикациях США №2015-0225394, 2015-0225375, 2015-0225401, 2015-0225379, 2016-0009720, 2016-0009711, 2016-0009712 и 2016-0009721. Следовательно, в данной области техники существует необходимость в новых формах молекул, ингибирующих LSD1, для получения фармацевтически эффективных составов и лекарственных форм с пригодными свойствами, которые относятся, например, к облегчению производства безопасных, эффективных и высококачественных лекарственных препаратов.

#### Сущность изобретения

В одном аспекте настоящего изобретения предложены соли п-толуолсульфоновой кислоты и 1-{[4-(метоксиметил)-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил]метил}циклобутанкарбоновой кислоты или их гидраты или сольваты. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложена кристаллическая дитозилатная соль 1-{[4-(метоксиметил)-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил]метил}циклобутанкарбоновой кислоты.

В другом аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, которая содержит соль п-толуолсульфоновой кислоты и 1-{[4-(метоксиметил)-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил]метил}циклобутанкарбоновой кислоты.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ ингибирования LSD1 с использованием солей и кристаллических форм, описанных в данном документе.

В другом аспекте настоящего изобретения предложены способы лечения с использованием солей и кристаллических форм, описанных в данном документе.

В другом аспекте настоящего изобретения предложены способы получения солей и кристаллических форм, описанных в данном документе.

В другом аспекте настоящего изобретения предложены промежуточные соединения, пригодные для получения солей и кристаллических форм, описанных в данном документе.



### Подробное описание изобретения

#### Общее описание.

Настоящее изобретение относится к солям присоединения кислоты ингибитора LSD1 и их кристаллическим формам. Конкретнее, в данном документе представлены соли *p*-толуолсульфоновой кислоты (тозилевой кислоты) и ингибитора LSD1 и их кристаллические формы. Соли и кристаллические формы, описанные в данном документе, имеют много преимуществ, например, они обладают требуемыми свойствами, такими как легкость в обращении, простота обработки, стабильность при хранении и простота очистки. Кроме того, соли и кристаллические формы можно применять для улучшения характеристик эффективности фармацевтического препарата, таких как профиль растворения, срок годности и биодоступность.

#### Определения.

При использовании в данном документе термин " $C_{i-j}$ алкил", используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к насыщенному углеводородной группе, которая может быть неразветвленной или разветвленной, содержащей от *i* до *j* атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа содержит от 1 до 6 атомов углерода, или от 1 до 4 атомов углерода, или от 1 до 3 атомов углерода. Примеры алкильных групп включают в себя, но не ограничиваясь ими, такие химические группы, как метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, втор-бутил и трет-бутил.

При использовании в данном документе термин " $C_{i-j}$ алкокси", используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к группе формулы -O-алкил, в которой алкильная группа содержит от *i* до *j* атомов углерода. Иллюстративные алкоксигруппы включают в себя метокси, этокси и пропокси (например, *n*-пропокси и изопропокси). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа содержит от 1 до 3 атомов углерода.

При использовании в данном документе термин "галогено" или "галоген", используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к атому галогена, выбранному из F, Cl, I или Br. В некоторых вариантах осуществления изобретения "галогено" или "галоген" относится к атому галогена, выбранному из F, Cl или Br. В некоторых вариантах осуществления изобретения галогенный заместитель представляет собой Cl или Br. В некоторых вариантах осуществления изобретения галогенный заместитель представляет собой Cl.

При использовании в данном документе термин " $C_{i-j}$ галогеналкил", используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к алкильной группе, содержащей от одного атома галогена до  $2s+1$  атомов галогена, которые могут быть одинаковыми или разными, где "s" представляет собой количество атомов углерода в алкильной группе, причем алкильная группа содержит от *i* до *j* атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения галогеналкильная группа содержит только фтор. В некоторых вариантах осуществления изобретения галогеналкильная группа представляет собой фторметильную, дифторметильную или трифторметильную группу. В некоторых вариантах осуществления изобретения галогеналкильная группа представляет собой трифторметильную группу. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа содержит от 1 до 6 или от 1 до 4 атомов углерода.

При использовании в данном документе термин " $C_{i-j}$ галогеналкокси", используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к группе формулы -O-галогеналкил, содержащей от *i* до *j* атомов углерода. Иллюстративная галогеналкоксигруппа представляет собой  $OCF_3$ . Дополнительный пример галогеналкоксигруппы представляет собой  $OCHF_2$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения галогеналкоксигруппа содержит только фтор. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа содержит от 1 до 6 или от 1 до 4 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения галогеналкоксигруппа представляет собой  $C_{1-4}$ галогеналкокси.

При использовании в данном документе "защитная группа" относится к группировке атомов, которая при присоединении к реакционноспособной группе в молекуле, маскирует, уменьшает или препятствует этой реакционноспособности. Примеры защитных групп можно найти в T.W. Greene and P.G. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, (Wiley, 4th ed. 2006), Beaucage and Iyer, *Tetrahedron* 48:2223-23 1 1 (1992), и Harrison and Harrison et al, *Compendium of Synthetic Organic Methods*, Vols. 1-8 (John Wiley and Sons. 1971-1996). Иллюстративные амино-защитные группы включают в себя формил, ацетил, трифторацетил, бензил, бензилоксикарбонил (CBZ, КБЗ), трет-бутоксикарбонил (Boc, БОК), триметилсилил (TMS, ТМС), 2-триметилсилилэтансульфонил (SES), тритил и замещенные тритильные группы, аллил-оксикарбонил, 9-фторенилметилоксикарбонил (FMOC), нитровератрилоксикарбонил (NVOC), триизопропилсилил (TIPS), фенилсульфонил и тому подобное (см., например, Boyle, A.L. (Editor)), карбаматы, амиды, *N*-сульфонил-производные, группы формулы  $C(O)OR$ , где R представляет собой, например, метил, этил, трет-бутил, бензил, фенилэтил,  $CH_2=CHCH_2$ - и тому подобное, группы формулы  $-C(O)R'$ , где R' представляет собой, например, метил, фенил, трифторметил и тому подобное, группы формулы  $-SO_2R''$ , где R'' представляет собой, например, толил, фенил, трифторметил, 2,2,5,7,8-пентаметилхроман-6-ил, 2,3,6-триметил-4-метоксифенил и тому подобное, и силанол-содержащие группы, такие как 2-триметилсилилэтоксиметил, трет-бутилдиметилсилил, триизопропилсилил и тому подобное. Защитные группы для карбоксильной группы включают в себя фрагменты, которые способны образовывать слож-

ные эфиры с карбоксильной группой. Например, защитные группы для карбоксильной группы и карбоксильная группа могут образовывать замещенные метиловые сложные эфиры, 2-замещенные этиловые сложные эфиры, 2,6-диалкилфениловые сложные эфиры, силиловые сложные эфиры, замещенные бензиловые сложные эфиры и тому подобное. Иллюстративные защитные группы для карбоксильной группы включают в себя бензил, 9-фторенилметил, метоксиметил, трет-бутил, 2,2,2-трихлорэтил, 2-(триметилсилил)этил, тетрагидропиранил, бензоксиметил, пентафторфенил, трифенилметил, дифенилметил, нитробензил, триметилсилил, триэтилсилил, трет-бутилдиметилсилил и тому подобное.

При использовании в данном документе TsOH относится к п-толуолсульфоновой кислоте, 4-метилбензолсульфоновой кислоте или тозилевой кислоте.

При использовании в данном документе, и если не указано иное, термин "около", при использовании в сочетании с численной величиной или интервалом величин, который представлен для описания конкретной соли или твердой формы, например конкретной температурой или интервалом температур, как, например, описывающим плавление, дегидратацию или переход в стеклообразное состояние; изменением массы, как, например, изменением массы как функции температуры или влажности; содержанием растворителя или воды, в единицах, например, массы или процентной концентрации; или положением пика, как, например, при анализе с помощью, например, <sup>13</sup>ЯМР, ДСК, ТГА и ПРД; указывает, что величина или интервал величин могут отклоняться в той степени, которая кажется приемлемой специалисту в данной области техники, но при этом все равно описывать конкретную твердую форму. Конкретнее, термин "около", при использовании в этом контексте, указывает, что численная величина или интервал величин может изменяться на 5, 4, 3, 2, 1, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2 или 0,1% от указанной величины или интервала величин, при этом все равно описывая конкретную твердую форму. Термин "около", при использовании в отношении величины градуса 2-тета, относится к  $\pm 0,3^\circ$  2-тета или  $\pm 0,2^\circ$  2-тета.

При использовании в данном документе термин "пик" или "характеристический пик" относится к отражению, имеющему относительную высоту/интенсивность, составляющую по меньшей мере около 3% от максимальной высоты/интенсивности пика.

При использовании в данном документе термин "кристаллический" или "кристаллическая форма" относится к кристаллической твердой форме химического соединения, в том числе, но не ограничиваясь ими, однокомпонентной или многокомпонентной кристаллической форме, например, в том числе сольватам, гидратам, клатратам и сокристаллам. Подразумевается, что термин "кристаллическая форма" относится к определенной конфигурации решетки кристаллического вещества. Различные кристаллические формы одного и того же вещества, как правило, имеют различные кристаллические решетки (например, единичные ячейки), как правило, имеют различные физические свойства, которые возникают вследствие их различных кристаллических решеток, и в некоторых случаях, имеют различное содержание воды или растворителя. Различные кристаллические решетки могут быть идентифицированы с помощью методов исследования твердого состояния, таких как порошковая рентгеновская дифракция (ПРД). Другие методы исследования, такие как дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК), термогравиметрический анализ (ТГА), динамическая сорбция паров (ДСП) и тому подобное, дополнительно помогают устанавливать кристаллическую форму, а также помогают определять стабильность и содержание растворителя/воды.

Различные кристаллические формы конкретного вещества, такие как соль по данному изобретению, могут включать в себя как безводные формы этого вещества, так и сольватированные/гидратированные формы этого вещества, при этом каждую из безводных форм и сольватированных/гидратированных форм отличают от других по различным дифрактограммам ПРД или с использованием других методов исследования твердого состояния, что указывает на различные кристаллические решетки. В некоторых случаях одна кристаллическая форма (например, идентифицируемая по единственной дифрактограмме ПРД) может иметь различное содержание воды или растворителя, при этом решетка остается практически неизменной (как и дифрактограмма ПРД), несмотря на изменение состава по отношению к воде и/или растворителю.

Набор отражений ПРД (пики), как правило, считают характерным признаком конкретной кристаллической формы. Хорошо известно, что относительные интенсивности пиков ПРД могут сильно изменяться в зависимости от, среди прочего, способа получения образца, распределения кристаллов по размерам, используемых фильтров, способа установки образца и конкретного применяемого прибора. В некоторых случаях можно наблюдать появление новых пиков или исчезновение существующих пиков в зависимости от типа прибора или параметров (например, в зависимости от того, используется Ni-фильтр или нет). При использовании в данном документе термин "пик" относится к отражению, имеющему относительную высоту/интенсивность, составляющую по меньшей мере около 3% или по меньшей мере около 4% от максимальной высоты/интенсивности пика. Кроме того, смена оборудования и другие факторы могут повлиять на значения 2-тета. Таким образом, заданные значения пиков, как, например, представленные в данном документе, могут отличаться на плюс или минус около  $0,2^\circ$  (2-тета) или около  $0,3^\circ$  (2-тета), и термин "практически", при использовании в связи с ПРД в данном документе, охватывает вышеуказанные колебания.

Таким же образом показания температуры применительно к ДСК, ТГА или другим термическим

экспериментам могут изменяться на около  $\pm 3^{\circ}\text{C}$  в зависимости от оборудования, конкретных параметров, пробоподготовки и т.д. Следовательно, понимают, что кристаллическая форма, описанная в данном документе, которая имеет термограмму ДСК "практически" такую же, как показано на любой из Фигур, учитывает такое отличие.

Кристаллические формы вещества могут быть получены с помощью ряда способов, как известно в данной области техники. Такие способы включают в себя, но не ограничиваясь ими, перекристаллизацию из расплава, охлаждение расплава, перекристаллизацию из растворителей, перекристаллизацию в ограниченном пространстве, таком как, например, нанопоры или капилляры, перекристаллизацию на поверхностях или матрицах, таких как, например, полимеры, перекристаллизацию в присутствии добавок, таких как, например, сокристаллизующиеся противомолекулы, десольватацию, дегидратацию, быстрое испарение, быстрое охлаждение, медленное охлаждение, диффузию паров, возгонку, воздействие влаги, измельчение и измельчение в капле растворителя.

При использовании в данном документе подразумевается, что термин "аморфный" или "аморфная форма" означает, что исследуемое вещество, компонент или продукт не является в значительной степени кристаллическим, что определено, например, с помощью ПРД, или что исследуемое вещество, компонент или продукт, например, не является двулучепреломляющим при рассмотрении под микроскопом. В некоторых вариантах осуществления изобретения образец, содержащий аморфную форму вещества, может практически не содержать другие аморфные формы и/или кристаллические формы. Например, аморфное вещество можно идентифицировать по дифрактограмме ПРД, на которой отсутствуют отражения.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соли (или их гидраты и сольваты) по данному изобретению получены порциями, которые называются порции, образцы или препараты. Порции, образцы или препараты могут включать в себя соли по данному изобретению в любой кристаллической или некристаллической формах, описанных в данном документе, включая гидратированную и негидратированную формы, и их смеси.

Подразумевается, что термин "гидрат", при использовании в данном документе, относится к твердой форме дитозилатной соли соединения I, которая содержит воду. Вода в гидрате может присутствовать в стехиометрическом количестве по отношению к количеству соли в твердом веществе или может присутствовать в различных количествах, как, например, можно обнаружить в канальных гидратах.

При использовании в данном документе термин "степень кристалличности" означает процентное содержание кристаллической формы в препарате или образце, который может содержать другие формы, такие как аморфную форму того же соединения, или по меньшей мере одну другую кристаллическую форму соединения, или их смеси.

При использовании в данном документе термин "кристаллический в значительной степени" означает, что большая часть образца или препарата соли (или ее гидрата или сольвата) по данному изобретению является кристаллической, а оставшаяся часть образца представляет собой некристаллическую форму (например, аморфную форму) того же соединения. В некоторых вариантах осуществления изобретения в значительной степени кристаллический образец имеет степень кристалличности по меньшей мере около 95% (например, около 5% некристаллической формы того же соединения), предпочтительно степень кристалличности по меньшей мере около 96% (например, около 4% некристаллической формы того же соединения), более предпочтительно степень кристалличности по меньшей мере около 97% (например, около 3% некристаллической формы того же соединения), еще более предпочтительно степень кристалличности по меньшей мере около 98% (например, около 2% некристаллической формы того же соединения), и еще более предпочтительно степень кристалличности по меньшей мере около 99% (например, около 1% некристаллической формы того же соединения), и наиболее предпочтительно степень кристалличности около 100% (например, около 0% некристаллической формы того же соединения). В некоторых вариантах осуществления изобретения термин "полностью кристаллический" означает степень кристалличности по меньшей мере около 99% или около 100%.

Фразу "фармацевтически приемлемый" в данном документе используют для обозначения тех соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые по результатам тщательной медицинской оценки подходят для применения в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции, иммуногенности или других проблем или осложнений, в соответствии с разумным соотношением пользы/риска.

При использовании в данном документе, фраза "фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество" относится к фармацевтически приемлемому веществу, композиции или среде, такой как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, растворитель или инкапсулирующий материал. Вспомогательные вещества или носители в общем случае являются безопасными, нетоксичными, и не являются биологически или иным образом нежелательными, и включают в себя вспомогательные вещества или носители, которые приемлемы для применения в ветеринарии, а также для фармацевтического применения для людей. В одном варианте осуществления изобретения каждый компонент является "фармацевтически приемлемым", как определено в данном документе. См., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, Pa., 2005; Handbook

of Pharmaceutical Excipients, 6th ed.; Rowe et al., Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association:2009; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3th ed.; Ash and Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 2nd ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC:Boca Raton, Fla., 2009.

При использовании в данном документе термин "приведение в контакт" относится к объединению указанных фрагментов в системе *in vitro* или в системе *in vivo*. Например, "приведение в контакт" фермента LSD1 с соединением по данному изобретению включает в себя введение соединения по настоящему изобретению индивиду или пациенту, такому как человек, имеющему фермент LSD1, а также, например, введение соединения по данному изобретению в образец, содержащий клеточный или очищенный препарат, содержащий фермент LSD1.

При использовании в данном документе, термины "индивид" или "пациент", используемые взаимозаменяемо, относятся к любому животному, в том числе млекопитающим, предпочтительно к мышам, крысам, другим грызунам, кроликам, собакам, котам, свиньям, крупному рогатому скоту, овцам, лошадям или приматам и наиболее предпочтительно - к людям.

При использовании в данном документе, фраза "терапевтически эффективное количество" относится к количеству активного соединения или фармацевтического агента, которое вызывает биологический или медицинский отклик в ткани, системе, животном, индивиде или человеке, необходимый исследователю, ветеринару, врачу или другому клиницисту. "Терапевтически эффективное количество" будет изменяться в зависимости от соединения, заболевания, расстройства или патологического состояния и его тяжести, а также от возраста, веса и т.д. млекопитающего, подлежащего лечению. В целом, указывают, что удовлетворительные результаты у субъектов получают в суточной дозировке, составляющей от около 0,1 до около 10 г/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления изобретения суточная доза изменяется от около 0,10 до 10,0 мг/кг массы тела, от около 1,0 до 3,0 мг/кг массы тела, от около 3 до 10 мг/кг массы тела, от около 3 до 150 мг/кг массы тела, от около 3 до 100 мг/кг массы тела, от около 10 до 100 мг/кг массы тела, от около 10 до 150 мг/кг массы тела или от около 150 до 1000 мг/кг массы тела. Дозировку можно вводить удобным способом, например в виде дробных доз до четырех раз в сутки или в форме с замедленным высвобождением.

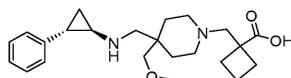
При использовании в данном документе термин "лечить" или "лечение" относится к ингибированию заболевания; например, ингибированию заболевания, патологического состояния или расстройства у индивида, который ощущает или демонстрирует патологию или симптоматику заболевания, патологического состояния или расстройства (т.е. прекращение дальнейшего развития патологии и/или симптоматики), или ослаблению заболевания; например, ослаблению заболевания, патологического состояния или расстройства у индивида, который ощущает или демонстрирует патологию или симптоматику заболевания, патологического состояния или расстройства (т.е. обратное развитие патологии и/или симптоматики), такому как уменьшение тяжести заболевания.

При использовании в данном документе термин "приведение в контакт" используется так, как это известно в данной области техники и он, как правило, относится к объединению химических реагентов таким образом, что обеспечивается возможность их взаимодействия на молекулярном уровне для достижения химического или физического преобразования. В некоторых вариантах осуществления изобретения приведение в контакт включает в себя по меньшей мере два реагента, причем используют один или большее количество эквивалентов второго реагента по отношению к первому реагенту. В некоторых вариантах осуществления изобретения стадия реакции процесса синтеза может включать в себя одно или большее количество веществ в дополнении к таким реагентам, как растворитель и/или катализатор. Стадии реакций способов, описанных в данном документе, могут быть осуществлены в течение времени и в условиях, пригодных для получения указанного продукта.

При использовании в данном документе, термины "объединение" и "смешивание" по отношению к реагентам химической реакции используются в данном документе взаимозаменяемо с термином "приведение в контакт". Термин "сочетание" также может рассматриваться как взаимозаменяемый с "приведением в контакт", но может использоваться в связи с реакционной стадией, которая включает в себя соединение двух органических фрагментов.

Соль п-толуолсульфоновой кислоты.

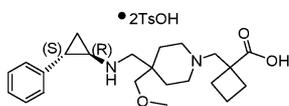
В одном аспекте в настоящем изобретении предложены соли п-толуолсульфоновой кислоты (или тозилловой кислоты) и 1-{{4-(метоксиметил)-4-({(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино)метил}пиперидин-1-ил}метил}циклобутанкарбоновой кислоты или их гидраты или сольваты. Соединение I относится к 1-{{4-(метоксиметил)-4-({(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино)метил}пиперидин-1-ил}метил}циклобутанкарбоновой кислоте, имеющей формулу



Соединение I

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен 1-{{4-(метоксиметил)-4-({(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино)метил}пиперидин-1-ил}метил}циклобутанкарбоновой кислоты

бис-(4-метилбензолсульфонат), который представлен ниже и именуется в данном документе как "дитозилатная соль соединения I", "соединение I бис-п-толуолсульфоновая кислота", "соль соединения I и бис-п-толуолсульфонової кислоты", "соединение I ди-п-толуолсульфонової кислоты", "соль соединения I и ди-п-толуолсульфонової кислоты", "соединения I бис-(4-метилбензолсульфонат)" или дитозилатная соль 1-{{4-(метоксиметил)-4-({(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино)}метил}пиперидин-1-ил}метил}-циклобутанкарбоновой кислоты.



Дитозилатная соль Соединения I

Понятно, что тозилатная соль 1-{{4-(метоксиметил)-4-({(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино)}метил}пиперидин-1-ил}метил}-циклобутанкарбоновой кислоты содержит катион 1-{{4-(метоксиметил)-4-({(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино)}метил}пиперидин-1-ил}метил}-циклобутанкарбоновой кислоты (например, в одном варианте осуществления изобретения протонированной по одному атомному положению или в других вариантах осуществления изобретения протонированной по более чем одному атомному положению) и по меньшей мере один анион п-толуолсульфонової кислоты, при этом анион именуется в данном документе как "тозилат" в соответствии с соглашением. В некоторых вариантах осуществления изобретения твердые формы тозилатной соли 1-{{4-(метоксиметил)-4-({(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино)}метил}пиперидин-1-ил}метил}-циклобутанкарбоновой кислоты содержат 1-{{4-(метоксиметил)-4-({(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино)}метил}пиперидин-1-ил}метил}-циклобутанкарбоновую кислоту и п-толуолсульфоновою кислоту в молярном соотношении около 1:1. В некоторых вариантах осуществления изобретения твердые формы дитозилатной соли 1-{{4-(метоксиметил)-4-({(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино)}метил}пиперидин-1-ил}метил}-циклобутанкарбоновой кислоты содержат 1-{{4-(метоксиметил)-4-({(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино)}метил}пиперидин-1-ил}метил}-циклобутанкарбоновую кислоту и п-толуолсульфоновою кислоту в молярном соотношении около 1:2.

В одном варианте осуществления изобретения молярное отношение соединения I к п-толуолсульфонової кислоте в соли составляет около 1:2. В другом варианте осуществления изобретения молярное отношение соединения I к п-толуолсульфонової кислоте в соли составляет около 1:1. В другом варианте осуществления изобретения молярное отношение соединения I к п-толуолсульфонової кислоте в соли составляет около 1:1,5. В другом варианте осуществления изобретения молярное отношение соединения I к п-толуолсульфонової кислоте в соли составляет около 1:0,5. В другом варианте осуществления изобретения молярное отношение соединения I к п-толуолсульфонової кислоте в соли составляет около 1:2,5. В другом варианте осуществления изобретения молярное отношение соединения I к п-толуолсульфонової кислоте в соли составляет от около 1:0,5 до около 1:2.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соль п-толуолсульфонової кислоты и соединения I представляет собой гидрат. В некоторых вариантах осуществления изобретения соль п-толуолсульфонової кислоты и соединения I является безводной. В некоторых вариантах осуществления изобретения соль п-толуолсульфонової кислоты и соединения I представляет собой моногидрат (например, молярное отношение соли к воде составляет около 1:1). В некоторых вариантах осуществления изобретения соль п-толуолсульфонової кислоты и соединения I представляет собой дигидрат (например, молярное отношение соли к воде составляет около 1:2). В некоторых вариантах осуществления изобретения соль п-толуолсульфонової кислоты и соединения I представляет собой гемигидрат (например, молярное отношение соли к воде составляет около 2:1). В некоторых вариантах осуществления изобретения соль п-толуолсульфонової кислоты и соединения I содержит одну или большее количество молекул воды на молекулу соли.

Тозилатные соли соединения I представляют собой ингибиторы LSD1, пригодные при лечении заболеваний. Преимущества тозилатной соли соединения I включают в себя высокую степень кристалличности, высокую температуру плавления, стабильную кристаллическую форму и негигроскопичные свойства, каждое из которых облегчает очистку, воспроизводимость, масштабирование, производство лекарственного соединения и приготовление лекарственных средств из него.

Соль соединения I и п-толуолсульфонової кислоты может быть получена в виде аморфного твердого вещества, кристаллического твердого вещества или их смеси. В некоторых вариантах осуществления изобретения соль соединения I и п-толуолсульфонової кислоты представляет собой дитозилатную соль. В некоторых вариантах осуществления изобретения дитозилатная соль соединения I является в значительной степени кристаллической. В некоторых вариантах осуществления изобретения дитозилатная соль соединения I обладает степенью кристалличности, составляющей по меньшей мере около 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99%. В некоторых вариантах осуществления изобретения дитозилатная соль соединения I является кристаллической со степенью кристалличности около 100%.

Форма I дитозилатной соли соединения I.

В некоторых вариантах осуществления изобретения кристаллическое твердое вещество имеет форму I, которая описана ниже в примерах. В некоторых вариантах осуществления изобретения форма I



изобретения форма I демонстрирует термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, на которой наблюдается эндотермический процесс с началом при температуре около 94,6°C и температурой пика около 103,1°C. В некоторых вариантах осуществления изобретения форма I имеет эндотермический пик (например, точку плавления) при температуре около 103°C. В некоторых вариантах осуществления изобретения форма I имеет экзотермический пик при температуре около 187°C. В некоторых вариантах осуществления изобретения форма I имеет точку плавления около 103,1°C. В некоторых вариантах осуществления изобретения форма I имеет термограмму ДСК практически такую, как изображена на фиг. 2. В некоторых вариантах осуществления изобретения форма I имеет термограмму ТГА практически такую, как изображена на фиг. 3.

В некоторых вариантах осуществления изобретения форма I демонстрирует термограмму ДСК, на которой наблюдается эндотермический процесс с началом при температуре около 95°C и температурой пика около 103°C; и порошковую рентгеновскую дифрактограмму, содержащую один или большее количество характеристических пиков при около 3,6, около 4,9, около 6,2, около 7,7 или около 22,7° 2-тета. В некоторых вариантах осуществления изобретения форма I демонстрирует термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при около 103°C; и порошковую рентгеновскую дифрактограмму, содержащую один или большее количество характеристических пиков при около 3,6, около 4,9, около 6,2, около 7,7 или около 22,7° 2-тета. В некоторых вариантах осуществления изобретения форма I демонстрирует термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, на которой наблюдается эндотермический процесс с началом при температуре около 94,6°C и температурой пика около 103,1°C; и порошковую рентгеновскую дифрактограмму, содержащую характеристический пик при около 3,6 (например, 3,6±0,3 или 3,6±0,2), около 4,9 (например, 4,9±0,3 или 4,9±0,2), около 6,2 (например, 6,2±0,3 или 6,2±0,2), около 7,7 (например, 7,7±0,3 или 7,7±0,2) или около 22,7° (например, 22,7±0,3 или 22,7±0,2°) 2-тета. В некоторых вариантах осуществления изобретения форма I демонстрирует термограмму ДСК, содержащую эндотермический пик при около 187°C; и порошковую рентгеновскую дифрактограмму, содержащую один или большее количество характеристических пиков при около 3,6, около 4,9, около 6,2, около 7,7 или около 22,7° 2-тета.

В некоторых вариантах осуществления изобретения форма I имеет дифрактограмму ПРД практически такую, как изображена на фиг. 1, и термограмму ДСК практически такую, как изображена на фиг. 2.

Форма II дитозилатной соли соединения I.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме дитозилатной соли соединения I, именуемой как форма II, которая описана ниже и в примерах. Экспериментально полученные данные указывают на то, что форма II представляет собой гидратированную форму дитозилатной соли соединения I.

В некоторых вариантах осуществления изобретения форма II имеет дифрактограмму ПРД, содержащую характеристический пик в единицах 2-тета при около 7,0°. В некоторых вариантах осуществления изобретения форма II имеет дифрактограмму ПРД, содержащую характеристический пик в единицах 2-тета при около 10,4°. В некоторых вариантах осуществления изобретения форма II имеет дифрактограмму ПРД, содержащую характеристический пик в единицах 2-тета при около 13,6°. В некоторых вариантах осуществления изобретения форма II имеет дифрактограмму ПРД, содержащую характеристический пик в единицах 2-тета при около 15,5°. В некоторых вариантах осуществления изобретения форма II имеет дифрактограмму ПРД, содержащую характеристический пик в единицах 2-тета при около 17,3°. В некоторых вариантах осуществления изобретения форма II имеет дифрактограмму ПРД, содержащую характеристический пик в единицах 2-тета при около 22,2°. В некоторых вариантах осуществления изобретения форма II имеет дифрактограмму ПРД, содержащую характеристический пик в единицах 2-тета при около 24,0°.

В некоторых вариантах осуществления изобретения форма II имеет дифрактограмму ПРД, содержащую два или большее количество характеристических пиков, в единицах 2-тета, выбранных из около 7,0, около 10,4, около 13,6, около 15,5, около 17,3, около 22,2 и около 24,0°. В некоторых вариантах осуществления изобретения форма II имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму, содержащую три или большее количество характеристических пиков, в единицах 2-тета, выбранных из около 7,0, около 10,4, около 13,6, около 15,5, около 17,3, около 22,2 и около 24,0°.

В некоторых вариантах осуществления изобретения форма II имеет дифрактограмму ПРД, содержащую один или большее количество характеристических пиков, в единицах 2-тета, выбранных из около 7,0, около 10,4, около 13,6, около 15,5, около 16,6, около 17,3, около 18,7, около 19,8, около 20,2, около 20,5, около 20,8, около 21,7, около 22,2, около 23,1, около 24,0 и около 28,2°.

В некоторых вариантах осуществления изобретения форма II имеет дифрактограмму ПРД, содержащую два или большее количество характеристических пиков, в единицах 2-тета, выбранных из около 7,0, около 10,4, около 13,6, около 15,5, около 16,6, около 17,3, около 18,7, около 19,8, около 20,2, около 20,5, около 20,8, около 21,7, около 22,2, около 23,1, около 24,0 и около 28,2°.

В некоторых вариантах осуществления изобретения форма II имеет дифрактограмму ПРД, содержащую три или большее количество характеристических пиков, в единицах 2-тета, выбранных из около

7,0, около 10,4, около 13,6, около 15,5, около 16,6, около 17,3, около 18,7, около 19,8, около 20,2, около 20,5, около 20,8, около 21,7, около 22,2, около 23,1, около 24,0 и около 28,2°.

В некоторых вариантах осуществления изобретения форма НИ имеет дифрактограмму ПРД, содержащую четыре или большее количество характеристических пиков, в единицах 2-тета, выбранных из около 7,0, около 10,4, около 13,6, около 15,5, около 16,6, около 17,3, около 18,7, около 19,8, около 20,2, около 20,5, около 20,8, около 21,7, около 22,2, около 23,1, около 24,0 и около 28,2°.

В некоторых вариантах осуществления изобретения форма НИ имеет дифрактограмму ПРД практически такую, как изображена на фиг. 4.

В некоторых вариантах осуществления изобретения форма НИ демонстрирует термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, на которой наблюдается эндотермический процесс с началом при температуре около 74°C и температурой пика около 80°C. В некоторых вариантах осуществления изобретения форма НИ имеет эндотермический пик (например, явление дегидратации) при температуре около 80°C. В некоторых вариантах осуществления изобретения форма НИ имеет термограмму ДСК практически такую, как изображена на фиг. 5. В некоторых вариантах осуществления изобретения форма НИ имеет термограмму ТГА практически такую, как изображена на фиг. 6.

В некоторых вариантах осуществления изобретения форма НИ демонстрирует термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащую эндотермический пик при температуре около 80°C; и дифрактограмму ПРД, содержащую характеристический пик, выбранный из около 7,0, около 15,5 и около 17,3° 2-тета. В некоторых вариантах осуществления изобретения форма НИ демонстрирует термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, на которой наблюдается эндотермический процесс с началом при температуре около 74°C и температурой пика около 80°C; и дифрактограмму ПРД, содержащую характеристический пик, выбранный из около 7,0, около 15,5 и около 17,3° 2-тета.

В некоторых вариантах осуществления изобретения форма НИ демонстрирует термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащую эндотермический пик при температуре около 80°C; и дифрактограмму ПРД, содержащую характеристический пик, выбранный из около 7,0, около 10,4, около 13,6, около 15,5, около 17,3, около 22,2 и около 24,0°. В некоторых вариантах осуществления изобретения форма НИ демонстрирует термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, на которой наблюдается эндотермический процесс с началом при температуре около 74°C и температурой пика около 80°C; и дифрактограмму ПРД, содержащую характеристический пик, выбранный из около 7,0, около 10,4, около 13,6, около 15,5, около 17,3, около 22,2 и около 24,0°.

В некоторых вариантах осуществления изобретения форма НИ имеет дифрактограмму ПРД практически такую, как изображена на фиг. 4, и термограмму ДСК практически такую, как изображено на фиг. 5.

Форма НИ дитозилатной соли соединения I.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме дитозилатной соли соединения I, именуемой как форма НИ, которая описана ниже и в примерах. Экспериментально полученные данные указывают на то, что форма НИ представляет собой гидратированную форму дитозилатной соли соединения I.

В некоторых вариантах осуществления изобретения форма НИ имеет дифрактограмму ПРД, содержащую характеристический пик в единицах 2-тета при около 8,7 градуса. В некоторых вариантах осуществления изобретения форма НИ имеет дифрактограмму ПРД, содержащую характеристический пик в единицах 2-тета при около 10,1°. В некоторых вариантах осуществления изобретения форма НИ имеет дифрактограмму ПРД, содержащую характеристический пик в единицах 2-тета при около 14,8°. В некоторых вариантах осуществления изобретения форма НИ имеет дифрактограмму ПРД, содержащую характеристический пик в единицах 2-тета при около 21,3°. В некоторых вариантах осуществления изобретения форма НИ имеет дифрактограмму ПРД, содержащую характеристический пик в единицах 2-тета при около 22,0°. В некоторых вариантах осуществления изобретения форма НИ имеет дифрактограмму ПРД, содержащую характеристический пик в единицах 2-тета при около 22,7°. В некоторых вариантах осуществления изобретения форма НИ имеет дифрактограмму ПРД, содержащую характеристический пик в единицах 2-тета при около 24,3°.

В некоторых вариантах осуществления изобретения форма НИ имеет дифрактограмму ПРД, содержащую два или большее количество характеристических пиков, в единицах 2-тета, выбранных из около 8,7, около 10,1, около 14,8, около 21,3, около 22,0, около 22,7 и около 24,3° 2-тета.

В некоторых вариантах осуществления изобретения форма НИ имеет дифрактограмму ПРД, содержащую три или большее количество характеристических пиков, в единицах 2-тета, выбранных из около 8,7, около 10,1, около 14,8, около 21,3, около 22,0, около 22,7 и около 24,3° 2-тета.

В некоторых вариантах осуществления изобретения форма НИ имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму практически такую, как изображена на фиг. 7.

В некоторых вариантах осуществления изобретения форма НИ демонстрирует термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащую эндотермический пик при температуре около 52°C. В некоторых вариантах осуществления изобретения форма НИ имеет термограмму ДСК практически такую, как изображена на фиг. 8.

В некоторых вариантах осуществления изобретения форма НИ имеет термограмму ТГА практиче-



















В некоторых вариантах осуществления изобретения форма XII имеет дифрактограмму ПРД, содержащую четыре или большее количество характеристических пиков, в единицах 2-гета, выбранных из около 5,1, около 6,8, около 8,8, около 9,2, около 10,2, около 13,5, около 15,4, около 16,5, около 17,2, около 20,8, около 22,1 и около 23,9°.

В некоторых вариантах осуществления изобретения форма XII имеет дифрактограмму ПРД практически такую, как изображена на фиг. 53.

В некоторых вариантах осуществления изобретения форма XII демонстрирует термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащую эндотермический пик при температуре около 81°C. В некоторых вариантах осуществления изобретения форма XI имеет экзотермический пик при температуре около 186°C. В некоторых вариантах осуществления изобретения форма XII демонстрирует термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащую эндотермический пик при температуре около 81°C и экзотермический пик при температуре около 186°C. В некоторых вариантах осуществления изобретения форма XI имеет термограмму ДСК практически такую, как изображена на фиг. 54. В некоторых вариантах осуществления изобретения форма XI имеет термограмму ТГА практически такую, как изображена на фиг. 55.

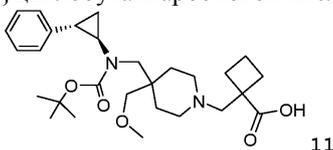
Соли и соединения, описанные в данном документе, могут также содержать все изотопы атомов, которые встречаются в промежуточных или конечных соединениях или солях. Изотопы включают в себя те атомы, которые имеют одинаковый атомный номер, но различные массовые числа. Например, изотопы водорода включают в себя тритий и дейтерий. Один или большее количество атомов солей и соединений по данному изобретению могут быть заменены или замещены на изотопы атомов в соответствии или не в соответствии с природным распространением. В некоторых вариантах осуществления изобретения соль или соединение включает в себя по меньшей мере один атом дейтерия. Например, один или большее количество атомов водорода в соли или соединении по настоящему изобретению могут быть заменены или замещены атомами дейтерия. В некоторых вариантах осуществления изобретения соль или соединение содержит два или большее количество атомов дейтерия. В некоторых вариантах осуществления изобретения соль или соединение содержит 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов дейтерия. В некоторых вариантах осуществления изобретения атомы водорода в дитозилатной соли или соединении I, описанном в данном документе, могут быть заменены или замещены 1-32 атомами дейтерия. В некоторых вариантах осуществления изобретения атомы водорода в циклопропильной группе в соединении I могут быть заменены или замещены 1, 2, 3 или 4 атомами дейтерия. В некоторых вариантах осуществления изобретения все атомы водорода в фенильной группе в соединении I могут быть заменены или замещены атомами дейтерия. В некоторых вариантах осуществления изобретения атомы водорода в соединительном звене -CH<sub>2</sub>- между пиперидином и фрагментами NH в соединении I могут быть заменены или замещены 1 или 2 атомами дейтерия. В некоторых вариантах осуществления изобретения атомы водорода в метоксиметильной группе в соединении I могут быть заменены или замещены от 1 до 5 атомами дейтерия. В некоторых вариантах осуществления изобретения атомы водорода в циклобутильном и/или пиперидиновом кольце в соединении I могут быть заменены или замещены от 1 до 14 атомами дейтерия. Синтетические способы включения изотопов в органические соединения известны в данной области техники.

Все соли и соединения, описанные в данном документе, могут находиться вместе с другими веществами, такими как вода и растворители (например, гидраты и сольваты), или могут быть выделены. В твердом состоянии соли и соединения, описанные в данном документе, могут существовать в различных формах и могут, например, принимать форму сольватов, в том числе гидратов.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соли или кристаллические формы по данному изобретению в значительной степени выделены. Под "выделены в значительной степени" подразумевается, что соль или кристаллическая форма по меньшей мере частично или в значительной степени отделена от среды, в которой она была получена или обнаружена. Частичное отделение может включать в себя, например, композицию, обогащенную солями или кристаллическими формами по данному изобретению. Отделение в значительной степени может включать в себя композиции, содержащие по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 99% по массе солей или кристаллических форм по данному изобретению.

Синтетическое получение.

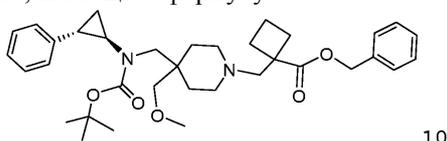
В другом аспекте в настоящем изобретении предложены способы получения дитозилатной соли соединения I, т.е. 1-{{4-(метоксиметил)-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил}метил}циклобутанкарбоновой кислоты бис-(4-метилбензолсульфоната). Способ включает в себя приведение в контакт 1-{{4-({(трет-бутоксикарбонил)[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)-4-(метоксиметил)пиперидин-1-ил}метил}циклобутанкарбоновой кислоты (11), имеющей формулу



11

с *p*-толуолсульфоновой кислотой (TsOH) в растворителе в условиях, необходимых для образования {[4-(метоксиметил)-4-({(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино)метил}пиперидин-1-ил]метил}циклобутанкарбоновой кислоты бис-(4-метилбензолсульфоната). В некоторых вариантах осуществления изобретения в реакции используют по меньшей мере около 2 молярных эквивалентов *p*-толуолсульфоновой кислоты по отношению к количеству соединения (11). Пригодные растворители для проведения реакции включают в себя, но не ограничиваясь ими, ТГФ, диоксан, диметилформамид, 2-метил-ТГФ, ацетон, метил-трет-бутиловый эфир, воду, 2-бутанон и их комбинации. В одном варианте осуществления изобретения реакцию проводят в ТГФ. В некоторых вариантах осуществления изобретения способ может включать в себя дополнительную стадию перекристаллизации 1-{[4-(метоксиметил)-4-({(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино)метил}пиперидин-1-ил]метил}циклобутанкарбоновой кислоты бис-(4-метилбензолсульфоната). Пригодные растворители для перекристаллизации включают в себя, но не ограничиваясь ими, ТГФ, 2-метил-ТГФ, гексан/2-бутанон, гептан/2-бутанон, диметилформамид, ацетон, ацетонитрил и их комбинации. В одном варианте осуществления изобретения перекристаллизацию проводят в смешанных растворителях на основе гептана и 2-бутанона. Реакцию, как правило, проводят в температурном интервале от около 50 до 60°C или от 55 до 60°C. В одном варианте осуществления изобретения реакцию проводят при около 55°C.

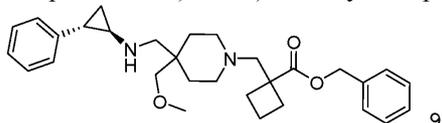
Согласно настоящему изобретению дополнительно предложен способ получения соединения (11). Способ включает в себя приведение в контакт соединения (10) бензил-1-{[4-({(трет-бутоксикарбонил)[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино)метил]-4-(метоксиметил)пиперидин-1-ил]метил}циклобутанкарбоксилата, имеющего формулу



10

с таким основанием, как KOH, NaOH, LiOH или CsOH, в растворителе, таком как этанол или смесь вода/этанол. В некоторых вариантах осуществления изобретения основание используют для гидролиза бензилэфирного фрагмента в соединении 10. В одном варианте осуществления изобретения реакцию проводят при 40°C. В некоторых вариантах осуществления изобретения после завершения гидролиза к реакционной смеси добавляют кислоту (такую как HCl, например, водный раствор HCl) для нейтрализации смеси.

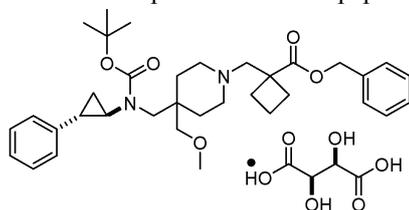
В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ получения соединения (10). Способ включает в себя приведение в контакт бензил-1-((4-(метоксиметил)-4-(((1R,2S)-2-фенилциклопропиламино)метил)пиперидин-1-ил)метил)циклобутанкарбоксилата (9)



9

с ди-трет-бутилдикарбонатом в таком растворителе, как дихлорметан, чтобы получить 1-{[4-({(трет-бутоксикарбонил)[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино)метил]-4-(метоксиметил)пиперидин-1-ил]метил}циклобутанкарбоновую кислоту.

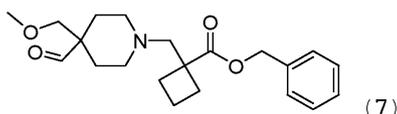
Соединение (10) можно очищать. Например, очистка включает в себя приведение соединения (10) в контакт с L-винной кислотой с образованием L-тартрата соединения (10)



(L-тарtrat соединения 10)

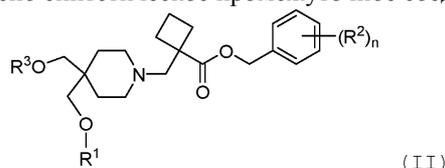
необязательно в присутствии одного или большего количества растворителей (например, изопропанола, метанола и *n*-гептана); и приведение L-тартрата соединения (10) в контакт с NaHCO<sub>3</sub> с образованием очищенного соединения (10) необязательно в присутствии растворителя (например, дихлорметана). L-винная кислота может образовывать кристаллическую соль с соединением 10, что эффективно для удаления примесей в соединении 10. В некоторых вариантах осуществления изобретения после указанного процесса очистки чистота соединения 10 выше чем около 99% по сравнению с чистотой соединения 10, не подвергнувшегося указанному процессу очистки, которая может варьироваться от около 90% до около 95%.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ получения соединения (9). Способ включает в себя растворение бензил-1-{[4-формил-4-(метоксиметил)пиперидин-1-ил]метил}циклобутанкарбоксилата (7), имеющего формулу



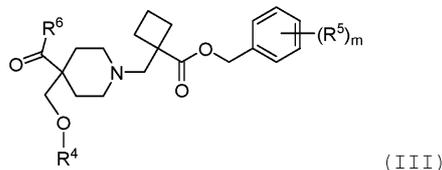
и (1R,2S)-2-фенилциклопропанамина (8) в таком растворителе, как дихлорметан, с образованием смеси; и приведение указанной смеси в контакт с восстанавливающим агентом в растворителе в условиях, необходимых для получения соединения (9). Пригодные восстанавливающие агенты включают в себя, но не ограничиваясь ими,  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ ,  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{LiAlH}_4$ , гидрид диизобутилалюминия, триэтилборгидрид лития, бис-(2-метоксиэтокси)алюмогидрид натрия и цианоборгидрид натрия. Пригодные растворители включают в себя, но не ограничиваясь ими, дихлорметан, ТГФ, гексан, бензол, диэтиловый эфир, метанол, уксусную кислоту, ацетонитрил или их комбинации. В одном варианте осуществления изобретения растворитель представляет собой дихлорметан или смесь дихлорметана и уксусной кислоты.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложены синтетические промежуточные вещества, которые пригодны для синтеза тозилатных солей соединения I. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено синтетическое промежуточное соединение, имеющее формулу (II)



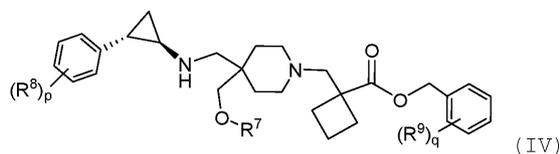
где  $\text{R}^1$  представляет собой  $\text{C}_{1-6}$ алкил или  $\text{C}_{1-6}$ галогеналкил;  $\text{R}^2$  представляет собой галоген, CN,  $\text{C}_{1-6}$ алкил,  $\text{C}_{1-6}$ алкокси,  $\text{C}_{1-4}$ галогеналкил или  $\text{C}_{1-4}$ галогеналкокси;  $\text{R}^3$  представляет собой H или лабильную группу; и нижний индекс n равен 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (II),  $\text{R}^1$  представляет собой  $\text{CH}_3$ . В других вариантах осуществления соединений формулы (II), n равен 0. В других вариантах осуществления соединений формулы (II),  $\text{R}^3$  представляет собой H, п-толуолсульфонил, метансульфонил или трифторметансульфонил. В других вариантах осуществления соединений формулы (II),  $\text{R}^3$  представляет собой H. В одном варианте осуществления соединений формулы (II),  $\text{R}^1$  представляет собой  $\text{CH}_3$ , n равен 0, а  $\text{R}^3$  представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено синтетическое промежуточное соединение, имеющее формулу (III)



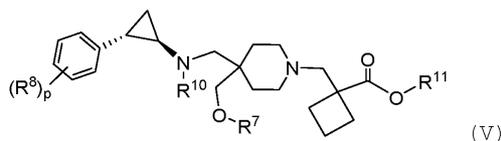
где  $\text{R}^4$  представляет собой  $\text{C}_{1-6}$ алкил или  $\text{C}_{1-6}$ галогеналкил;  $\text{R}^5$  представляет собой галоген, CN,  $\text{C}_{1-6}$ алкил,  $\text{C}_{1-6}$ алкокси,  $\text{C}_{1-4}$ галогеналкил или  $\text{C}_{1-4}$ галогеналкокси;  $\text{R}^6$  представляет собой H или галоген; и нижний индекс m равен 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (III),  $\text{R}^4$  представляет собой  $\text{CH}_3$ . В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (III), m равен 0. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (III),  $\text{R}^6$  представляет собой H, Cl или Br. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (III),  $\text{R}^6$  представляет собой H. В одном варианте осуществления соединений формулы (III),  $\text{R}^4$  представляет собой  $\text{CH}_3$ ,  $\text{R}^6$  представляет собой H, и m равен 0.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено синтетическое промежуточное соединение, имеющее формулу (IV)



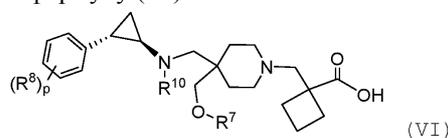
где  $\text{R}^7$  представляет собой  $\text{C}_{1-6}$ алкил или  $\text{C}_{1-6}$ галогеналкил;  $\text{R}^8$  представляет собой галоген, CN,  $\text{C}_{1-6}$ алкил,  $\text{C}_{1-6}$ алкокси,  $\text{C}_{1-4}$ галогеналкил или  $\text{C}_{1-4}$ галогеналкокси;  $\text{R}^9$  представляет собой галоген, CN,  $\text{C}_{1-6}$ алкил,  $\text{C}_{1-6}$ алкокси,  $\text{C}_{1-4}$ галогеналкил или  $\text{C}_{1-4}$ галогеналкокси; нижний индекс p равен 0, 1, 2 или 3 и нижний индекс q равен 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (IV),  $\text{R}^7$  представляет собой  $\text{CH}_3$ . В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (IV), p равен 0. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (IV), q равен 0. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (IV),  $\text{R}^7$  представляет собой  $\text{CH}_3$ , p равен 0 и q равен 0.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено синтетическое промежуточное соединение, имеющее формулу (V)



где  $R^7$  представляет собой  $C_{1-6}$ -алкил или  $C_{1-6}$ -галогеналкил;  $R^8$  представляет собой галоген, CN,  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_{1-6}$ -алкокси,  $C_{1-4}$ -галогеналкил или  $C_{1-4}$ -галогеналкокси;  $R^{10}$  представляет собой амино-защитную группу;  $R^{11}$  представляет собой защитную группу для карбоксильной или гидроксильной группы и нижний индекс  $p$  равен 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (V),  $R^7$  представляет собой  $CH_3$ . В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (V),  $R^{10}$  представляет собой трет-бутоксикарбонил. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (V),  $R^{11}$  представляет собой бензильную группу, где фенил необязательно замещен 1-3 заместителями  $R^9$ . В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (V),  $R^{11}$  представляет собой бензильную группу. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (V),  $R^7$  представляет собой  $CH_3$ ,  $R^{10}$  представляет собой трет-бутоксикарбонил,  $R^{11}$  представляет собой бензил, и  $p$  равен 0.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено синтетическое промежуточное соединение, имеющее формулу (VI)



где  $R^7$  представляет собой  $C_{1-6}$ -алкил или  $C_{1-6}$ -галогеналкил;  $R^8$  представляет собой галоген, CN,  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_{1-6}$ -алкокси,  $C_{1-4}$ -галогеналкил или  $C_{1-4}$ -галогеналкокси;  $R^{10}$  представляет собой амино-защитную группу; нижний индекс  $p$  равен 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (VI),  $R^7$  представляет собой  $CH_3$ . В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (VI),  $R^{10}$  представляет собой трет-бутоксикарбонил. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (VI),  $p$  равен 0. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (V),  $R^7$  представляет собой  $CH_3$ ,  $R^{10}$  представляет собой трет-бутоксикарбонил и  $p$  равен 0. Промежуточные соединения формул (II), (III), (IV), (V) или (VI) можно получать с использованием методик синтеза, приведенных в примере 1.

Способы, описанные в данном документе, можно контролировать в соответствии с любым подходящим методом, известным в данной области техники. Например, образование продукта можно контролировать с помощью спектроскопии, такой как спектроскопия ядерного магнитного резонанса (например,  $^1H$  или  $^{13}C$ ), инфракрасная спектроскопия, спектрофотометрия (например, УФ видимой области) или масс-спектрометрия; или с помощью хроматографии, такой как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) или тонкослойная хроматография. Соединения, полученные по реакциям, могут быть очищены любым подходящим способом, известным в данной области техники. Например, можно использовать хроматографию (среднего давления) на подходящем адсорбенте (например, силикагеле, оксиде алюминия и тому подобном), ВЭЖХ или препаративную тонкослойную хроматографию; дистилляцию; возгонку, растирание или перекристаллизацию. Чистоту соединений, в целом, определяют физическими методами, такими как измерение температуры плавления (в случае твердого вещества), получение спектра ЯМР или выполнение разделения методом ВЭЖХ. При снижении температуры плавления, при снижении нежелательных сигналов в спектре ЯМР или при исчезновении посторонних пиков на хроматограмме ВЭЖХ можно считать, что соединения было очищено. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения являются очищенными в значительной степени.

Получение соединений может включать в себя защиту и снятие защиты с различных химических групп. Специалистом в данной области техники без труда может быть установлена необходимость в защите или снятии защиты, а также осуществлен выбор подходящих защитных групп. Химию защитных групп можно найти, например, в Wuts and Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4<sup>th</sup> Ed., John Wiley & Sons: New York, 2006, которая включена в данный документ в полном объеме посредством ссылки.

Реакции способов, описанных в данном документе, могут быть проведены при подходящих температурах, которые легко могут быть определены специалистом в данной области техники. Температуры проведения реакций зависят, например, от температур плавления и кипения реагентов и растворителя, при его наличии; термодинамики реакции (например, для проведения бурных экзотермических реакций могут потребоваться пониженные температуры); и кинетики реакции (например, при высоком активационном энергетическом барьере могут потребоваться повышенные температуры). "Повышенная температура" относится к температурам выше комнатной температуры (около 22°C).

Реакции способов, описанных в данном документе, могут быть осуществлены в подходящих растворителях, которые легко могут быть подобраны специалистом в области органического синтеза. Под-

ходящие растворители должны быть практически инертными по отношению к исходным веществам (реагентам), промежуточным соединениям или продуктам при температурах проведения реакций, т.е. при температурах, которые могут быть в интервале от температуры замерзания растворителя до температуры кипения растворителя. Данную реакцию можно проводить в одном растворителе или в смеси более чем одного растворителя. В зависимости от стадии реакции может быть выбран подходящий растворитель(-и) для этой определенной стадии реакции. Подходящие растворители включают в себя воду, алканы (такие как пентаны, гексаны, гептаны, циклогексан и т.д. или их смесь), ароматические растворители (такие как бензол, толуол, ксилол и т.д.), спирты (такие как метанол, этанол, изопропанол и т.д.), простые эфиры (такие как диалкилэфиры, метил-трет-бутиловый эфир (МТБЭ), тетрагидрофуран (ТГФ), диоксан и т.д.), сложные эфиры (такие как этилацетат, бутилацетат и т.д.), галогенированные углеводородные растворители (такие как дихлорметан (ДХМ), хлороформ, дихлорэтан, тетрачлорэтан), диметилформамид (ДМФА), диметилсульфоксид (ДМСО), ацетон, ацетонитрил (АСН), гексаметилфосфорамид (ГМФА) и N-метилпирролидон (НМП). Такие растворители могут быть использованы либо во влажной, либо в безводной форме.

Разделение рацемических смесей соединений может быть проведено любым из многочисленных способов, известных в данной области техники. Иллюстративный способ включает в себя фракционную перекристаллизацию с использованием "хиральной разделяющей кислоты", которая является оптически активной солеобразующей органической кислотой. Подходящие разделяющие агенты для способов фракционной перекристаллизации включают в себя, например, оптически активные кислоты, такие как D- и L-формы винной кислоты, диацетилвинной кислоты, дибензоилвинной кислоты, миндальной кислоты, яблочной кислоты, молочной кислоты или различных оптически активных камфорсульфокислот. Разделение рацемических смесей также может быть проведено элюированием на колонке, содержащей оптически активный разделяющий агент (например, динитробензоилфенилглицин). Подходящий состав растворителей для элюирования может быть определен специалистом в данной области техники.

Способы применения.

Тозилатные соли соединения I, описанные в данном документе, в том числе дитозилатные соли, могут ингибировать активность LSD1, и следовательно быть эффективными для лечения заболеваний и расстройств, связанных с активностью LSD1. Согласно настоящему изобретению предложены способы лечения заболевания или расстройства, связанного с или опосредованного LSD1, у индивида (например, пациента) путем введения индивиду, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества или дозы тозилатной соли соединения I или любого из ее вариантов осуществления или фармацевтической композиции на ее основе. Также согласно настоящему изобретению предложена дитозилатная соль соединения I или любой из ее вариантов осуществления или фармацевтическая композиция на ее основе для использования при лечении заболевания или расстройства, связанного с или опосредованного LSD1. Также предложено применение соли п-толуолсульфоновой кислоты и соединения I или любого из ее вариантов осуществления или фармацевтической композиции на ее основе для изготовления лекарственного препарата для лечения заболевания или расстройства, связанного с или опосредованного LSD1.

Заболевание, связанное с или опосредованное LSD1, относится к любому заболеванию или патологическому состоянию, в котором участвует LSD1, или когда заболевание или патологическое состояние связано с экспрессией или активностью LSD1. Заболевание, связанное с LSD1, может включать в себя любое заболевание, расстройство или патологическое состояние, которое прямо или косвенно связано с экспрессией или активностью LSD1, в том числе сверхэкспрессией и/или аномальными уровнями активности. Аномальные уровни активности можно определить, сравнивая уровень активности в непораженной, здоровой ткани или клетках с уровнем активности в пораженных клетках. Заболевание, связанное с LSD1, может также включать в себя любое заболевание, расстройство или патологическое состояние, которое можно предотвратить, ослабить, ингибировать или вылечить модулированием активности LSD1. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание характеризуется аномальной активностью или экспрессией (например, сверхэкспрессией) LSD1. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание характеризуется мутантной LSD1. Заболевание, связанное с LSD1, также может относиться к любому заболеванию, расстройству или патологическому состоянию, в котором модулирование экспрессии или активности LSD1 приносит пользу. Тозилатные соли по настоящему изобретению, следовательно, можно использовать для лечения или уменьшения тяжести заболеваний и патологических состояний, в которых, как известно, участвует LSD1.

Заболевания и патологические состояния, которые можно лечить с использованием тозилатных солей по настоящему изобретению, как правило, включают в себя различные типы рака, воспаление, аутоиммунные заболевания, патогенез, вызванный вирусом, бета-глобинопатии и другие заболевания, связанные с активностью LSD1.

Типы рака, которые можно лечить с использованием тозилатных солей по настоящему изобретению, включают в себя, например, гемобластозы, саркомы, различные типы рака легких, различные типы рака желудочно-кишечного тракта, различные типы рака мочеполовой системы, различные типы рака печени, различные типы рака костей, различные типы рака нервной системы, различные типы гинеколо-

гического рака и различные типы рака кожи.

Иллюстративные гемобластозы включают в себя лимфомы и лейкозы, такие как острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), хронический миелолейкоз (ХМЛ), диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ), лимфома из клеток мантийной зоны, неходжкинская лимфома (в том числе рецидивирующая или рефракторная НХЛ и вторичная фолликулярная), лимфома Ходжкина, миелопролиферативные заболевания (например, первичный миелофиброз (ПМФ), истинную полицитемию (ИП), эссенциальный тромбоцитоз (ЭТ)), миелодиспластический синдром (МДС), Т-клеточную острую лимфобластную лимфому (Т-ОЛЛ) и множественную миелому.

Иллюстративные саркомы включают в себя хондросаркому, саркому Юинга, остеосаркому, рабдомиосаркому, ангиосаркому, фибросаркому, липосаркому, миксому, рабдомиому, рабдосаркому, фиброму, липому, гамартому и тератому.

Иллюстративные типы рака легких включают в себя мелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), мелкоклеточный рак легкого, бронхогенную карциному (плоскоклеточную, недифференцированную мелко-клеточную, недифференцированную крупноклеточную, аденокарциному), альвеолярную (бронхиолярную) карциному, бронхиальную аденому, хондроматозную гамартому и мезотелиому.

Иллюстративные типы рака желудочно-кишечного тракта включают в себя различные типы рака пищевода (например, плоскоклеточную карциному, аденокарциному, лейомиосаркому, лимфому), желудка (карциному, лимфому, лейомиосаркому), поджелудочной железы (дуктальную аденокарциному, инсулиному, глюкагоному, гастриному, карциноидные опухоли, випому), тонкого кишечника (аденокарциному, лимфому, карциноидные опухоли, саркому Капоши, лейомиому, гемангиому, липому, нейрофибромому, фибромому), толстого кишечника (аденокарциному, тубулярную аденому, ворсинчатую аденому, гамартому, лейомиому) и колоректальный рак.

Иллюстративные типы рака мочеполового тракта включают в себя различные типы рака почки (аденокарциному, опухоль Вильмса [нефробластому]), мочевого пузыря и уретры (плоскоклеточную карциному, переходно-клеточную карциному, аденокарциному), предстательной железы (аденокарциному, саркому) и яичек (семиному, тератому, эмбриональную карциному, тератокарциному, хориокарциному, саркому, интерстициально-клеточную карциному, фибромому, фиброаденому, аденоматоидные опухоли, липому).

Иллюстративные типы рака печени включают в себя гепатому (гепатоцеллюлярную карциному), холангиокарциному, гепатобластому, ангиосаркому, гепатоцеллюлярную аденому и гемангиому.

Иллюстративные типы рака костей включают в себя, например, остеогенную саркому (остеосаркому), фибросаркому, злокачественную фиброзную гистиоцитому, хондросаркому, саркому Юинга, злокачественную лимфому (ретикулярно-клеточную саркому), множественную миелому, злокачественную гигантоклеточную опухоль, хордому, остеохондрому (костно-хрящевые экзостозы), доброкачественную хондрому, хондробластому, хондромиксофибромому, остеоидную остеому и гигантоклеточные опухоли.

Иллюстративные типы рака нервной системы включают в себя различные типы рака черепа (остеому, гемангиому, гранулемому, ксантому, деформирующей остит), оболочек головного мозга (менингиому, менингиосаркому, глиоматоз), головного мозга (астроцитому, медуллобластому, глиому, эпендимому, герминому (пинеалому), глиобластому, мультиформную глиобластому, олигодендроглиому, шванному, ретинобластому, врожденные опухоли) и спинного мозга (нейрофибромому, менингиому, глиому, саркому), а также нейробластому и болезнь Лермитт-Дуклос.

Иллюстративные типы гинекологического рака включают в себя различные типы рака матки (например, карциному эндометрия), шейки матки (карциному шейки матки, предопухолевую дисплазию шейки матки), яичников (карциному яичников (серозную цистаденокарциному, муцинозную цистаденокарциному, неклассифицированную карциному), гранулезно-текальноклеточные опухоли, опухоли из клеток Сертоли-Лейдига, дисгерминому, злокачественную тератому), наружных женских половых органов (плоскоклеточную карциному, внутриэпителиальную карциному, аденокарциному, фибросаркому, меланому), влагалища (светлоклеточную карциному, плоскоклеточную карциному, ботриоидную саркому (эмбриональную рабдомиосаркому)) и фаллопиевых труб (карциному).

Иллюстративные типы рака кожи включают в себя меланому, базально-клеточную карциному, плоскоклеточную карциному, саркому Капоши, родинки, диспластические невусы, липому, ангиому, дерматофибромому и келоиды.

Тозилатные соли по настоящему изобретению можно дополнительно использовать для лечения тех типов рака, где может сверхэкспрессироваться LSD1, в том числе, например, рака молочной железы, предстательной железы, головы и шеи, гортани, ротовой полости и щитовидной железы (например, папиллярной карциномы щитовидной железы).

Тозилатные соли по настоящему изобретению можно дополнительно использовать для лечения генетических расстройств, таких как синдром Коудена и синдром Банаяна-Зонана.

Тозилатные соли по настоящему изобретению можно дополнительно использовать для лечения вирусных заболеваний, таких как вирус простого герпеса (ВПГ), вирус ветряной оспы (ВВО), цитомегаловирус человека, вирус гепатита В (ВГВ) и аденовирус.

Тозилатные соли по настоящему изобретению можно дополнительно использовать для лечения бета-глобинопатий, в том числе, например, бета-талассемии и серповидноклеточной анемии.

Тозилатные соли по настоящему изобретению можно использовать для лечения трижды негативно-го рака молочной железы (ТНРМЖ, TNBC), миелодиспластических синдромов, рака яичка, рака желчных протоков, рака пищевода и уротелиальной карциномы.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соли по настоящему изобретению можно использовать для предотвращения или снижения риска развития заболевания; например, предотвращения или снижения риска развития заболевания, патологического состояния или расстройства у индивида, который может быть предрасположен к заболеванию, патологическому состоянию или расстройству, но еще пока не ощущает или не демонстрирует патологию или симптоматику заболевания.

Комбинированная терапия.

На рост и выживаемость клеток рака могут влиять многочисленные сигнальные пути. Таким образом, эффективным является объединение различных ингибиторов киназ, которые изменяют активность различных киназ, для лечения таких патологических состояний. Нацеливание на более чем один сигнальный путь (или более чем одну биологическую молекулу, вовлеченную в данный сигнальный путь) может уменьшать вероятность возникновения устойчивости к лекарственному средству в клеточной популяции и/или уменьшать токсичность лечения.

Соли ингибитора LSD1, описанные в данном документе, можно использовать в комбинации с одним или большим количеством других ингибиторов киназ для лечения заболеваний, таких как рак, на которые влияют многочисленные сигнальные пути. Например, комбинация может включать в себя один или большее количество ингибиторов следующих киназ для лечения рака: Akt1, Akt2, Akt3, TGF- $\beta$ R, Pim, PKA, PKG, PKC, CaM-киназа, киназа фосфорилазы, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IGF-1R, IR-R, PDGF $\alpha$ R, PDGF $\beta$ R, CSFIR, KIT, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, flt-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, c-Met, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2, Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYK, FRK, JAK, ABL, ALK и B-Raf. Дополнительно, соли ингибитора LSD1, описанные в данном документе, можно объединять с ингибиторами киназ, связанных с сигнальным путем PIK3/Akt/mTOR, таких как киназы PI3K, Akt (в том числе Akt1, Akt2 и Akt3) и mTOR.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соли ингибитора LSD1, описанные в данном документе, можно использовать в комбинации с терапевтическим агентом, который нацелен на эпигенетический регулятор. Примеры эпигенетических регуляторов включают в себя ингибиторы бромодомена, метилтрансферазы лизинового гистона, метилтрансферазы аргининового гистона, деметилазы гистона, деацетилазы гистона, ацетилазы гистона и ДНК-метилтрансферазы. Ингибиторы деацетилазы гистона включают в себя, например, вориностат.

Для лечения рака и других пролиферативных заболеваний соли ингибитора LSD1, описанного в данном документе, можно использовать в комбинации с химиотерапевтическими агентами, агонистами или антагонистами ядерных рецепторов или другими анти-пролиферативными агентами. Соединения по данному изобретению также можно использовать в комбинации с медицинской терапией, такой как хирургическое вмешательство или радиотерапия, например, радиотерапия с использованием гамма-излучения, нейтронного пучка, радиотерапия с использованием электронного пучка, протонная терапия, близфокусная лучевая терапия и системное введение радиоактивных изотопов. Примеры пригодных химиотерапевтических агентов включают в себя любой из следующих: абареликс, альдеслейкин, алемтузумаб, алитретинин, аллопуринол, алтретамин, анастрозол, триоксид мышьяка, аспарагиназа, азациитидин, бендамустин, бевацизумаб, бексаротен, блеомицин, бортезомиб, бортезомиб, бусульфид внутривенно, бусульфид перорально, калустерон, капецитабин, карбоплатин, кармустин, цетуксимаб, хлорамбуцил, цисплатин, кладрибин, клофарабин, циклофосфамид, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, дальтепарин натрия, дазатиниб, даунорубин, децитабин, денилейкин, денилейкин дифтитокс, дексразоксан, доцетаксел, доксорубин, дромостанолон пропионат, экулизумаб, эпирубицин, эрлотиниб, эстрамустин, этопозид фосфат, этопозид, эксеместан, фентанил цитрат, филграстин, флоксуридин, флударабин, фторурацил, фулвестрант, гефитиниб, гемцитабин, гемтузумаб озогамин, гозерелин ацетат, гистрелин ацетат, ибритумомаб тиуксетан, идарубин, ифосфамид, иматиниб мезилат, интерферон альфа-2а, иринотекан, лапатиниб дитозилат, леналидомид, летрозол, лейковорин, лейпролид ацетат, левамизол, ломустин, хлорметин, мегестрола ацетат, мелфалан, меркаптопурин, метотрексат, метоксалин, митомин С, митотан, митоксантрон, нандролон фенилпропионат, неларабин, нефетумомаб, оксалиплатин, паклитаксел, памидронат, панобиностат, панитумомаб, пэгаспаргаза, пэгфилграстин, пеметрексед динария, пентостатин, пипоброман, пликамицин, прокарбазин, хинакрин, расбуриказ, ритуксимаб, риксолин, сорафениб, стрептозоцин, сунитиниб, сунитиниб малеат, тамоксифен, темозоломид, тенипозид, тестолактон, талидомид, тиогуанин, тиотепан, топотекан, торемифен, тозитумомаб, трастузумаб, третиноин, урацил мустард, валрубицин, винбластин, винкристин, винорелбин, вориностат и золедронат.

В некоторых вариантах осуществления изобретения биологические противораковые лекарственные средства, такие как антитела и цитокины, можно объединять с солями ингибитора LSD1, описанного в

данном документе. Дополнительно, лекарственные средства, модулирующие микроокружение или иммунные ответы, можно объединять с соединениями по данному изобретению. Примеры таких лекарственных средств включают в себя антитела к Her2, антитела к CD20, анти-CTLA1, анти-PD-1, анти-PDL1 и другие иммунотерапевтические лекарственные средства.

Для лечения рака и других пролиферативных заболеваний соли ингибитора LSD1, описанные в данном документе, можно использовать в комбинации с направленными терапиями, в том числе ингибиторами FGFR (FGFR1, FGFR2, FGFR3 или FGFR4), ингибиторами киназ JAK (руксолитиниб, дополнительно селективные к JAK1/2 и JAK1, барицитиниб или INCB39110), ингибиторами киназ Pim, ингибиторами киназ PI3, в том числе селективными к PI3K-дельта и ингибиторами PI3K широкого спектра, ингибиторами PI3K-гамма, такими как ингибиторы селективные к PI3K-гамма, ингибиторами MEK, ингибиторами CSF1R, ингибиторами рецепторных тирозинкиназ TAM (Туго-3, Ax1 и Mer), ингибиторами ангиогенеза, ингибиторами рецепторов интерлейкина, ингибиторами циклин-зависимых киназ, ингибиторами BRAF, ингибиторами mTOR, ингибиторами протеасом (бортезомиб, карфилзомиб), ингибиторами HDAC (панобиностат, вориностат), ингибиторами ДНК-метилтрансфераз, дексаметазоном, ингибиторами членов семейства, содержащих бромодомен и экстратерминальный домен (например, ингибиторами бромодомена или ингибиторами BET) и ингибиторами индоламин-2,3-диоксигеназы (эпакадостат и NLG919).

В некоторых вариантах осуществления изобретения соли ингибитора LSD1, описанные в данном документе, можно использовать в комбинации с ингибиторами иммунных контрольных точек. Иллюстративные ингибиторы иммунных контрольных точек включают в себя ингибиторы, направленные на молекулы таких иммунных контрольных точек, как CD27, CD28, CD40, CD122, CD96, CD73, CD47, OX40, GITR, CSF1R, JAK, PI3K-дельта, PI3K-гамма, TAM, аргиназа, CD137 (также известный как 4-1BB), ICOS, A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3, TIM3, VISTA, PD-1, PD-L1 и PD-L2. В некоторых вариантах осуществления изобретения молекула иммунной контрольной точки представляет собой молекулу стимулирующей контрольной точки, выбранной из CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40, GITR и CD137. В некоторых вариантах осуществления изобретения молекула иммунной контрольной точки представляет собой молекулу ингибирующей контрольной точки, выбранной из A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3 и VISTA. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения, представленные в данном документе, можно использовать в комбинации с одним или большим количеством агентов, выбранных из ингибиторов KIR, ингибиторов TIGIT, ингибиторов LAIR1, ингибиторов CD160, ингибиторов 2B4 и ингибиторов TGFR-бета.

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

В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PD-1, например моноклональное антитело к PD-1. В некоторых вариантах осуществления изобретения моноклональное антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб (также известный как MK-3475), пидолизумаб, SHR-1210, PDR001, ипилимумаб или AMP-224. В некоторых вариантах осуществления изобретения моноклональное антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб или пембролизумаб. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело к PD1 представляет собой пембролизумаб.

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

В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CTLA-4, например антитело к CTLA-4. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело к CTLA-4 представляет собой ипилимумаб.

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

В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор GITR, например антитело к GITR. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело к GITR представляет собой TRX518 или MK-4166.

В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор OX40, например антитело к OX40 или слитый белок OX40L. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело к OX40 представляет собой MEDI0562. В некоторых вариантах осуществления изобретения слитый белок OX40L представляет собой MEDI6383.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соли ингибитора LSD1, описанные в данном документе, можно использовать в комбинации с одним или большим количеством агентов для лечения таких заболеваний, как рак. В некоторых вариантах осуществления изобретения агент представляет со-

бой алкилирующий агент, ингибитор протеасомы, кортикостероид или иммуномодулирующий агент. Примеры алкилирующих агентов включают в себя циклофосфамид (CY), мелфалан (MEL) и бендамустин. В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор протеасом представляет собой карфилзомиб. В некоторых вариантах осуществления изобретения кортикостероид представляет собой дексаметазон (DEX). В некоторых вариантах осуществления изобретения иммуномодулирующий агент представляет собой леналидомид (LEN) или помалидомид (POM).

Для лечения аутоиммунных или воспалительных патологических состояний соли ингибитора LSD1, описанные в данном документе, можно вводить в комбинации с кортикостероидом, таким как триамцинолон, дексаметазон, флуоцинолон, кортизон, преднизолон или флуметолон.

Для лечения аутоиммунных или воспалительных патологических состояний соли ингибитора LSD1, описанные в данном документе, можно вводить в комбинации с иммунодепрессантом, таким как флуоцинолона ацетонид (Retisert®), римексолон (AL-2178, вексол, Alcon) или циклоспорин (Restasis®).

Для лечения аутоиммунных или воспалительных патологических состояний соли ингибитора LSD1, описанные в данном документе, можно вводить в комбинации с одним или большим количеством дополнительных агентов, выбранных из Dehydrex™ (Holies Labs), цивамида (Orko), гиалуроната натрия (Визмед, Lantibio/TRB Chemedia), циклоспорины (ST-603, Sirion Therapeutics), ARG101(T) (тестостерон, Argentis), AGR1012(P) (Argentis), экабета натрия (Senju-Ista), гефарната (Santen), 15-(s)-гидроксизйкозатетраеновой кислоты (15(S)-HETE), цевилемина, доксициклина (ALTY-0501, Alacrity), миноциклина, iDestrin™ (NP50301, Nascent Pharmaceuticals), циклоспорины А (Nova22007, Novagali), окситетрациклина (дурамицин, MOLI1901, Lantibio), CF101 ((2S,3S,4R,5R)-3,4-дигидрокси-5-[6-[(3-йодфенил)метиламино]пурин-9-ил]-N-метилоксолан-2-карбамил, Can-Fite Biopharma), воклоспорина (LX212 или LX214, Lux Biosciences), ARG103 (Agentis), RX-10045 (синтетический аналог резолвина, Resolvux), DYN15 (Dyanmis Therapeutics), ривоглитазона (DE011, Daiichi Sanko), TB4 (RegeneRx), OPH-01 (Ophtalmis Monaco), PCS101 (Pericor Science), REV1-31 (Evolutec), лакритина (Senju), ребамипида (Otsuka-Novartis), OT-551 (Othera), PAI-2 (Пенсильванский университет и Темпльский университет), пилокарпина, такролимуса, пимекролимуса (AMS981, Novartis), лотепреднола этабоната, ритуксимаба, диквафосола тетра натрия (INS365, Inspire), KLS-0611 (Kissei Pharmaceuticals), дегидроэпиандростерона, анакинры, эфализумаба, микофенолата натрия, этанерцепта (Embrel®), гидроксихлорохина, NGX267 (TorgreyPines Therapeutics) или талидомида.

Для лечения бета-талассемии или серповидно-клеточной болезни (серповидноклеточной анемии) соли ингибитора LSD1, описанные в данном документе, можно вводить отдельно или в комбинации с одним или большим количеством дополнительных агентов, описанных в данном документе, таких как Hydrea® (гидроксимочевина).

В некоторых вариантах осуществления изобретения соли ингибитора LSD1, описанные в данном документе, можно вводить в комбинации с одним или большим количеством агентов, выбранных из антибиотиков, противовирусных, противогрибковых, анестезирующих, противовоспалительных агентов, в том числе стероидных и нестероидных противовоспалительных агентов, и противоаллергических агентов. Примеры пригодных лекарственных препаратов включают в себя аминогликозиды, такие как амикацин, гентамицин, тобрамицин, стрептомицин, нетилмицин и канамицин; фторхинолоны, такие как ципрофлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, trovафлоксацин, ломефлоксацин, левофлоксацин и эноксацин; нафтиридин; сульфонамиды; полимиксин; хлорамфеникол; неомицин; парамомицин; колистиметат; бацитрацин; ванкомицин; тетрациклины; рифампин и его производные ("рифампины"); циклосерин; бета-лактамы; цефалоспорины; амфотерицины; флуконазол; флуцитозин; натамицин; миконазол; кетоконазол; кортикостероиды; диклофенак; флурбипрофен; кеторолак; супрофен; кромолин; лодоксамид; левокабастин; нафазолин; антазолин; фенирамин; или антибиотик азалид.

Другие примеры агентов, которые можно объединять с солями ингибитора LSD1, описанными в данном документе, включают в себя агенты, используемые для лечения болезни Альцгеймера, такие как донепезил и ривастигмин; агенты, используемые для лечения болезни Паркинсона, такие как L-ДОФА/карбидопа, энтакапон, ропинирол, прамипексол, бромокриптин, перголид, тригексифенидил и амантадин; агент для лечения рассеянного склероза (РС), такой как бета-интерферон (например, Avonex® и Rebif®), глатирамера ацетат и митоксантрон; агент для лечения астмы, такой как альбутерол и монтелукаст; агент для лечения шизофрении, такой как zipрекса, риспердал, сероквель и галоперидол; противовоспалительный агент, такой как кортикостероид, например дексаметазон или преднизон, блокатор ФНО, IL-1 RA, азатиоприн, циклофосфамид и сульфасалазин; иммуномодулирующий агент, в том числе иммунодепрессанты, такие как циклоспорин, такролимус, рапамицин, мофетила микофенолат, интерферон, кортикостероид, циклофосфамид, азатиоприн и сульфасалазин; нейротрофический фактор, такой как ингибитор ацетилхолинэстеразы, ингибитор МАО, интерферон, антисудорожное средство, блокатор ионных каналов, рилузол или антипаркинсоническое средство; агент для лечения заболевания сердечно-сосудистой системы, такой как бета-блокатор, ингибитор АПФ, диуретическое средство, нитрат, блокатор кальциевых каналов или статины; агент для лечения заболевания печени, такой как кортикостероид, холестирамин, интерферон и противовирусный агент; агент для лечения заболеваний крови,

такой как кортикостероид, противолейкемический агент или фактор роста; или агент для лечения иммунодефицитных состояний, такой как гамма-глобулин.

Когда пациенту вводят более чем один фармацевтический агент, их можно вводить одновременно, последовательно или в комбинации (например, для более чем двух агентов).

Составы, лекарственные формы и введение.

Соли по настоящему изобретению можно вводить в форме фармацевтической композиции. Таким образом, согласно настоящему изобретению предложена композиция, содержащая соли по данному изобретению или любые из их вариантов осуществления и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. Эти композиции можно получить при помощи способов, хорошо известных в области фармации, и можно вводить различными способами, в зависимости от того, необходимо местное или системное лечение, и от области, подвергаемой лечению. Введение может быть местным (в том числе трансдермальным, эпидермальным, через глаз и слизистые оболочки, включая интраназальную, вагинальную и ректальную доставку), пульмональным (например, путем ингаляции или инсуффляции порошков или аэрозолей, в частности с помощью распылителя; интратрахеальным или интраназальным), пероральным или парентеральным. Парентеральное введение включает в себя внутривенную, внутриартериальную, подкожную, внутривентральную, внутримышечную инъекцию или инфузию; или интракраниальное, например интратекальное или интравентрикулярное, введение. Парентеральное введение может осуществляться в виде единичной болюсной дозы или, например, непрерывно с помощью перфузионного насоса. Фармацевтические композиции и составы для местного введения могут включать в себя трансдермальные пластыри, мази, лосьоны, кремы, гели, капли, суппозитории, спреи, жидкости и порошки. Необходимыми или желательными могут быть традиционные фармацевтические носители, водные, порошкообразные или масляные основы, загустители и тому подобное.

Данное изобретение также включает в себя фармацевтические композиции, которые содержат в качестве активного ингредиента соль по данному изобретению в сочетании с одним или большим количеством фармацевтически приемлемых носителей (вспомогательных веществ). В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция пригодна для местного введения. Для приготовления композиций по данному изобретению активный ингредиент, как правило, смешивают со вспомогательным веществом, разбавляют вспомогательным веществом или включают в носитель в форме, например, капсулы, саше, бумажного пакета или другого контейнера. Когда вспомогательное вещество служит разбавителем, оно может быть твердым, полутвердым или жидким веществом, которое служит наполнителем, носителем или средой для активного ингредиента. Таким образом, композиции могут быть в форме таблеток, драже, порошков, пастилок, саше, крахмальных капсул, настоев, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (твердых или в жидкой среде), мазей, содержащих, например, до 10 мас.% активного соединения, мягких и твердых желатиновых капсул, суппозиториев, стерильных инъекционных растворов и стерильных упакованных порошков.

Для получения составов активное соединение можно размалывать, чтобы обеспечить подходящий размер частиц, до объединения с другими ингредиентами. Если активное соединение практически нерастворимо, его можно размалывать до получения частиц размером менее 200 меш. Если активное соединение хорошо растворяется в воде, размер частиц можно регулировать размалыванием, чтобы обеспечить практически однородное распределение в составе, например, около 40 меш.

Соли по данному изобретению можно размалывать, используя известные способы помола, такие как мокрый помол, для получения частиц с размером, подходящим для формирования таблеток и для составов другого типа. Мелкоизмельченные (в форме наночастиц) препараты соединений по данному изобретению можно получать с использованием процессов, известных в данной области техники, см., например, WO 2002/000196.

Некоторые примеры подходящих вспомогательных веществ включают в себя лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмалы, гуммиарабик, фосфат кальция, альгинаты, трагакант, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, воду, патоку и метилцеллюлозу. Составы могут дополнительно содержать: смазывающие агенты, такие как тальк, стеарат магния и минеральное масло; смачивающие агенты; эмульгирующие и суспендирующие агенты; консерванты, такие как метил- и пропилгидроксibenзоат; подсластители; и ароматизаторы. Композиции по данному изобретению могут быть разработаны так, что будут обеспечивать быстрое, замедленное или отсроченное высвобождение активного ингредиента после введения пациенту с использованием способов, известных в данной области техники.

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

В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция представляет собой композицию с замедленным высвобождением, содержащую по меньшей мере соль, описанную в данном документе, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления

изобретения композиция содержит соль, описанную в данном документе, и по меньшей мере один компонент, выбранный из микрокристаллической целлюлозы, моногидрата лактозы, гидроксипропилметилцеллюлозы и полиэтиленоксида. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция содержит по меньшей мере одно соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль и микрокристаллическую целлюлозу, моногидрат лактозы и гидроксипропилметилцеллюлозу. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция содержит соль, описанную в данном документе, и микрокристаллическую целлюлозу, моногидрат лактозы и полиэтиленоксид. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция дополнительно содержит стеарат магния или диоксид кремния. В некоторых вариантах осуществления изобретения микрокристаллическая целлюлоза представляет собой Avicel PH102™. В некоторых вариантах осуществления изобретения моногидрат лактозы представляет собой Fast-flo 316™. В некоторых вариантах осуществления изобретения гидроксипропилметилцеллюлоза представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу 2208 K4M (например, Methocel K4M Premier™) и/или гидроксипропилметилцеллюлозу 2208 K100LV (например, Methocel K00LV™). В некоторых вариантах осуществления изобретения полиэтиленоксид представляет собой полиэтиленоксид WSR 1105 (например, Polyox WSR 1105™).

В некоторых вариантах осуществления изобретения для получения композиции используют способ влажной грануляции. В некоторых вариантах осуществления изобретения для получения композиции используется способ сухой грануляции.

Композиции могут быть разработаны в виде единичной лекарственной формы, причем каждая доза содержит от около 5 до около 1000 мг (1 г), как правило от около 100 мг до около 500 мг активного ингредиента. В некоторых вариантах осуществления изобретения каждая доза содержит около 10 мг активного ингредиента. В некоторых вариантах осуществления изобретения каждая доза содержит около 50 мг активного ингредиента. В некоторых вариантах осуществления изобретения каждая доза содержит около 25 мг активного ингредиента. Термин "единичные лекарственные формы" относится к физически дискретным объектам, пригодным в качестве разовых дозировок для людей и других млекопитающих, причем каждый единичный объект содержит заранее заданное количество активного вещества, рассчитанное так, чтобы оно производило желаемый терапевтический эффект, в сочетании с подходящим фармацевтическим вспомогательным веществом. Твердые лекарственные формы для перорального введения включают в себя, например, таблетки, капсулы и драже.

Компоненты, используемые для получения фармацевтических композиций, имеют высокую чистоту и практически не содержат потенциально опасных примесей (например, по меньшей мере степень чистоты для пищевых продуктов, как правило, по меньшей мере аналитическая степень чистоты, а в основном по меньшей мере фармацевтическая степень чистоты). В частности, для потребления людьми композицию предпочтительно производят или разрабатывают согласно стандартам Надлежащей производственной практики, как определено в соответствующих нормах Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США. Например, пригодные составы могут быть стерильными, и/или в значительной степени изотоничными, и/или находиться в полном соответствии с нормами Надлежащей производственной практики Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США.

Активное соединение может быть эффективным в широком интервале дозировок, и его, как правило, вводят в терапевтически эффективном количестве. Однако понятно, что количество соединения, которое фактически вводится, обычно определяется врачом в соответствии с имеющимися обстоятельствами, в том числе патологическим состоянием, которое подвергается лечению, выбранным путем введения, конкретным вводимым соединением, возрастом, весом и откликом конкретного пациента, тяжестью симптомов пациента и тому подобным.

Терапевтическая дозировка соединения по настоящему изобретению может изменяться в соответствии с, например, конкретной целью, для которой осуществляется лечение, способом введения соединения, состоянием здоровья и заболеванием пациента и заключением лечащего врача. Доля или концентрация соединения по данному изобретению в фармацевтической композиции может изменяться в зависимости от ряда факторов, в том числе дозировки, химических характеристик (например, гидрофобность) и способа введения. Например, соединения по данному изобретению могут находиться в водном физиологическом буферном растворе, содержащем от около 0,1 до около 10% (мас./об.) соединения, для парентерального введения. Некоторые типичные дозы находятся в интервалах от около 1 мкг/кг до около 1 г/кг массы тела в сутки. В некоторых вариантах осуществления изобретения доза находится в интервале от около 0,01 до около 100 мг/кг массы тела в сутки. Дозировка может зависеть от таких факторов, как тип и степень прогрессирования заболевания или расстройства, общее состояние здоровья конкретного пациента, относительная биологическая эффективность выбранного соединения, состав вспомогательных веществ и способ введения. Эффективные дозы можно экстраполировать из кривых зависимости "доза-эффект", полученных *in vitro* или из тестовых модельных систем на животных.

Для получения твердых композиций, таких как таблетки, капсулы, драже или другие лекарственные формы для перорального введения, главный активный ингредиент смешивают с фармацевтическим

вспомогательным веществом, чтобы получить твердую композицию предварительного состава, содержащую гомогенную смесь соединения по настоящему изобретению. Когда указывают, что эти композиции предварительных составов гомогенные, то понимают, что активный ингредиент, как правило, диспергирован равномерно по всей композиции, так что композицию легко можно разделить на равноэффективные единичные лекарственные формы, такие как таблетки, драже и капсулы. Этот твердый предварительный состав затем разделяют на единичные лекарственные формы представленных выше типов, содержащие от, например, около 0,1 до около 1000 мг активного ингредиента по настоящему изобретению.

Таблетки или драже по настоящему изобретению могут быть покрыты или модифицированы другим способом для получения лекарственной формы, обладающей преимуществом пролонгированного действия. Например, таблетка или драже может содержать внутренний компонент дозировки и внешний компонент дозировки, причем последний в форме оболочки для первого. Два компонента могут быть разделены энтеросолюбильным слоем, который препятствует разложению в желудке и позволяет внутреннему компоненту в неизменном виде попасть в двенадцатиперстную кишку или высвободиться отсрочено. Для таких энтеросолюбильных слоев или покрытий можно использовать различные вещества, такие вещества включают в себя ряд полимерных кислот и смеси полимерных кислот с такими веществами, как шеллак, цетиловый спирт или ацетилцеллюлоза.

Жидкие формы, в состав которых могут быть включены соединения или композиции по настоящему изобретению, для перорального введения или введения путем инъекции включают в себя водные растворы, подходящим образом ароматизированные сиропы, водные или масляные суспензии и ароматизированные эмульсии с пищевыми маслами, такими как хлопковое масло, сезамовое масло, кокосовое масло или арахисовое масло, а также настои и подобные фармацевтические среды.

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

Составы для местного применения могут содержать один или большее количество традиционных носителей. В некоторых вариантах осуществления изобретения мази могут содержать воду и один или большее количество гидрофобных носителей, выбранных из, например, жидкого парафина, алкилового эфира полиоксиэтилена, пропиленгликоля, белого вазелина Vaseline® (вазелинового масла) и тому подобного. Носители для композиций кремов могут быть на основе воды в сочетании с глицерином и одним или большим количеством других компонентов, например, глицерилмоностеаратом, ПЭГ-глицерилмоностеаратом и цетилстеариловым спиртом. Гели можно приготовить, используя изопропиловый спирт и воду, в сочетании с другими подходящими компонентами, такими как, например, глицерин, гидроксипропилцеллюлоза и тому подобное. В некоторых вариантах осуществления изобретения составы для местного применения содержат по меньшей мере около 0,1, по меньшей мере около 0,25, по меньшей мере около 0,5, по меньшей мере около 1, по меньшей мере около 2 или по меньшей мере около 5 мас.% соединения по данному изобретению. Составы для местного применения могут быть упакованы в подходящие тюбики, например, вместимостью 100 г, которые необязательно могут содержать инструкцию для лечения выбранного симптома, например, псориаза или другого патологического состояния кожи.

Количество соединения или композиции, вводимое пациенту, будет изменяться в зависимости от того, что вводят, цели введения, как, например, профилактика или терапия, состояния пациента, способа введения и тому подобного. Для терапевтических целей композиции можно вводить пациенту, уже страдающему от заболевания, в количестве, достаточном для лечения или по меньшей мере частичного ослабления симптомов заболевания или его осложнений. Эффективные дозы будут зависеть от патологического состояния, подвергаемого лечению, а также от заключения лечащего врача, исходя из таких факторов, как тяжесть заболевания, возраст, масса и общее состояние пациента и тому подобное.

Композиции, вводимые пациенту, могут быть в форме фармацевтических композиций, описанных выше. Эти композиции можно стерилизовать, используя традиционные способы стерилизации или используя стерилизующее фильтрование. Водные растворы можно упаковывать для применения в неизменном виде или лиофилизировать, причем лиофилизированный препарат объединяют со стерильным водным носителем до введения. Значения pH препаратов с соединениями, как правило, должны составлять от 3 до 11, более предпочтительно от 5 до 9 и наиболее предпочтительно от 7 до 8. Понятно, что использование некоторых из вышеупомянутых вспомогательных веществ, носителей или стабилизаторов будет приводить к образованию фармацевтических солей.

Терапевтическая дозировка соединения по настоящему изобретению может изменяться в соответст-

вии с, например, конкретной целью, для которой осуществляется лечение, способом введения соединения, состоянием здоровья и заболеванием пациента и заключением лечащего врача. Доля или концентрация соединения по данному изобретению в фармацевтической композиции может изменяться в зависимости от ряда факторов, в том числе дозировки, химических характеристик (например, гидрофобность) и способа введения. Например, соединения по данному изобретению могут находиться в водном физиологическом буферном растворе, содержащем от около 0,1 до около 10% (мас./об.) соединения, для парентерального введения. Некоторые типичные дозы находятся в интервалах от около 1 мкг/кг до около 1 г/кг массы тела в сутки. В некоторых вариантах осуществления изобретения доза находится в интервале от около 0,01 мг/кг до около 100 мг/кг массы тела в сутки. Дозировка может зависеть от таких факторов, как тип и степень прогрессирования заболевания или расстройства, общее состояние здоровья конкретного пациента, относительная биологическая эффективность выбранного соединения, состав вспомогательных веществ и способ введения. Эффективные дозы можно экстраполировать из кривых зависимости "доза-эффект", полученных *in vitro* или из тестовых модельных систем на животных.

Ценно, что некоторые признаки изобретения, которые для ясности описаны в различных вариантах осуществления изобретения, также могут быть объединены в один вариант осуществления изобретения (хотя предполагается, что варианты осуществления объединены, как если бы были записаны в многозависимой форме). С другой стороны, различные признаки изобретения, которые для краткости описаны в одном варианте осуществления изобретения, также могут быть представлены отдельно или в любой подходящей подкомбинации.

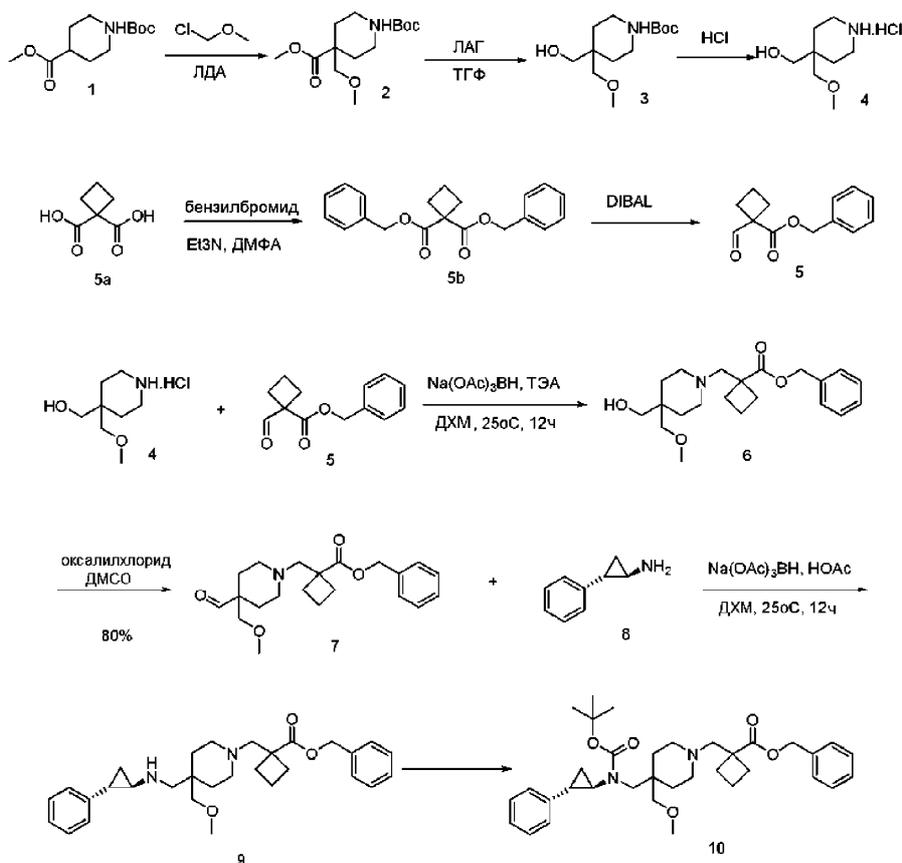
Изобретение будет более подробно описано на конкретных примерах. Следующие примеры служат для иллюстративных целей и никоим образом не предназначены для ограничения данного изобретения. Специалисты в данной области техники легко найдут множество некритичных параметров, которые можно изменить или модифицировать, чтобы получить точно такие же результаты.

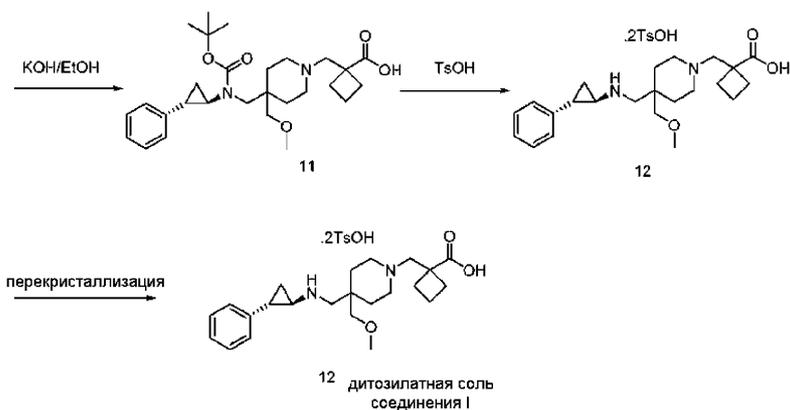
### Примеры

#### Пример 1.

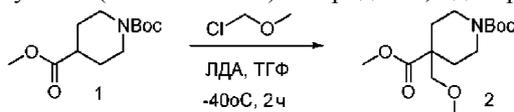
Синтез 1-{[4-(метоксиметил)-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил]метил}циклобутанкарбоновой кислоты бис-(4-метилбензолсульфоната) (12) (дитозилатная соль соединения (I))

#### Схема 1





Стадия 1. Синтез 1-трет-бутил-4-(метоксиметил)пиперидин-1,4-дикарбоксилата (2)

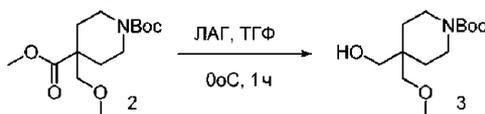


К раствору *N,N*-диизопропиламина (165,0 мл, 1180 ммоль) в ТГФ добавляли 2,5 М раствор *n*-бутиллития в гексане (0,46 л, 1150 ммоль) при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 15 мин и нагревали до  $0^{\circ}\text{C}$  в течение 20 мин.

Приготовленный ранее раствор ЛДА добавляли в колбу, содержащую 1-трет-бутил-4-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат (200,0 г, 822,03 ммоль) в ТГФ (2,4 л) при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 10 мин, а затем нагревали до  $-40^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч. Реакционную смесь повторно охлаждали до  $-78^{\circ}\text{C}$ , затем по каплям добавляли хлорметилметилэфир (93,6 мл, 1230 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2,5 ч, давая реакционной смеси остыть до комнатной температуры. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали этилацетатом ( $2 \times 1,5$  л). Объединенные органические слои промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали, что давало маслянистый продукт (2). Остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (количественный выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,85 (д,  $J=13,9$  Гц, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,39 (с, 2H), 3,31 (с, 3H), 3,02-2,90 (м, 2H), 2,13-2,03 (м, 2H), 1,40-1,46 (м, 11H).

Стадия 2. Синтез трет-бутил-4-(гидроксиметил)-4-(метоксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (3)

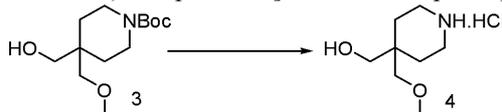


В сухую 5-горлую круглодонную колбу вместимостью 22 л, оснащенную верхнеприводной мешалкой для механического перемешивания, термопарой, входным отверстием для  $\text{N}_2$ , трубкой для добавления реагентов и желтой крышкой для сброса давления, загружали 3225 мл сухого ТГФ. Раствор охлаждали до  $-15^{\circ}\text{C}$  с использованием бани из сухого льда/ИПС, и в реактор с помощью иглы непосредственно из бутылок поставщика добавляли 1,0 М раствор алюмогидрида лития в ТГФ (1180 мл, 1180 ммоль) (дополнительное количество ЛАГ использовали для  $\text{EtOAc}$ , который присутствует в веществе в соответствии с ЯМР). Смеси давали нагреться до  $-5^{\circ}\text{C}$ . Готовили раствор 1-трет-бутил-4-(метоксиметил)пиперидин-1,4-дикарбоксилата (429,50 г, 1494,7 ммоль) в ТГФ (4000 мл) и переносили его в круглодонную колбу вместимостью 12 л. Сложный эфир медленно добавляли к раствору ЛАГ с использованием избыточного давления  $\text{N}_2$  для доставки раствора через трубку для введения реагентов (такую как пластиковая игла). В процессе добавления внутреннюю температуру поддерживали ниже  $8^{\circ}\text{C}$ , регулируя скорость добавления. Реакционную смесь перемешивали при  $0^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч.

Реакционную смесь гасили, используя водн. 1,0н.  $\text{NaOH}$  (260 мл). Первые 21 мл добавляли медленно под атмосферой  $\text{N}_2$ . Во время этой стадии гашения наблюдалось интенсивное выделение  $\text{H}_2$  и увеличение температуры. Температуре не давали повышаться выше  $8^{\circ}\text{C}$ . Начинали образовываться твердые вещества, и добавление водного раствора можно было выполнять быстрее без заметного выделения газа и повышения температуры. Общее время гашения составляло 20 мин. Смеси давали перемешиваться в течение 15 мин для размельчения твердых веществ. Добавляли целит (500 г) и перемешивали в течение 45 мин. Смесь фильтровали. Осадок на фильтре промывали этилацетатом ( $\text{EtOAc}$ ) (2000 мл). Фильтрат помещали в делительную воронку и распределяли между  $\text{EtOAc}$  (6000 мл) и водой (1000 мл). Слои медленно разделялись. Наблюдалось образование эмульсии. Вещество очищали с помощью системы Biotage (0-30%  $\text{EtOAc}$  в гексане), чтобы получить чистый продукт (3) (369,5 г, 95,3%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,62 (с, 2H), 3,45 (д,  $J=2,3$  Гц, 1H), 3,41-3,32 (м, 7H), 2,33 (с, 2H), 1,55-1,42 (м, 13H).

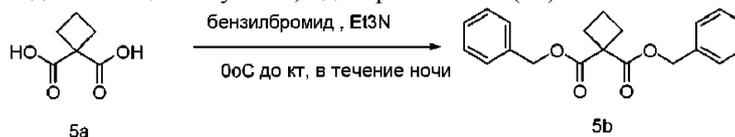
## Стадия 3. Синтез [4-(метоксиметил)пиперидинил]метанола гидрохлорида (4)



К раствору трет-бутил-4-(гидроксиметил)-4-(метоксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (113,70 г, 438,42 ммоль) в ДХМ (0,667 л) добавляли 4,0 М раствор HCl в диоксане (0,767 мл, 3070 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Фильтрование реакционной смеси давало чистый продукт (4) (77,0 г, 89,8%). ЖХ-МС, рассчитанное для C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> m/z: 196,1; найденное 196,1.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,02 (с, 1H), 3,31-3,18 (м, 7H), 2,98 (д, J=6,0 Гц, 4H), 1,61-1,53 (м, 4H).

## Стадия 4. Синтез дибензилциклобутан-1,1-дикарбоксилата (5b)

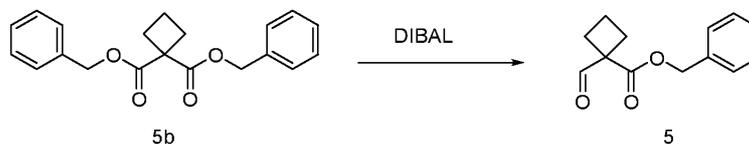


К раствору 1,1-циклобутандикарбоновой кислоты (50,00 г, 346,9 ммоль) в ДМФА (180 мл) добавляли триметиламин (102 мл, 728 ммоль) при 0°C (поддерживая температуры ниже 15°C в процессе добавления). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин, затем добавляли бензилбромид (144 мл, 1210 ммоль) (поддерживая температуру ниже 30°C). Через 10 мин баню со льдом убрали. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи.

К реакционной смеси добавляли воду (300 мл). Смесь распределяли между ДХМ (300 мл) и водным раствором. Органическую фазу промывали 1,0н. раствором HCl (200 мл), 10%-ым раствором NaHCO<sub>3</sub> (200 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл), затем сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали, что давало неочищенное вещество (5b) (111,10 г), которое использовали на следующей стадии.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,37-7,24 (м, 10H), 5,17 (с, 4H), 2,64-2,55 (т, J=8,0 Гц, 4H), 2,02 (п, J=8,0 Гц, 2H).

## Стадия 5. Синтез бензил-1-формилциклобутанкарбоксилата (5)

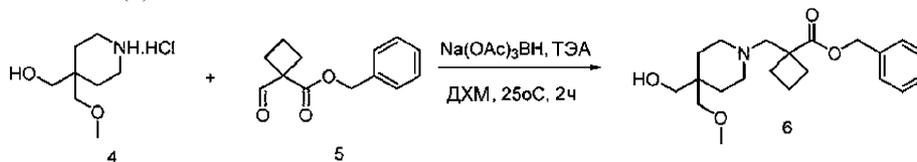


К раствору дибензилциклобутан-1,1-дикарбоксилата (30,00 г, 92,49 ммоль) в ДХМ (200,00 мл) при -75°C по каплям добавляли 1,0 М раствор гидрида диизобутилалюминия в ДХМ (185 мл). Температуру поддерживали между -70 и -60°C. Реакционную смесь перемешивали при -75°C в течение 1 ч.

Реакционную смесь гасили путем медленного добавления 1,0 М раствора хлороводорода в воде (200,0 мл). Полученную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение еще 30 мин. Смесь распределяли между ДХМ и водным раствором. Органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали, что давало неочищенный продукт. Система Biotage (0-10% EtOAc в гексане) давала чистый продукт (5), 11,6 г.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,82 (с, 1H), 7,37 (п, J=4,3 Гц, 5H), 5,25 (с, 2H), 2,51 (т, J=8,0 Гц, 4H), 2,11-1,89 (п, J=8,0 Гц, 2H).

## Стадия 6. Синтез бензил-1-((4-(гидроксиметил)-4-(метоксиметил)пиперидин-1-ил)метил)циклобутан-1-карбоксилата (6)

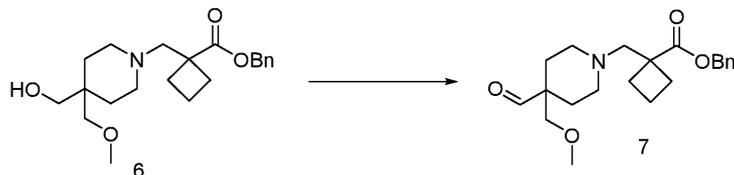


К раствору [4-(метоксиметил)пиперидин-4-ил]метанола гидрохлорида (10,8 г, 55,4 ммоль) и бензил-1-формилциклобутанкарбоксилата (14,40 г, 52,78 ммоль) в ДХМ (300 мл) добавляли триметиламин (18,4 мл, 132 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Порциями на водяной бане добавляли триацетоксиборгидрид натрия (22,4 г, 106 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи.

К реакционной смеси добавляли насыщенный раствор NaHCO<sub>3</sub> (200 мл). Смесь распределяли между ДХМ и раствором NaHCO<sub>3</sub>. Органический слой сушили и концентрировали, чтобы получить неочищенный маслянистый продукт. Система Biotage (EtOAc/гексан: 0-45%) давала чистый продукт (6) (16,6 г, 87%). ЖХ-МС, рассчитанное для C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> m/z: 362,2; найденное 362,2.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>CN) δ 7,47-7,30 (м, 5H), 5,16 (с, 2H), 3,38 (с, 2H), 3,30 (с, 3H), 3,24 (с, 2H), 2,71 (с, 2H), 2,43 (ддд, J=12,1, 9,4, 7,2 Гц, 2H), 2,36-2,28 (м, 4H), 2,09-1,82 (м, 4H), 1,39-1,31 (м, 4H).

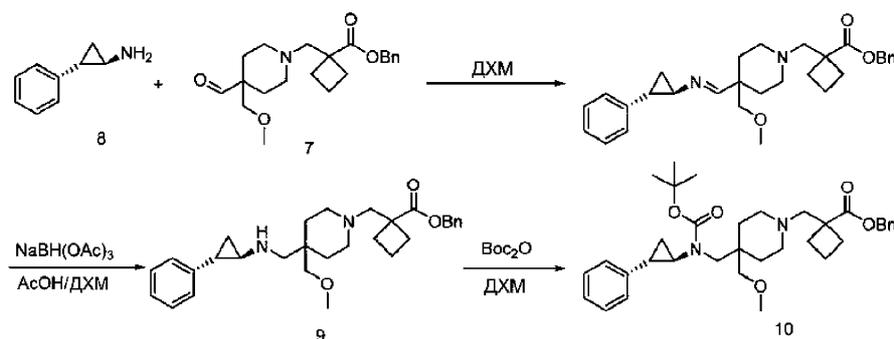
Стадия 7. Синтез бензил-1-{{4-формил-4-(метоксиметил)пиперидин-1-ил}метил}циклобутанкарбоксилата (7)



К раствору оксалилхлорида (226 мл, 339 г, 2,67 моль) в дихлорметане (1,1 л) в течение одного часа добавляли раствор диметилсульфоксида (378 мл, 416 г, 5,32 моль) в дихлорметане (500 мл), при этом поддерживая внутреннюю температуру ниже -55°C. После перемешивания при -50°C в течение 30 мин, добавляли раствор бензил-1-((4-(гидроксиметил)-4-(метоксиметил)пиперидин-1-ил)метил)циклобутан-1-карбоксилата (475 г, 1,315 моль) в дихлорметане (1,1 л) в течение 45 мин, поддерживая внутреннюю температуру ниже -50°C. После перемешивания при -50°C в течение 30 мин добавляли триэтиламин (1480 мл, 10,62 моль). В процессе добавления температура реакции возрастала до 15°C. После перемешивания в течение 20 мин добавляли ледяную воду (5 л) и слои разделяли. Органический слой промывали водой (2 л) и 10%-ым раствором гидрокарбоната натрия (6,2 л). Каждый водный слой повторно экстрагировали дихлорметаном (3,5 л). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали на силикагеле (5 кг), элюируя в градиенте от 0 до 100% этилацетата в гептане, что давало соединение (7) (402 г, выход 85%, чистота 98%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС, рассчитанное для C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> m/z: 361,2; найденное 361,2.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>CN) δ 9,47 (с, 1H), 7,47-7,33 (м, 5H), 5,16 (с, 2H), 3,38 (с, 2H), 3,26 (с, 3H), 2,67 (с, 2H), 2,54-2,38 (м, 4H), 2,16-1,93 (м, 4H), 1,91-1,78 (м, 4H), 1,38 (ддд, J=13,9, 10,3, 4,0 Гц, 2H).

Стадия 8. Синтез бензил-1-((4-(метоксиметил)-4-(((1R,2S)-2-фенилциклопропиламино)метил)пиперидин-1-ил)метил)циклобутанкарбоксилата (9) и бензил-1-{{4-((трет-бутоксикарбонил)[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино)}метил}-4-(метоксиметил)пиперидин-1-ил}метил}циклобутанкарбоксилата (10)



Бензил-1-{{4-формил-4-(метоксиметил)пиперидин-1-ил}метил}циклобутанкарбоксилат (7) (136,10 г, 378,62 ммоль) и (1R,2S)-2-фенилциклопропанамин (8) (61,0 г, 458,0 ммоль) смешивали в метиленхлориде (1225 мл). Затем смесь концентрировали под вакуумом при температуре бани 40°C. Маслянистый остаток повторно растворяли в метиленхлориде (1225 мл). Затем раствор концентрировали под вакуумом при температуре бани 40°C. Образование имина было подтверждено с помощью ЖХ-МС при pH 10.

Остаток растворяли в метиленхлориде (1225 мл) и добавляли уксусную кислоту (45,1 мл, 793,0 ммоль), а затем триацетоксиборгидрид натрия (79,4 г, 793,0 ммоль). Смесь перемешивали течение 1,5 ч. ВЭЖХ показала завершение реакции. Для разбавления реакционной смеси добавляли метиленхлорид (1225 мл). К смеси добавляли 7%-ый водный раствор гидрокарбоната натрия (2449,6 г), смесь перемешивали в течение 30 мин и собирали фазу, содержащую ДХМ. Органическую фазу промывали 7%-ым водным раствором гидрокарбоната натрия (2449,6 г), затем концентрировали под вакуумом до объема около 1300-1500 мл и использовали непосредственно на следующей стадии.

К вышеуказанному раствору добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (180,0 г, 377,63 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляли 7%-ый водный раствор гидрокарбоната натрия и после перемешивания в течение 30 мин органическую фазу собирали, сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали с помощью системы Biotage (0-20% этилацетата в гексане, проверено с помощью анисового альдегида в качестве окрашивающего вещества), что давало соединение (10) (190,0 г, 87,2%). Соединение (9): ЖХ-МС, рассчитанное для C<sub>30</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> m/z: 477,3; найденное 477,3.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 7,49-7,23 (м, 8H), 7,18 (д, J=7,3 Гц, 2H), 5,23 (с, 2H), 3,56 (с, 2H), 3,34 (с, 3H), 3,23 (с, 2H), 3,16 (с, 3H), 3,01 (с, 2H), 2,48 (дт, J=11,2, 8,1 Гц, 3H), 2,17-1,93 (м, 4H), 1,55-1,49 (м, 5H),

1,37 (к, J=7,2 Гц, 1H).

Соединение (10): ЖХ-МС, рассчитанное для  $C_{35}H_{48}N_2O_5$   $[M+H]^+$  m/z: 577,3; найденное: 577,3.

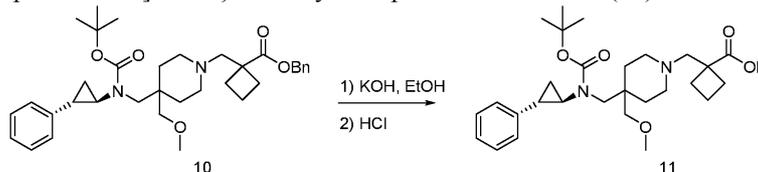
$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3CN$ )  $\delta$  7,46-7,23 (м, 8H), 7,15 (дд, J=28,9, 7,3 Гц, 2H), 5,15 (с, 2H), 3,44 (д, J=14,5 Гц, 1H), 3,31-3,07 (м, 5H), 2,78-2,67 (м, 3H), 2,43 (дд, J=11,1, 5,8 Гц, 4H), 2,26 (ддд, J=24,0, 11,7, 4,7 Гц, 4H), 2,08-1,95 (м, 4H), 1,86 (п, J=7,3, 6,6 Гц, 2H), 1,55-1,44 (м, 1H), 1,44-1,28 (м, 13H), 1,21 (дк, J=13,5, 6,8 Гц, 1H).

Соединение (10) также можно очищать путем приведения в контакт соединения (10) с L-винной кислотой в присутствии изопропанола, метанола и н-гептана с образованием L-тартрата соединения (10) и приведения в контакт L-тартрата соединения (10) с  $NaHCO_3$  в дихлорметане, чтобы получить очищенное соединение (10). Соответствующие методики образования солей и нейтрализации приведены ниже.

Неочищенное соединение 10 и 2-пропанол перемешивают при 15-30°C в течение около 15 мин до получения раствора. L-Винную кислоту и метанол перемешивают при 15-30°C в течение около 1 ч до получения раствора. Затем раствор L-винной кислоты добавляют к раствору неочищенного соединения 10 и реакционную смесь перемешивают при 15-30°C в течение около 1 ч. Затем к реакционной смеси добавляют н-гептан и полученную смесь перемешивают при 15-30°C в течение около 1 ч. Реакционную смесь фильтруют и влажный осадок на фильтре промывают н-гептаном и сушат, что дает соответствующую соль L-винной кислоты и соединения 10.

В реактор при температуре окружающей среды загружают дихлорметан (ДХМ) и соль L-винной кислоты и соединения 10, и в реактор загружают водный раствор  $NaHCO_3$ , поддерживая температуру реакционной смеси не выше чем 30°C. Реакционную смесь перемешивают при 15-30°C в течение около 30 мин и фазы разделяют. Органическую фазу концентрируют при пониженном давлении до прекращения перегонки. Остаток после перегонки затем обрабатывают этанолом (EtOH) и полученный раствор соединения 10 в этаноле (EtOH) используют непосредственно на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

Стадия 9. Синтез 1-{{4-((трет-бутоксикарбонил)[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино)метил}-4-(метоксиметил)пиперидин-1-ил}метил}циклобутанкарбоновой кислоты (11)



Бензил-1-{{4-((трет-бутоксикарбонил)[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино)метил}-4-(метоксиметил)пиперидин-1-ил}метил}циклобутанкарбоксилат (10) (449,10 г, 778,65 ммоль) растворяли в этаноле (1570 мл). Раствор концентрировали в вакууме при температуре бани 40°C. Остаток снова растворяли в этаноле (1570 мл) и раствор концентрировали с использованием вакуума при температуре бани 40°C. К остатку добавляли раствор гидроксида калия (89,9 г, 1604 ммоль) в этаноле (1570 мл) и воде (224,6 мл). Затем смесь нагревали на бане при 40°C. ВЭЖХ показала, что реакция была завершена через 8 ч (PCT 0,5%).

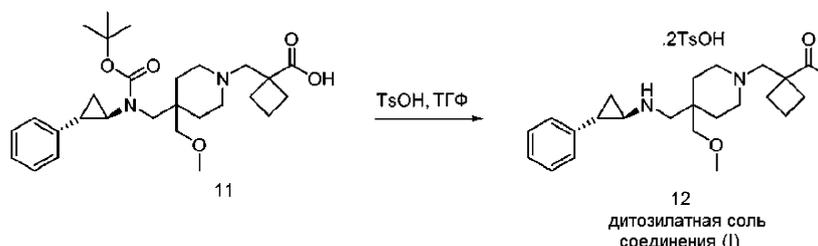
Для удаления этанола прилагали вакуум, затем добавляли воду (2000 мл), смесь концентрировали, а затем данный процесс повторяли еще раз, чтобы получить неочищенный продукт. К неочищенному продукту добавляли воду (1570 мл), 2-метокси-2-метилпропан (2246 мл) и хлорид натрия (200,0 мл). Затем органический слой собирали и концентрировали. Остаток снова растворяли в воде (2000 мл), а затем концентрировали досуха.

Остаток снова растворяли в воде (2000 мл) и раствор снова промывали 2-метокси-2-метилпропаном (2246 мл). Выполняли многократное промывание с использованием МТБЭ до того, пока содержание бензилового спирта составляло менее 0,5% в водном слое. Затем водный раствор охлаждали на ледяной бане до обработки по каплям водным раствором HCl, приготовленным из концентрированной соляной кислоты (конц. HCl, 95,0 г, 951 ммоль) и воды (450,0 г) до pH 5.

Смесь дважды экстрагировали метиленхлоридом (3000 мл  $\times$  2). Объединенные слои ДХМ концентрировали, что давало требуемый продукт (11) в виде белого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС, рассчитанное для  $C_{28}H_{42}N_2O_5$   $[M+H]^+$  m/z: 487,3; найденное 487,3.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3CN$ )  $\delta$  7,29 (т, J=7,5 Гц, 2H), 7,17 (дд, J=24,1, 7,3 Гц, 3H), 3,53 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,34-3,14 (м, 5H), 3,01-2,73 (м, 7H), 2,43-2,36 (м, 2H), 2,21-1,82 (м, 7H), 1,79-1,58 (м, 4H), 1,38 (с, 9H), 1,23 (к, J=6,5 Гц, 1H).

Стадия 10. Синтез 1-{{4-(метоксиметил)-4-((1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино)метил}-пиперидин-1-ил}метил}циклобутанкарбоновой кислоты бис-(4-метилбензолсульфоната) (12)



1-{{4-((трет-Бутоксикарбонил)[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино)метил}-4-(метоксиметил)-пиперидин-1-ил}метил}циклобутанкарбовую кислоту (11) (370,0 г, 722,4 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (2000,0 мл). К раствору добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (300,0 г, 1577 ммоль). Смесь нагревали до 55-60°C. Через 14 ч ВЭЖХ показала, что реакция завершена (SM<1%). К смеси при нагревании добавляли 2-метокси-2-метилпропан (4000 мл) с помощью капельной воронки. Реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч при 55-60°C до отключения нагревания. Смесь охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Твердый продукт собирали с помощью фильтрования и осадок дважды промывали 2-метокси-2-метилпропаном (1000 мл) и сушили на фильтре в течение ночи. Вещество 1-{{4-(метоксиметил)-4-((1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино)метил}пиперидин-1-ил}метил}циклобутанкарбовой кислоты бис-(4-метилбензолсульфонат) (12), также известный как дитозилатная соль 1-{{4-(метоксиметил)-4-((1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино)метил}пиперидин-1-ил}метил}циклобутанкарбовой кислоты, использовали непосредственно для перекристаллизации.

Стадия 11. Кристаллическая форма I 1-{{4-(метоксиметил)-4-((1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино)метил}пиперидин-1-ил}метил}циклобутанкарбовой кислоты бис-(4-метилбензолсульфоната) (дитозилатная соль соединения I, форма I).

1-{{4-(Метоксиметил)-4-((1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино)метил}пиперидин-1-ил}метил}циклобутанкарбовой кислоты бис-(4-метилбензолсульфонат) (12) (532,9 г, 729,1 ммоль) смешивали с 2-бутанолом (7223 мл). Смесь нагревали до 55°C (установка внутренней температуры), чтобы она превратилась в прозрачный раствор. Горячий раствор фильтровали через проточный мелкопористый фильтр и прозрачный раствор отгоняли под вакуумом до объема около 4 л, нагревая при этом до 55°C (установка внутренней температуры). К раствору при перемешивании добавляли гептан (4676 мл). После добавления смесь выдерживали при 55°C (установка внутренней температуры) в течение 4 ч, затем ей давали охладиться до комнатной температуры. Смесь перемешивали в течение ночи. Твердое вещество отфильтровывали и промывали смесью гептана (1000,0 мл) и 2-бутанона (1000,0 мл). Перекристаллизованный продукт 1-{{4-(метоксиметил)-4-((1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино)метил}пиперидин-1-ил}метил}циклобутанкарбовой кислоты бис-(4-метилбензолсульфонат) (12) сушили на фильтре в течение ночи, в затем под высоким вакуумом при 50°C в течение ночи, что давало чистый продукт. ЖХ-МС, рассчитанное для C<sub>37</sub>H<sub>50</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> m/z: 387,2; найденное 387,2.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,73 (д, J=8,2 Гц, 4H), 7,34-7,19 (м, 7H), 7,15 (д, J=7,2 Гц, 2H), 3,70-3,51 (м, 4H), 3,43 (д, J=18,4 Гц, 7H), 3,36-3,22 (м, 3H), 3,13-2,97 (м, 1H), 2,67-2,50 (м, 3H), 2,38 (с, 6H), 2,21 (к, J=9,5, 8,6 Гц, 2H), 2,05 (дт, J=28,5, 11,6 Гц, 2H), 1,94-1,78 (м, 1H), 1,66-1,55 (м, 1H), 1,32 (д, J=8,0 Гц, 2H), 0,92 (т, J=6, 8 Гц, 1H).

Пример 2.

Порошковая рентгеновская дифракция (ПРД) формы I.

Форма I была охарактеризована с использованием ПРД. Дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции (ПРД) была получена с использованием порошкового рентгеновского дифрактометра (ПРД) Rigaku MiniFlex. Общие экспериментальные условия для ПРД были следующими: (1) рентгеновское излучение от меди при 1,054056 Å с K<sub>β</sub> фильтром; (2) мощность рентгеновского излучения при 30 кВ, 15 мА; и (3) образец в виде порошка был распределен по прободержателю с нулевым фоном. Общие условия измерений для ПРД были следующими: начальный угол - 3°; предельный угол - 45°; шаг - 0,02° и скорость сканирования - 2°/мин. Дифрактограмма ПРД показана на фиг. 1, и данные ПРД представлены в табл. 1.

Таблица 1

2-тета (°)	Высота	Нº
3,6	460	70
4,9	608	92,5
6,2	658	100
7,7	326	49,6
8,9	116	17,6
10,0	128	19,5
11,5	132	20,1
13,8	42	6,3
14,3	51	7,8
15,0	98	14,9
15,5	105	15,9
16,3	123	18,7
17,1	49	7,4
17,8	170	25,8
19,1	163	24,8
19,8	108	16,4
20,9	202	30,8
22,2	170	25,9
22,7	408	62
23,1	133	20,3
23,9	49	7,5
24,4	94	14,3
24,9	73	11
25,8	65	9,9
27,2	55	8,4
28,7	43	6,5
29,1	53	8,1
30,6	47	7,1
31,2	70	10,6
32,8	59	9
38,4	39	5,9
39,6	35	5,4
43,9	36	5,5

Пример 3.

Термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) формы I.

Форма I была охарактеризована с использованием ДСК. Термограмма ДСК была получена с использованием прибора для дифференциальной сканирующей калориметрии TA Instrument, модель Q200 с автоматическим пробоотборником. Параметры оборудования для ДСК были следующими: 30-300°C при 10°C/мин; алюминиевый тигель для образцов с крышкой T<sub>zero</sub>; и поток газообразного азота со скоростью 50 мл/мин. Термограмма ДСК показана на фиг. 2. На термограмме ДСК наблюдался основной эндотермический процесс с началом при температуре 94,6°C и температурой пика 103,1°C, который, как полагают, представляет собой плавление соединения.

Пример 4.

Термогравиметрический анализ (ТГА) формы I.

Форма I была охарактеризована с использованием ТГА. Термограмма ТГА была получена с использованием термогравиметрического анализатора TA Instrument, модель Q500. Общие экспериментальные условия для ТГА были следующими: диапазон температур от 20 до 600°C при 20°C/мин; продувка азотом, поток газа со скоростью 40 мл/мин с последующим уравниванием продувочного потока; продувочный поток для образца со скоростью 60 мл/мин; платиновый тигель для образцов. Термограмма ТГА показана на фиг. 3. Наблюдалась потеря массы около 3,5% до 150°C, и полагают, что она связана с потерей влаги и остаточных количеств растворителей. Соединение начинало разлагаться при температуре, которая значительно выше 200°C.

Пример 5.

Анализ формы I с использованием динамической сорбции паров (ДСП).

Форма I была охарактеризована с использованием ДСП. Анализ ДСП выполняли с использованием анализатора сорбции паров TA Instruments, модель VTI-SA<sup>+</sup>. Образец предварительно высушивали на VTI при 50°C и относительной влажности (ОВ) 0% в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 1 ч. Кривую влагопоглощения получали за один цикл: адсорбция с шагом 5% ОВ от 0% ОВ до 95% ОВ, а затем десорбция с шагом 5% от 95 до 5% ОВ. Критерии равновесия представляли собой 0,0050 мас.% за 5 мин и максимальное

время установления равновесия 180 мин. Все процессы адсорбции и десорбции осуществляли при 25°C.

Изотерма адсорбции/десорбции показана на фиг. 16. Форма I является гигроскопичной и может превращаться в различные гидраты в различных условиях.

Пример 6.

Получение и определение характеристик формы III.

Форму III дитозилатной соли соединения I получали при высушивании влажного образца дитозилатной соли соединения I, формы I, в условиях окружающей среды. Форма I медленно поглощала атмосферную влагу и в итоге превращалась в кристаллическую форму III. В условиях хранения: 25°C/60% ОВ и 40°C/75% ОВ, форма I также превращалась в форму III. Форму III также можно получить при продувании увлажненного воздуха (например, 60-85% ОВ) через твердую форму I.

Форма III была охарактеризована с использованием ПРД. Дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции (ПРД) была получена с использованием порошкового рентгеновского дифрактометра (ПРД) Bruker D2 PHASER. Общие экспериментальные условия для ПРД были следующими: (1) рентгеновское излучение от меди при 1,054056 Å с  $K_{\beta}$  фильтром и детектор LYNXEYE™; (2) мощность рентгеновского излучения при 30 кВ, 10 мА; и (3) образец порошка был распределен по прободержателю с нулевым фоном. Общие условия измерений для ПРД были следующими: начальный угол - 5°; предельный угол - 30°; шаг 0,015° и скорость сканирования - 2°/мин. Дифрактограмма ПРД показана на фиг. 4, и данные ПРД представлены в табл. 2.

Таблица 2

2-тета (°)	Высота	И%
7,0	4354	77,6
8,9	886	15,8
9,3	1185	21,1
10,4	3139	55,9
10,7	660	11,8
11,5	51	0,9
12,0	151	2,7
13,6	2036	36,3
14,1	491	8,7
14,4	124	2,2
15,5	4512	80,4
16,2	857	15,3
16,6	2374	42,3
17,3	4304	76,7
17,9	1242	22,1
18,7	2547	45,4
19,8	3854	68,7
20,2	3439	61,3
20,5	2144	38,2
20,8	4164	74,2
21,4	1389	24,8
21,7	2735	48,7
22,2	4344	77,4
23,1	2229	39,7
24,0	5611	100
24,7	126	2,2
25,3	786	14,0
25,5	1072	19,1
26,0	379	6,8
26,7	730	13,0
27,3	340	6,1
28,2	1649	29,4
28,8	246	4,4
29,2	144	2,6

Форма III была охарактеризована с использованием ДСК. Термограмма ДСК была получена с использованием прибора для дифференциальной сканирующей калориметрии TA Instrument, модель Q2000 с автоматическим пробоотборником. Параметры оборудования для ДСК были следующими: 25-150°C при 10°C/мин; алюминиевый тигель для образцов с крышкой T<sub>zero</sub>; и поток газообразного азота со скоростью 50 мл/мин. Термограмма ДСК показана на фиг. 5. На термограмме ДСК наблюдался основной эндотермический процесс с началом при температуре 73,5°C и температурой пика 79,8°C, который, как полагают, представляет собой процесс дегидратации.

Форма III была охарактеризована с использованием ТГА. Термограмма ТГА была получена с использованием термогравиметрического анализатора PerkinElmer, модель Pyris 1. Общие эксперименталь-

ные условия для ТГА были следующими: диапазон от 25 до 200°C со скоростью 10°C/мин; поток газообразного азота для продувки со скоростью 60 мл/мин; керамический тигель для образцов. Термограмма ТГА показана на фиг. 6. Наблюдалась потеря массы около 5,3% до 110°C, и полагают, что она в основном связана с потерей воды.

Форма НІ была охарактеризована с использованием ДСП. Анализ ДСП выполняли с использованием анализатора сорбции паров TA Instruments, модель VTI-SA<sup>+</sup>. Кривую влагопоглощения получали за один цикл: адсорбция с шагом 5% ОВ от 35% ОВ до 95% ОВ, а затем десорбция с шагом 5% от 95% до 5% ОВ. Критерии равновесия представляли собой 0,0010 мас.% за 5 мин и максимальное время установления равновесия 180 мин. Все процессы адсорбции и десорбции осуществляли при 25°C. Для образца не использовали стадию предварительной сушки.

Изотерма адсорбции/десорбции показана на фиг. 17. Форма НІ является немного гигроскопичной. Она может поглощать больше воды при высокой влажности и может быть дегидратированной при низкой влажности.

Пример 7.

Получение и определение характеристик формы НІІІ.

Форму НІІІ получали путем суспендирования формы І в воде в течение 3 дней при комнатной температуре. Полученную суспензию фильтровали. Оставшееся твердое вещество собирали и сушили на воздухе в течение 5-7 дней в условиях окружающей среды.

Форма НІІІ была охарактеризована с использованием ПРД. Дифрактограмма ПРД была получена с использованием порошкового рентгеновского дифрактометра Bruker D2 PHASER. Общие экспериментальные методики для ПРД были подобны описанным для формы НІ. Дифрактограмма ПРД показана на фиг. 7, и данные ПРД представлены в табл. 3.

Таблица 3

2-тета (°)	Высота	И#
6,5	902	21,6
6,9	1739	43,0
8,0	74,7	1,8
8,7	2372	56,9
10,1	4023	96,5
10,9	212	5,1
12,8	103	2,5
13,7	717	17,2
14,3	2944	70,6
14,8	3399	81,5
15,5	699	16,8
15,6	662	15,9
15,9	873	20,9
16,0	808	19,4
16,5	526	12,6
16,9	1215	29,1
17,4	2487	59,6
17,7	2644	63,4
18,2	2023	48,5
19,3	195	4,7
20,0	1888	45,3
20,5	3037	72,8
20,6	2694	64,6
21,3	3226	77,4
22,1	2317	55,6
22,0	3129	75,0
22,7	4170	100
23,2	1453	34,8
23,5	1263	30,3
24,3	3560	85,4
24,6	2153	51,6
25,1	804	19,3
25,4	792	19,0
26,1	594	14,2
27,1	817	19,6
27,6	184	4,4
28,4	2374	56,9
29,5	290	7,0

Форма НІІІ была охарактеризована с использованием ДСК. Термограмма ДСК была получена с ис-

пользованием прибора для дифференциальной сканирующей калориметрии TA Instrument, модель Q2000 с автоматическим пробоотборником. Параметры оборудования для ДСК аналогичны параметрам для формы НI. Термограмма ДСК показана на фиг. 8. На термограмме ДСК наблюдался основной эндотермический процесс с началом при температуре 49,0°C и температурой пика 52,3°C, который, как полагают, представляет собой дегидратацию соединения.

Форма НIII была охарактеризована с использованием ТГА. Термограмма ТГА была получена с использованием термогравиметрического анализатора PerkinElmer, модель Pyris 1. Общие экспериментальные условия для ТГА были подобны описанным для формы НI. Термограмма ТГА показана на фиг. 9. Наблюдалась потеря массы около 11,3% до 120°C, и полагают, что она в основном связана с потерей воды.

Пример 8.

Получение и определение характеристик формы НIII.

Форму НIII получали путем высушивания формы НI с использованием анализатора сорбции паров (TA Instruments VTI-SA<sup>+</sup>) при 40°C с 0% ОВ в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 3 ч, а затем воздействия влаги при около 30-50% ОВ при 25°C в течение 1 дня. Форма НIII может превращаться в форму НI, когда ее дополнительно подвергают действию высокой влажности, около 60-85% ОВ.

Форма НIII была охарактеризована с использованием ПРД. Дифрактограмма ПРД была получена с использованием порошкового рентгеновского дифрактометра (ПРД) Bruker D2 PHASER. Общие экспериментальные методики для ПРД были подобны описанным для формы НI. Дифрактограмма ПРД показана на фиг. 10, и данные ПРД представлены в табл. 4.

Таблица 4

2-тета (°)	Высота	И%
7,0	1719	31,2
8,6	86,6	1,6
9,0	2232	40,5
9,2	2435	44,1
10,2	3550	64,4
10,6	110	2,0
11,7	481	8,7
13,1	1671	30,3
13,5	99,6	1,8
13,9	150	2,7
14,3	269	4,9
15,0	1698	30,8
15,6	1398	25,3
16,2	742	13,4
16,3	443	8,0
17,1	1989	36,1
17,4	2147	38,9
17,9	2597	47,1
18,4	519	9,4
18,9	1756	31,8
19,8	475	8,6
20,3	4956	89,8
20,9	842	15,3
22,0	4791	86,9
22,5	736	13,3
22,9	635	11,5
23,4	603	10,9
23,5	826	15,0
23,8	5517	100
24,0	1063	19,3
24,6	453	8,2
25,2	849	15,4
25,5	580	10,5
26,2	778	14,1
26,5	854	15,5
27,5	603	10,9
28,1	515	9,3
28,9	2297	43,5
29,1	210	3,8
29,8	101	1,8

Форма НIII была охарактеризована с использованием ДСК. Термограмма ДСК была получена с использованием прибора для дифференциальной сканирующей калориметрии TA Instrument, модель Q2000

с автоматическим пробоотборником. Параметры оборудования для ДСК аналогичны параметрам для формы НІ. Термограмма ДСК показана на фиг. 11. На термограмме ДСК наблюдалось два основных эндотермических процесса. Первый процесс наблюдался при температуре начала 54,3°C и температуре пика 66,8°C, он, как полагают, представляет собой дегидратацию соединения. Второй процесс наблюдался при температуре начала 92,6°C и температуре пика 98,4°C, он, как полагают, представляет собой плавление соединения.

Форма НІІІ была охарактеризована с использованием ТГА. Термограмма ТГА была получена с использованием термогравиметрического анализатора PerkinElmer, модель Pyris 1. Общие экспериментальные условия для ТГА были подобны описанным для формы НІ. Термограмма ТГА показана на фиг. 12. Наблюдалась потеря массы около 4,8% до 120°C, и полагают, что она в основном связана с потерей воды.

Пример 9.

Получение и определение характеристик формы ДН.

Форму ДН получали путем высушивания формы НІ с использованием анализатора сорбции паров (TA Instruments VTI-SA<sup>+</sup>) при 25°C с 0% ОВ в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 2 дней. Когда форму ДН подвергают действию влаги, она может поглощать воду и превращаться в форму НІІІ при около 30-50% ОВ или в форму НІ при высокой влажности, около 60-85% ОВ.

Форма ДН была охарактеризована с использованием ПРД. Дифрактограмма ПРД была получена с использованием порошкового рентгеновского дифрактометра (ПРД) Bruker D2 PHASER. Общие экспериментальные методики для ПРД были подобны описанным для формы НІ. Дифрактограмма ПРД показана на фиг. 13, и данные ПРД представлены в табл. 5.

Таблица 5

2-тета (°)	Высота	И#
5,6	57,5	1,0
6,1	69,2	1,2
6,6	62,7	1,1
7,4	2956	50,0
7,5	3560	60,2
9,6	2326	39,4
10,0	534	9,0
10,7	4068	68,8
12,0	128	2,2
12,6	95,4	1,6
13,6	217	3,7
13,9	1487	25,2
14,8	1943	32,9
15,5	780	13,2
16,0	533	9,0
16,1	311	5,3
16,6	450	7,6
17,2	1437	24,3
17,3	1675	28,3
18,1	1061	18,0
18,3	1500	25,4
18,9	282	4,8
19,5	61,7	1,0
20,1	1482	25,1
20,7	1423	24,1
21,6	1585	26,8
22,1	936	15,8
22,9	5909	100
23,4	588	10,0
24,0	955	16,2
24,7	3283	55,6
25,3	94,8	1,6
25,8	754	12,7
26,7	721	12,2
27,1	433	7,3
28,0	335	5,7
28,2	322	5,4
29,5	200	3,4

Форма ДН была охарактеризована с использованием ДСК. Термограмма ДСК была получена с использованием прибора для дифференциальной сканирующей калориметрии TA Instrument, модель Q2000 с автоматическим пробоотборником. Параметры оборудования для ДСК аналогичны параметрам для формы НІ. Термограмма ДСК показана на фиг. 14. На термограмме ДСК наблюдался один основной эндотермический процесс с началом при температуре 93,8°C и температурой пика 97,5°C, который, как полагают, представляет собой плавление соединения.

Форма ДН была охарактеризована с использованием ТГА. Термограмма ТГА была получена с использованием термогравиметрического анализатора PerkinElmer, модель Pyris 1. Общие экспериментальные условия для ТГА были подобны описанным для формы НI. Термограмма ТГА показана на фиг. 15. Наблюдалась потеря массы около 2,3% до 120°C, и полагают, что она в основном связана с потерей воды.

Форма ДН была охарактеризована с использованием ДСП. Анализ ДСП выполняли с использованием анализатора сорбции паров TA Instruments, модель VTI-SA+. Форму ДН получали путем предварительного высушивания формы НI на VTI при 40°C и 0% ОВ в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 3 ч. Кривую влагопоглощения получали за один цикл: адсорбция с шагом 5% ОВ от 0% ОВ до 95% ОВ, а затем десорбция с шагом 5% ОВ от 95% до 85% ОВ. Критерии равновесия представляли собой 0,0010 мас.% за 5 мин и максимальное время установления равновесия 180 мин. Все процессы адсорбции и десорбции осуществляли при 25°C.

Изотерма адсорбции/десорбции показана на фиг. 18. Форма ДН гигроскопична и будет постепенно поглощать воду с образованием различных гидратов. Твердое вещество, собранное после ДСП при 85% ОВ, охарактеризовано как форма НI.

Пример 10.

Физическая стабильность формы НI.

Физическая стабильность формы НI изучена в условиях с различной влажностью. Влажность контролировали при 25°C с использованием анализатора сорбции паров (TA Instruments, модель VTI-SA<sup>+</sup>). Приблизительно 20 мг формы НI в прободержателе помещали внутрь камеры с изменяемой влажностью прибора и выдерживали при постоянной влажности. Образец в открытом стеклянном флаконе также выдерживали в условиях окружающей среды. После определенного периода времени образец вынимали и характеризовали с помощью ПРД, ДСК и ТГА. Потеря массы при ТГА в основном была связана с потерей воды. Экспериментальные параметры для ПРД, ДСК и ТГА аналогичны представленным в примере 6 для формы НI.

Форма НI была стабильна в течение 10 дней при влажности 10-85% ОВ и была стабильна в течение 60 дней в условиях окружающей среды. Форма НI была дегидратирована ниже 10% ОВ и поглощала воду, превращаясь в форму НII при 90% ОВ. В таблице ниже приведены данные о физической стабильности формы НI при 25°C (открытый флакон).

Таблица 6

Влажность (% ОВ)	Время (дни)	ДСК (°C) (температура пика)	Потеря массы при ТГА (25-120°C), %	ПРД
0	2	97,5	2,30	Форма ДН
5	7	81,2	2,93	Форма НI
10	10	82,4	5,05	Форма НI
30	5	80,7	5,38	Форма НI
75	10	79,8	5,30	Форма НI
85	10	79,9	5,35	Форма НI
90	4	80,0	6,04	Форма НI +Форма НII (незначительное количество)
	10	55,7; 79,1	9,4	Форма НI +Форма НII
условия окружающей среды	60	79,8	4,77	Форма НI

Пример 11.

Уравновешивание фаз при 25 и 50°C.

К такому растворителю, как хлороформ, диметилформамид (ДМФА), 1,4-диоксан, метилизобутилкетон (МИБК), тетрагидрофуран (ТГФ), ацетон, н-BuOH, изобутилацетат, изопропилацетат (ИПА), изопропиловый спирт (ИПС), вода, метилэтилкетон (МЭК), метанол, 2-метоксиэтанол, EtOH, этилацетат (EtOAc), этилформиат, изобутилацетат, гептан или 1-пропанол, добавляли дитозилат соединения I до получения мутного раствора, затем к мутному раствору добавляли около 30 мг дитозилата соединения I. Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 дней и при 50°C в течение 2 дней. Твердое вещество отфильтровывали, и анализировали с помощью ПРД, и характеризовали с использованием ДСК и ТГА. Уравновешивание фаз при 25°C дало форму II (н-BuOH), форму III (ИПС), форму IV (вода) и аморфное вещество (1,4-диоксан).

Пример 12.

Испарение при 25 и 50°C.

Исследования испарения растворов дитозилата соединения I проводили в различных растворителях, таких как ацетонитрил (MeCN), хлороформ, дихлорметан, ДМФА, 1,4-диоксан, метанол, 2-метоксиэтанол, МИБК, ТГФ, ацетон, н-BuOH, метил-трет-бутиловый эфир (МТБЭ), диметилсульфоксид (ДМСО), EtOH, EtOAc, этилформиат, изобутилацетат, ИПА, 1-пропанол, вода и МЭК при 25±1°C. Были обнаружены форма IV (вода), форма V (MeCN, 1-пропанол), форма VI (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) и форма VII (EtOH). Ис-

парение при  $50 \pm 1^\circ\text{C}$  в вышеуказанных растворителях дало форму V (MeCN, EtOH и 1-пропанол), форму VI (2-метоксиэтанол и ИПС) и форму VIII (n-BuOH).

Пример 13.

Добавление антирастворителя.

Насыщенные или практически насыщенные растворы дитозилата соединения I получали путем добавления дитозилата соединения I к растворителям, приведенным в табл. 7 ниже. Для того чтобы вызвать осаждение, добавляли антирастворитель, такой как МТВЭ, ИПА, гептан и гексан. Результаты представлены в табл. 7. Добавление антирастворителя приводило к форме II (n-BuOH/ИПА), форме III (ИПС/гексан, ИПС/МТВЭ и ИПС/гептан), форме IIIa (EtOH/ИПА), форме V (MeCN/МТВЭ и MeCN/ИПА), форме IX (n-BuOH/МТВЭ и n-BuOH/гептан), форме X (EtOH/гептан) и аморфному веществу (ТГФ/МТВЭ, ТГФ/гептан, ТГФ/гексан, МЭК/гептан и МЭК/гексан).

Таблица 7

## Осаждение при добавлении антирастворителя

Растворитель (мл)	Антирастворитель (мл)	форма
MeCN (0,3)	МТВЭ (2,0)	V
MeCN (0,3)	ИПА (2,0)	V
ТГФ* (1,5)	МТВЭ (3,0)	аморфная
ТГФ* (1,0)	Гептан (1,8)	аморфная
ТГФ* (1,0)	Гексан (1,5)	аморфная
n-BuOH** (0,4)	МТВЭ (3,5)	IX
n-BuOH** (0,4)	Гептан (3,0)	IX
n-BuOH** (0,4)	ИПА (3,0)	II****
EtOH*** (0,3)	Гептан (2,5)	X
EtOH*** (0,4)	ИПА (3,0)	IIIa
ИПС (1,0)	Гексан (6,0)	III
ИПС (1,0)	МТВЭ (9,0)	III
ИПС (1,0)	Гептан (6,0)	III
МЭК* (1,5)	Гептан (1,8)	аморфная
МЭК* (1,5)	Гексан (1,8)	аморфная

\* насыщенный раствор при около  $45^\circ\text{C}$ ;

\*\* раствор в n-BuOH с концентрацией около 50 мг/мл;

\*\*\* раствор в этаноле с концентрацией около 60 мг/мл;

\*\*\*\* перемешивание в течение 25 мин с образованием взвеси.

Пример 14.

Обратное добавление.

Насыщенные растворы дитозилата соединения I получали в растворителях, перечисленных в табл. 8, и их добавляли к большему объему смешивающегося антирастворителя. Обратное добавление приводило к форме II (n-BuOH/ИПА), форме III (ИПС/гексан, ИПС/МТВЭ и ИПС/гептан), форме IIIa (EtOH/ИПА), форме V (MeCN/МТВЭ и MeCN/ИПА), форме IX (n-BuOH/МТВЭ и n-BuOH/гептан) и форме X (EtOH/гептан).

Таблица 8

## Осаждение при обратном добавлении

Растворитель (мл)	Антирастворитель (мл)	форма
MeCN (0,5)	МТВЭ (3,0)	V
MeCN (0,5)	ИПА (0,5)	V
n-BuOH** (0,3)	МТВЭ (2,0)	IX
n-BuOH** (0,3)	Гептан (2,0)	IX
n-BuOH** (0,3)	ИПА (3,5)	II****
EtOH*** (0,3)	Гептан (2,5)	X
EtOH*** (0,4)	ИПА (3,0)	IIIa
ИПС (0,6)	Гексан (3,0)	III
ИПС (0,6)	МТВЭ (3,0)	III
ИПС (0,6)	Гептан (3,0)	III

\* насыщенный раствор при около  $45^\circ\text{C}$ ;

\*\* раствор в n-BuOH с концентрацией около 50 мг/мл;

\*\*\* раствор в этаноле с концентрацией около 60 мг/мл;

\*\*\*\* перемешивание в течение 25 мин с образованием взвеси.

Пример 15.

Резкое охлаждение насыщенного раствора.

Насыщенные растворы, полученные при 35°C, резко охлаждали до от около -20 до -25°C. Результаты представлены в табл. 9. Резкое охлаждение приводило к форме II (н-БуОН), форме III (ИПС), форме V (MeCN) и форме XI (1-пропанол).

Таблица 9  
Установление полиморфизма при резком охлаждении

Растворитель	Форма твердого состояния
MeCN	V
н-БуОН	II
1-Пропанол	XI
ИПС	III

Пример 16.

Кристаллизация из насыщенного раствора при циклическом нагревании и охлаждении.

Насыщенные растворы дитозилата соединения I готовили при 50°C и медленно охлаждали на бане с использованием программируемой бани с циркуляцией. К прозрачному раствору дитозилата соединения I добавляли около 20-30 мг формы I дитозилата соединения I для получения взвеси. Полученную взвесь затем нагревали до 50°C в течение 2 ч, после чего охлаждали до 5°C в течение 2 ч. Этот процесс повторяли в течение 3 дней, и полученное твердое вещество отфильтровывали для дальнейшего анализа. Результаты приведены в табл. 10. Нагревание и охлаждение приводило к форме I (EtOAc, МЭК и МЭК/гептан), форме IV (вода) и форме XII (ацетон и ИПС).

Таблица 10  
Кристаллизация из насыщенного раствора

Растворитель	Форма твердого состояния
Ацетон	XII
Этилацетат	I
ИПС	XII
Вода	IV
МЭК	I
МЭК/гептан (2:1)	I

Пример 17.

Получение и определение характеристик формы II.

В одном эксперименте форма II была получена путем добавления около 60 мг формы I к 3 мл насыщенного или мутного раствора формы I в н-бутаноле. Полученную смесь перемешивали при 25±1°C в течение 3 дней. Полученное твердое вещество отфильтровывали. Форму II также получали в соответствии с методиками, представленными в примерах 13, 14 и 15, в н-БуОН/ИПА, н-БуОН/ИПА и н-БуОН, соответственно.

Форма II была охарактеризована с использованием ПРД. Дифрактограмма ПРД была получена в условиях, аналогичных описанным для формы I. Дифрактограмма ПРД показана на фиг. 19, и данные ПРД представлены в табл. 11.

Таблица 11

2-тета	Высота	И%
5,1	265	17,3
6,8	930	60,5
9,0	46	3,0
10,2	207	13,5
14,2	229	14,9
15,8	213	13,9
17,7	219	14,3
20,4	477	31,1
22,0	220	14,3
23,3	1536	100
24,3	301	19,6
26,9	564	36,7
28,5	54	3,5
29,3	69	4,5
30,1	205	13,3
30,8	86	5,6
33,6	88	5,7
35,6	79	5,1
39,0	61	4,0
41,5	81	5,3
44,2	45	2,9

Форма II была охарактеризована с использованием ДСК. Термограмма ДСК была получена в условиях, аналогичных описанным для формы I. Термограмма ДСК показана на фиг. 20. На термограмме ДСК наблюдался эндотермический процесс с началом при температуре 74,0°C и температурой пика 77,8°C и экзотермический процесс с началом при температуре 149,3°C и температурой пика 185,0°C.

Форма II была охарактеризована с использованием ТГА. Термограмма ТГА была получена в условиях, аналогичных описанным для формы I. Термограмма ТГА показана на фиг. 21.

Пример 18.

Получение и определение характеристик формы III.

В одном эксперименте форма III была получена путем добавления около 50 мг формы I к около 3 мл насыщенного или мутного раствора формы I в ИПС с последующим перемешиванием при 25±1°C в течение 3 дней. Полученное твердое вещество отфильтровывали. Форму III также получали в соответствии с методиками, представленными в примерах 13, 14 и 15, с использованием ИПС/гексана, ИПС/гептана или ИПС/МТБЭ в качестве пары растворителей при добавлении антирастворителя; ИПС/гексана, ИПС/МТБЭ или ИПС/гептана в качестве пары растворителей при обратном добавлении; и ИПС при резком охлаждении.

Форма III была охарактеризована с использованием ПРД. Дифрактограмма ПРД была получена в условиях, аналогичных описанным для формы I. Дифрактограмма ПРД показана на фиг. 22, и данные ПРД представлены в табл. 12.

Таблица 12

2-тета	Высота	И%
4,6	2943	70,2
5,2	4194	100
6,5	203	4,8
8,2	141	3,4
9,2	299	7,1
10,3	234	5,6
11,4	32	0,8
14,0	304	7,2
15,4	160	3,8
16,3	287	6,8
18,4	390	9,3
18,9	59	1,4
19,6	183	4,4
20,2	46	1,1
20,7	188	4,5
22,2	222	5,3
22,8	1027	24,5
24,2	565	13,5
26,4	110	2,6
27,4	94	2,2
28,0	40	1,0
29,2	54	1,3
30,9	118	2,8
32,7	44	1,0
33,1	60	1,4
37,5	33	0,8
42,5	31	0,7

Форма III была охарактеризована с использованием ДСК. Термограмма ДСК была получена в условиях, аналогичных описанным для формы I. Термограмма ДСК показана на фиг. 23. На термограмме ДСК наблюдался эндотермический процесс с началом при температуре 73,5°C и температурой пика 79,6°C, и экзотермический процесс с началом при температуре 152,5°C и температурой пика 181,0°C.

Форма III была охарактеризована с использованием ТГА. Термограмма ТГА была получена в условиях, аналогичных описанным для формы I. Термограмма ТГА показана на фиг. 24.

Пример 19.

Получение и определение характеристик формы IIIa.

В одном эксперименте форма IIIa была получена путем добавления около 0,4 мл насыщенного раствора формы I в этаноле (60 мг/мл) к 3,0 мл ИПА. Полученное твердое вещество отфильтровывали. Форму IIIa также получали в соответствии с методикой, представленной в примере 13, с использованием ЕтОН/ИПА в качестве пары растворителей.

Форма IIIa была охарактеризована с использованием ПРД. Дифрактограмма ПРД была получена в условиях, аналогичных описанным для формы I. Дифрактограмма ПРД показана на фиг. 25, и данные ПРД представлены в табл. 13.

Таблица 13

2-тета	Высота	H%
4,5	1206	56,7
5,1	2128	100
6,9	856	40,2
8,1	400	18,8
9,2	138	6,5
10,1	537	25,2
11,3	88	4,1
13,5	183	8,6
14,1	140	6,6
14,6	59	2,8
15,2	144	6,8
16,3	359	16,9
17,8	229	10,8
18,3	185	8,7
19,4	132	6,2
20,8	484	22,7
21,4	230	10,8
22,2	559	26,3
22,7	1493	70,2
24,1	756	35,5
25,2	81	3,8
25,7	58	2,7
26,4	140	6,6
27,3	125	5,9
29,1	91	4,3
30,7	70	3,3
31,4	48	2,3
32,9	57	2,7

Пример 20.

Получение и определение характеристик формы IV.

В одном эксперименте форма IV была получена путем добавления около 50 мг формы I к около 3 мл насыщенного или мутного раствора формы I в воде с последующим перемешиванием при  $25\pm 1^\circ\text{C}$  в течение 3 дней. Полученное твердое вещество отфильтровывали и сушили на воздухе под вытяжным колпаком в течение 4 дней. Форму IV также получали в соответствии с методиками, представленными в примерах 12 и 16, с использованием воды в качестве растворителя.

Форма IV была охарактеризована с использованием ПРД. Дифрактограмма ПРД была получена в условиях, аналогичных описанным для формы I. Дифрактограмма ПРД показана на фиг. 26, и данные ПРД представлены в табл. 14.

Таблица 14

2-тета	Высота	H%
7,1	186	93,5
8,9	63	31,7
10,5	70	35,2
14,6	100	50,3
15,2	55	27,6
18,0	107	53,8
18,5	63	31,7
20,6	102	51,3
20,9	123	61,8
21,7	68	34,2
22,3	61	30,7
23,1	199	100
24,8	191	96,0
27,5	76	38,2
28,8	146	73,4
30,4	50	25,1
32,5	43	21,6

Форма IV была охарактеризована с использованием ДСК. Термограмма ДСК была получена в условиях, аналогичных описанным для формы I. Термограмма ДСК показана на фиг. 27. На термограмме ДСК наблюдались эндотермические процессы с началом при температуре  $49,1^\circ\text{C}$  и температурой пика  $53,6^\circ\text{C}$  и при температуре пика  $125,1$ . На термограмме ДСК также наблюдался экзотермический процесс

с началом при температуре 153,5°C и температурой пика 171,1°C.

Форма IV была охарактеризована с использованием ТГА. Термограмма ТГА была получена в условиях, аналогичных описанным для формы I. Термограмма ТГА показана на фиг. 28.

Пример 21.

Получение и определение характеристик формы IVa.

Форму IVa получали путем высушивания формы IV под вакуумом при 45-50°C в течение ночи и на воздухе в течение 28 дней.

Форма IVa была охарактеризована с использованием ПРД. Дифрактограмма ПРД была получена в условиях, аналогичных описанным для формы I. Дифрактограмма ПРД показана на фиг. 29, и данные ПРД представлены в табл. 15.

Таблица 15

2-тета	Высота	И%
6,4	1419	82,2
6,9	1727	100
8,7	349	20,2
10,1	927	53,7
11,0	40	2,3
13,8	134	7,8
14,4	668	38,7
14,7	96	5,6
15,6	130	7,5
16,5	56	3,2
17,5	90	5,2
17,8	80	4,6
18,3	47	2,7
20,1	63	3,6
20,7	328	19,0
20,9	175	10,1
21,6	239	13,8
22,1	547	31,7
22,8	1373	79,5
23,3	83	4,8
23,7	68	3,9
24,4	1657	95,9
24,7	554	32,1
25,1	53	3,1
25,6	69	4,0
26,2	79	4,6
27,2	130	7,5
27,8	111	6,4
28,5	630	36,5
29,0	68	3,9
29,6	40	2,3
30,2	147	8,5
31,2	62	3,6
31,4	168	9,7
32,1	136	7,9
32,6	97	5,6
33,3	58	3,4
34,6	98	5,7
35,9	138	8,0
36,6	64	3,7
38,0	39	2,3
39,0	84	4,9
39,6	53	3,1
40,9	75	4,3
41,3	64	3,7
42,2	68	3,9
42,7	75	4,3
44,1	44	2,5

Форма IVa была охарактеризована с использованием ДСК. Термограмма ДСК была получена в условиях, аналогичных описанным для формы I. Термограмма ДСК показана на фиг. 30. На термограмме

ДСК наблюдался эндотермический процесс с началом при температуре 50,1°C и температурой пика 53,3°C и экзотермический процесс с температурой пика 182,9°C.

Форма IVa была охарактеризована с использованием ТГА. Термограмма ТГА была получена в условиях, аналогичных описанным для формы I. Термограмма ТГА показана на фиг. 31.

Пример 22.

Получение и определение характеристик формы V.

В одном эксперименте форма V была получена путем испарения около 2 мл насыщенного раствора формы I в ацетонитриле на воздухе без перемешивания при 25±1°C. Форму V также получали в соответствии с методикой, представленной в примере 11, путем испарения раствора соединения I в MeCN, EtOH или 1-пропанолу при 50°C. В других экспериментах форму V получали в соответствии с методиками, представленными в примерах 13, 14 и 15, с использованием MeCN/MTБЭ или MeCN/ИПА в качестве пары растворителей при добавлении антирастворителя; MeCN/MTБЭ, MeCN/ИПА в качестве пары растворителей при обратном добавлении; и MeCN при резком охлаждении.

Форма V была охарактеризована с использованием ПРД. Дифрактограмма ПРД была получена в условиях, аналогичных описанным для формы I. Дифрактограмма ПРД показана на фиг. 32, и данные ПРД представлены в табл. 16.

Таблица 16

2-тета	Высота	И%
5,6	772	43,5
7,3	1773	100
9,4	147	8,3
10,8	464	26,2
14,1	71	4,0
14,8	261	14,7
15,9	259	14,6
16,7	484	27,3
17,6	501	28,3
18,3	187	10,5
19,3	201	11,3
20,1	368	20,8
21,2	1293	72,9
21,6	696	39,3
23,3	383	21,6
24,3	870	49,1
25,4	324	18,3
25,9	69	3,9
26,9	323	18,2
27,9	190	10,7
29,8	191	10,8
30,6	105	5,9
31,3	109	6,1
31,7	97	5,5
32,5	142	8,0
33,3	78	4,4
34,0	60	3,4
37,0	89	5,0
38,2	93	5,2
39,8	167	9,4
41,9	56	3,2
42,6	83	4,7
44,0	79	4,5

Форма V была охарактеризована с использованием ДСК. Термограмма ДСК была получена в условиях, аналогичных описанным для формы I. Термограмма ДСК показана на фиг. 33. На термограмме ДСК наблюдались эндотермические процессы с началом при температуре 47,4°C и температурой пика 52,9°C и с началом при температуре 72,3°C и температурой пика 82,9°C. На термограмме ДСК также наблюдался экзотермический процесс с началом при температуре 176,7°C и температурой пика 184,8°C.

Форма V была охарактеризована с использованием ТГА. Термограмма ТГА была получена в условиях, аналогичных описанным для формы I. Термограмма ТГА показана на фиг. 34.

Пример 23.

Получение и определение характеристик формы VI.

В одном эксперименте форма VI была получена путем испарения около 2 мл насыщенного раствора формы I в дихлорметане на воздухе без перемешивания при 25±1°C. Форму VI также получали в соответствии с методикой, представленной в примере 11, путем испарения раствора соединения I в 2-метоксиэтанолу или ИПС при 50°C.

Форма VI была охарактеризована с использованием ПРД. Дифрактограмма ПРД была получена в условиях, аналогичных описанным для формы I. Дифрактограмма ПРД показана на фиг. 35, и данные ПРД представлены в табл. 17.

Таблица 17

2-тета	Высота	И%
5,6	63	3,0
7,4	308	14,5
9,4	75	3,5
9,7	84	3,9
10,9	280	13,2
14,1	310	14,6
14,6	78	3,7
16,0	268	12,6
17,1	386	18,1
17,7	262	12,3
18,3	179	8,4
19,1	222	10,4
20,4	579	27,2
21,3	1059	49,7
22,0	228	10,7
22,8	1291	60,6
23,5	542	25,5
24,5	2129	100
25,7	423	19,9
27,2	166	7,8
27,8	119	5,6
28,6	400	18,8
30,3	446	20,9
31,8	313	14,7
32,8	206	9,7
33,8	120	5,6
35,1	203	9,5
36,8	207	9,7
38,5	237	11,1
41,5	107	5,0
42,7	251	11,8

Форма VI была охарактеризована с использованием ДСК. Термограмма ДСК была получена в условиях, аналогичных описанным для формы I. Термограмма ДСК показана на фиг. 36. На термограмме ДСК наблюдался эндотермический процесс с началом при температуре 66,5°C и температурой пика 82,1°C и экзотермический процесс с началом при температуре 148,5°C и температурой пика 184,9°C.

Форма VI была охарактеризована с использованием ТГА. Термограмма ТГА была получена в условиях, аналогичных описанным для формы I. Термограмма ТГА показана на фиг. 37.

Пример 24.

Получение и определение характеристик формы VII.

Форма VII была получена путем испарения около 2 мл насыщенного раствора формы I в этаноле на воздухе без перемешивания при 25±1°C.

Форма VII была охарактеризована с использованием ПРД. Дифрактограмма ПРД была получена в условиях, аналогичных описанным для формы I. Дифрактограмма ПРД показана на фиг. 38, и данные ПРД представлены в табл. 18.

Таблица 18

2-тета	Высота	И%
11,0	65	4,1
14,4	145	9,2
16,3	71	4,5
17,2	255	16,1
18,0	78	4,9
18,5	124	7,8
19,3	102	6,4
21,6	786	49,7
23,0	802	50,7
23,8	256	16,2
24,8	1582	100
25,6	229	14,5
26,0	366	23,1
26,4	251	15,9
27,5	95	6,0
28,9	142	9,0
30,1	190	12,0
30,5	334	21,1
32,1	190	12,0
33,0	143	9,0
34,2	77	4,9
34,9	102	6,4
35,4	226	14,3
37,2	170	10,7
38,9	144	9,1
40,2	96	6,1
40,9	69	4,4
41,6	82	5,2
42,6	115	7,3
43,0	177	11,2

Форма VII была охарактеризована с использованием ДСК. Термограмма ДСК была получена в условиях, аналогичных описанным для формы I. Термограмма ДСК показана на фиг. 39. На термограмме ДСК наблюдался эндотермический процесс с началом при температуре 81,2°C и температурой пика 90,3°C и экзотермический процесс с началом при температуре 148,8°C и температурой пика 184,9°C.

Форма VII была охарактеризована с использованием ТГА. Термограмма ТГА была получена в условиях, аналогичных описанным для формы I. Термограмма ТГА показана на фиг. 40.

Пример 25.

Получение и определение характеристик формы VIII.

Форма VIII была получена путем испарения около 2 мл насыщенного раствора формы I в н-бутаноле на воздухе без перемешивания при 50±1°C.

Форма VIII была охарактеризована с использованием ПРД.

Дифрактограмма ПРД была получена в условиях, аналогичных описанным для формы I. Дифрактограмма ПРД показана на фиг. 41, и данные ПРД представлены в табл. 19.

Таблица 19

2-тета	Высота	Н%
7,2	646	24,4
9,4	49	1,8
10,6	186	7,0
14,7	252	9,5
15,8	163	6,2
16,3	924	34,9
17,5	380	14,3
18,1	340	12,8
19,0	83	3,1
20,7	986	37,2
21,5	919	34,7
22,6	777	29,3
23,8	2650	100
24,8	1020	38,5
25,7	185	7,0
27,4	1366	51,5
29,4	452	17,1
30,4	487	18,4
31,2	163	6,2
32,2	279	10,5
33,1	112	4,2
33,8	321	12,1
36,1	215	8,1
37,2	143	5,4
39,4	216	8,2
40,5	143	5,4
41,9	297	11,2
43,2	159	6,0

Форма VIII была охарактеризована с использованием ДСК. Термограмма ДСК была получена в условиях, аналогичных описанным для формы I. Термограмма ДСК показана на фиг. 42. На термограмме ДСК наблюдался эндотермический процесс с началом при температуре 69,7°C и температурой пика 74,7°C и экзотермический процесс с началом при температуре 157,0°C и температурой пика 185,9°C.

Форма VIII была охарактеризована с использованием ТГА. Термограмма ТГА была получена в условиях, аналогичных описанным для формы I. Термограмма ТГА показана на фиг. 43.

Пример 26.

Получение и определение характеристик формы IX.

В одном эксперименте форма IX была получена путем добавления 0,3 мл раствора формы I в н-бутаноле (50 мг/мл) к 2,0 мл гептана с последующим перемешиванием в течение около 5 мин. Полученное твердое вещество отфильтровывали. Форму IX также получали в соответствии с методикой, представленной в примере 13, с использованием н-BuOH/МТБЭ или н-BuOH/гептан в качестве пары растворителей.

Форма IX была охарактеризована с использованием ПРД. Дифрактограмма ПРД была получена в условиях, аналогичных описанным для формы I. Дифрактограмма ПРД показана на фиг. 44, и данные ПРД представлены в табл. 20.

Таблица 20

2-тета	Высота	И%
3,3	36	1,1
5,3	3233	100
6,9	73	2,3
10,5	498	15,4
15,7	252	7,8
16,3	612	18,9
21,0	309	9,6
21,4	366	11,3
22,8	118	3,6
25,0	29	0,9
26,7	454	14,0
27,8	50	1,5
32,0	156	4,8
33,0	27	0,8
37,1	25	0,8
38,3	31	1,0

Форма IX была охарактеризована с использованием ДСК. Термограмма ДСК была получена в условиях, аналогичных описанным для формы I. Термограмма ДСК показана на фиг. 45. На термограмме ДСК наблюдался эндотермический процесс с началом при температуре 76,6°C и температурой пика 81,9°C и экзотермический процесс с началом при температуре 154,4°C и температурой пика 185,9°C.

Форма IX была охарактеризована с использованием ТГА. Термограмма ТГА была получена в условиях, аналогичных описанным для формы I. Термограмма ТГА показана на фиг. 46.

Пример 27.

Получение и определение характеристик формы X.

В одном эксперименте форма X была получена путем добавления 0,3 мл насыщенного раствора формы I в этаноле (60 мг/мл) к 2,5 мл гептана. Полученное твердое вещество отфильтровывали. Форму X также получали в соответствии с методикой, представленной в примере 13, с использованием EtOH/гептана в качестве пары растворителей.

Форма X была охарактеризована с использованием ПРД. Дифрактограмма ПРД была получена в условиях, аналогичных описанным для формы I. Дифрактограмма ПРД показана на фиг. 47, и данные ПРД представлены в табл. 21.

Таблица 21

2-тета	Высота	И%
5,3	2417	45,7
6,9	5290	100
9,0	289	5,5
10,4	1236	23,4
11,4	96	1,8
13,8	148	2,8
14,5	782	14,8
15,7	179	3,4
16,4	1610	30,4
18,0	677	12,8
18,8	137	2,6
20,8	3645	68,9
21,5	551	10,4
22,9	991	18,7
23,2	254	4,8
24,0	2250	42,5
25,0	978	18,5
26,7	618	11,7
27,6	291	5,5
29,7	65	1,2
31,0	176	3,3
31,5	288	5,4
32,1	471	8,9
33,0	85	1,6
34,6	80	1,5
36,7	200	3,8
38,4	55	1,0
39,7	152	2,9
41,7	125	2,4

Форма X была охарактеризована с использованием ДСК. Термограмма ДСК была получена в условиях, аналогичных описанным для формы I. Термограмма ДСК показана на фиг. 48. На термограмме ДСК наблюдался эндотермический процесс с началом при температуре 73,8°C и температурой пика 79,2°C и экзотермический процесс с началом при температуре 149,7°C и температурой пика 185,1°C.

Форма X была охарактеризована с использованием ТГА. Термограмма ТГА была получена в условиях, аналогичных описанным для формы I. Термограмма ТГА показана на фиг. 49.

Пример 28.

Получение и определение характеристик формы XI.

Форму XI получали следующим образом. Около 2,0 мл насыщенного раствора формы I в н-пропаноле охлаждали до -20°C и выдерживали при -20°C в течение 1 ч, чтобы получить взвесь. Полученное твердое вещество отфильтровывали и сушили на воздухе в течение 1 ч.

Форма XI была охарактеризована с использованием ПРД. Дифрактограмма ПРД была получена в условиях, аналогичных описанным для формы I. Дифрактограмма ПРД показана на фиг. 50, и данные ПРД представлены в табл. 22.

Таблица 22

2-тета	Высота	Н%
5,1	5949	100
6,7	2049	34,4
10,1	104	1,7
11,2	49	0,8
14,1	69	1,2
15,5	466	7,8
16,1	1975	33,2
17,0	238	4,0
17,4	46	0,8
17,8	255	4,3
18,7	59	1,0
19,6	99	1,7
20,3	448	7,5
20,7	2654	44,6
21,1	1098	18,5
22,5	1000	16,8
22,8	90	1,5
23,4	892	15,0
24,6	388	6,5
24,9	95	1,6
25,9	491	8,3
26,3	226	3,8
26,8	63	1,1
27,4	631	10,6
29,2	168	2,8
30,3	152	2,6
30,7	45	0,8
31,2	91	1,5
31,6	473	8,0
32,3	90	1,5
32,6	96	1,6
34,0	172	2,9
36,0	45	0,8
36,6	416	7,0
37,7	101	1,7
39,1	71	1,2
40,9	115	1,9
43,2	62	1,0
44,3	115	1,9

Форма XI была охарактеризована с использованием ДСК. Термограмма ДСК была получена в условиях, аналогичных описанным для формы I. Термограмма ДСК показана на фиг. 51. На термограмме ДСК наблюдался эндотермический процесс с началом при температуре 77,3°C и температурой пика 82,1°C и экзотермический процесс с началом при температуре 153,7°C и температурой пика 185,7°C.

Форма XI была охарактеризована с использованием ТГА. Термограмма ТГА была получена в условиях, аналогичных описанным для формы I. Термограмма ТГА показана на фиг. 52.

Пример 29.

Получение и определение характеристик формы XII.

Форму XII получали следующим образом. Около 7 мл насыщенного раствора формы I в ацетоне готовили при около 30°C и медленно охлаждали до 25°C на бане с использованием программируемой бани с циркуляцией. Полученный раствор нагревали до 50°C в течение 2 ч, а затем охлаждали до 5°C в течение 2 ч, этот процесс повторяли в течение 80 ч. Полученное твердое вещество отфильтровывали и сушили на воздухе.

Форма XII была охарактеризована с использованием ПРД. Дифрактограмма ПРД была получена в условиях, аналогичных описанным для формы I. Дифрактограмма ПРД показана на фиг. 53, и данные ПРД представлены в табл. 23.

Таблица 23

2-тета	Высота	И%
5,1	956	80,3
6,8	1190	100
8,8	120	10,1
9,2	140	11,8
10,3	345	29,0
13,5	264	22,2
14,0	74	6,2
15,4	331	27,8
16,5	262	22,0
17,2	260	21,8
17,8	115	9,7
18,6	155	13,0
19,7	267	22,4
20,1	231	19,4
20,8	633	53,2
21,3	69	5,8
21,7	192	16,1
22,2	750	63,0
23,0	243	20,4
23,9	1072	90,1
25,2	140	11,8
25,5	105	8,8
25,9	81	6,8
26,7	83	7,0
27,2	55	4,6
28,1	180	15,1
28,7	45	3,8
29,2	47	3,9
29,8	156	13,1
31,2	120	10,1
32,3	61	5,1
34,6	65	5,5
36,3	70	5,9
37,5	45	3,8
38,1	70	5,9
41,0	41	3,4
42,2	56	4,7

Форма XII была охарактеризована с использованием ДСК. Термограмма ДСК была получена в условиях, аналогичных описанным для формы I. Термограмма ДСК показана на фиг. 54. На термограмме ДСК наблюдался эндотермический процесс с началом при температуре 73,9°C и температурой пика 80,5°C и экзотермический процесс с началом при температуре 153,8°C и температурой пика 185,2°C.

Форма XII была охарактеризована с использованием ТГА. Термограмма ТГА была получена в условиях, аналогичных описанным для формы I. Термограмма ТГА показана на фиг. 55.

Пример 30.

Получение и определение характеристик аморфного твердого вещества.

В одном эксперименте аморфную твердую форму дитозилатной соли соединения I получали следующим образом. К около 3 мл насыщенного или мутного раствора формы I в 1,4-диоксане добавляли около 30 мг формы I с последующим перемешиванием при 25±1°C в течение 2 дней. Полученное твердое вещество отфильтровывали. Аморфную форму дитозилатной соли соединения I также получали в соответствии с методикой, представленной в примере 13, с использованием ТГФ/гептана, ТГФ/МТБЭ, ТГФ/гексана, МЭК/гептана или МЭК/гексана в качестве пары растворителей.

Аморфное твердое вещество было охарактеризовано с использованием ПРД. Дифрактограмма ПРД была получена в условиях, аналогичных описанным для формы I. Дифрактограмма ПРД показана на фиг. 56.

Пример 31.

Стабильность полиморфных форм.

Для того чтобы оценить относительную устойчивость различных полиморфных форм дитозилата соединения I, был проведен сравнительный эксперимент со взвесью смеси форм I, II, III и IIIa-XII в бутаноне-гептане при 50°C в соответствии с Методикой 1 ниже и в бутаноне при 25°C в соответствии с методикой 2 ниже. Смесь тринадцати полиморфных форм превращали в форму I после перемешивания в бутаноне/гептане (1:1) при 50°C в течение 6-18 ч и после перемешивания в бутаноне при 25°C в течение 6-18 ч. Эти результаты указывают на то, что форма I является наиболее стабильной полиморфной формой в бутаноне и бутаноне/гептане (1:1).

Методика 1 сравнительного эксперимента в бутаноне-гептане при 50°C:

№	Действие
1	Во флакон вместимостью 4 мл помещали 2,5 мл насыщенного раствора дитозилата Соединения I в бутаноне-гептане (1:1).
2	К раствору, полученному на стадии 1, добавляли 3 мг Формы I дитозилата Соединения I и перемешивали полученную смесь, чтобы получить мутный раствор.
3	К мутному раствору, полученному на стадии 2, добавляли смесь, содержащую по 3 мг каждой полиморфной формы соединения I (Форма II, III, IIIa, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI и XII).
4	Взвесь, полученную на стадии 3, перемешивали в течение 6 ч при 50 °C: часть взвеси отфильтровывали и анализировали с использованием ПРД, которая указала на Форму I.
5	Взвесь, полученную на стадии 3, перемешивали в течение 18 ч при 50 °C: часть взвеси отфильтровывали и анализировали с использованием ПРД, которая указала на Форму I.

Методика 2 сравнительного эксперимента в бутаноне при 25°C:

№	Действие
1	Во флакон вместимостью 4 мл помещали 2,5 мл насыщенного раствора дитозилата Соединения I в бутаноне.
2	К раствору, полученному на стадии 1, добавляли 3 мг формы I дитозилата Соединения I и перемешивали полученную смесь, чтобы получить мутный раствор.
3	К мутному раствору, полученному на стадии 2, добавляли смесь, содержащую по 3 мг каждой полиморфной формы соединения I (Форма II, III, IIIa, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI и XII).
4	Взвесь, полученную на стадии 3, перемешивали в течение 6 ч при 25 °C: часть взвеси отфильтровывали и анализировали с использованием ПРД, которая указала на Форму I.
5	Взвесь, полученную на стадии 3, перемешивали в течение 18 ч при 25 °C: часть взвеси отфильтровывали и анализировали с использованием ПРД, которая указала на Форму I.

Пример А. Биохимический анализ деметилазы гистонов LSD1.

Анализ деметилазы LANCE LSD1/KDM1A. 10 мкл 1 нМ фермента LSD-1 (ENZO BML-SE544-0050) в буферном растворе для анализа (50 мМ Трис, pH 7,5, 0,01% Твин-20, 25 мМ NaCl, 5 мМ ДТТ) предварительно инкубировали в течение 1 ч при 25°C с 0,8 мкл соединения/ДМСО, точно нанесенного на черные 384-луночные полистирольные планшеты. Реакции запускали путем добавления 10 мкл буферного раствора для анализа, содержащего 0,4 мкМ пептидного субстрата для гистона H3, меченного биотином: ART-K(Me1)-QTARKSTGGKAPRKQLA-GGK(биотин) SEQ ID № 1 (AnaSpec 64355), и инкубировали в течение 1 ч при 25°C. Реакции останавливали путем добавления 10 мкл буферного раствора для обнаружения LANCE, 1X (PerkinElmer CR97-100), дополненного 1,5 нМ антитела к немодифицированному H3K4, меченного Eu (PerkinElmer TRF0404), и 225 нМ стрептавидина LANCE Ultra (PerkinElmer TRF102) вместе с 0,9 мМ трилиципромина гидрохлорида (Millipore 616431). После прекращения реакций планшеты инкубировали в течение 30 мин и считывали на планшет-ридере PHERAstar FS (BMG Labtech). Соли по настоящему изобретению были протестированы, и установлено, что они активны по отношению к LSD1, при этом IC<sub>50</sub> составляют менее 100 нМ.

Для специалистов в данной области техники из предыдущего описания будут очевидны различные модификации изобретения, в дополнение к описанным в данном документе. Предполагается, что такие модификации также попадают в рамки прилагаемой формулы изобретения. Каждое упоминание, включая, без ограничения, все патенты, патентные заявки и публикации, цитируемые в настоящем изобретении, включено в данный документ в полном объеме посредством ссылки.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соль, которая представляет собой 1-((4-(метоксиметил)-4-(((1R,2S)-2-фенилциклопропиламино)метил)пиперидин-1-ил)метил)циклобутанкарбоновой кислоты бис-(4-метилбензолсульфонат), имеющая форму I, которая имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму, содержащую характеристический пик при  $3,6\pm 0,3$ ,  $4,9\pm 0,3$ ,  $6,2\pm 0,3$ ,  $7,7\pm 0,3$  или  $22,7\pm 0,3^\circ$  2-тета.

2. Соль по п.1, которая демонстрирует термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, на которой наблюдается эндотермический процесс с началом при температуре около  $94,6\pm 3^\circ\text{C}$  и температурой пика около  $103,1\pm 3^\circ\text{C}$ .

3. Соль по п.1 или 2, которая имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму, дополнительно содержащую один или большее количество характеристических пиков в положениях, выбранных из  $8,9\pm 0,3$ ,  $10,0\pm 0,3$ ,  $11,5\pm 0,3$ ,  $14,3\pm 0,3$ ,  $15,0\pm 0,3$ ,  $15,5\pm 0,3$ ,  $16,3\pm 0,3$ ,  $17,8\pm 0,3$ ,  $19,1\pm 0,3$ ,  $19,8\pm 0,3$ ,  $20,9\pm 0,3$ ,  $22,2\pm 0,3^\circ$  2-тета.

4. Соль, которая представляет собой 1-((4-(метоксиметил)-4-(((1R,2S)-2-фенилциклопропиламино)метил)пиперидин-1-ил)метил)циклобутанкарбоновой кислоты бис-(4-метилбензолсульфонат), имеющая форму II, которая имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму, содержащую характеристический пик, выбранный из  $7,0\pm 0,3$ ,  $10,4\pm 0,3$ ,  $13,6\pm 0,3$ ,  $15,5\pm 0,3$ ,  $17,3\pm 0,3$ ,  $22,2\pm 0,3$  и  $24,0\pm 0,3^\circ$  2-тета.

5. Соль по п.4, где соль демонстрирует термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, имеющую эндотермический пик при температуре  $80\pm 3^\circ\text{C}$ .

6. Соль, которая представляет собой 1-((4-(метоксиметил)-4-(((1R,2S)-2-фенилциклопропиламино)метил)пиперидин-1-ил)метил)циклобутанкарбоновой кислоты бис-(4-метилбензолсульфонат), имеющая форму III, которая имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму, содержащую характеристический пик, выбранный из  $8,7\pm 0,3$ ,  $10,1\pm 0,3$ ,  $14,8\pm 0,3$ ,  $21,3\pm 0,3$ ,  $22,0\pm 0,3$ ,  $22,7\pm 0,3$  и  $24,3\pm 0,3^\circ$  2-тета.

7. Соль по п.6, где соль демонстрирует термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, имеющую эндотермический пик при температуре  $52\pm 3^\circ\text{C}$ .

8. Соль, которая представляет собой 1-((4-(метоксиметил)-4-(((1R,2S)-2-фенилциклопропиламино)метил)пиперидин-1-ил)метил)циклобутанкарбоновой кислоты бис-(4-метилбензолсульфонат), имеющая форму IIII, которая имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму, содержащую характеристический пик, выбранный из  $7,0\pm 0,3$ ,  $9,0\pm 0,3$ ,  $9,2\pm 0,3$ ,  $10,2\pm 0,3$ ,  $17,9\pm 0,3$ ,  $20,3\pm 0,3$ ,  $22,0\pm 0,3$  и  $23,8\pm 0,3^\circ$  2-тета.

9. Соль по п.8, где соль демонстрирует термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, имеющую эндотермический пик при температуре  $67\pm 3^\circ\text{C}$  и  $98\pm 3^\circ\text{C}$ .

10. Соль, которая представляет собой 1-((4-(метоксиметил)-4-(((1R,2S)-2-фенилциклопропиламино)метил)пиперидин-1-ил)метил)циклобутанкарбоновой кислоты бис-(4-метилбензолсульфонат), имеющая форму DV, которая имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму, содержащую характеристический пик, выбранный из  $7,5\pm 0,3$ ,  $9,6\pm 0,3$ ,  $10,7\pm 0,3$ ,  $14,8\pm 0,3$ ,  $20,1\pm 0,3$ ,  $20,7\pm 0,3$ ,  $21,6\pm 0,3$ ,  $22,9\pm 0,3$  и  $24,7\pm 0,3^\circ$  2-тета.

11. Соль по п.10, где соль демонстрирует термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, имеющую эндотермический пик при температуре  $98\pm 3^\circ\text{C}$ .

12. Фармацевтическая композиция, содержащая соль по любому из пп.1-11 и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

13. Твердая лекарственная форма для перорального применения для лечения заболевания, опосредованного лизин-специфической деметилазой 1 (LSD1), содержащая фармацевтическую композицию по п.12.

14. Способ ингибирования лизин-специфической деметилазы 1 (LSD1), включающий приведение LSD1 в контакт с солью по любому из пп.1-11.

15. Способ лечения рака, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соли по любому из пп.1-11 или композиции по п.12, где рак выбирают из миелодиспластического синдрома, острого миелоидного лейкоза, недифференцированного мелкоклеточного рака легкого, первичного миелофиброза и саркомы Юинга.

16. Способ по п.15, где рак представляет собой миелодиспластический синдром.

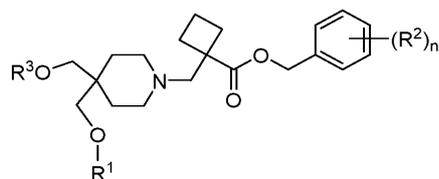
17. Способ по п.15, где рак представляет собой острый миелоидный лейкоз.

18. Способ по п.15, где рак представляет собой недифференцированный мелкоклеточный рак легкого.

19. Способ по п.15, где рак представляет собой первичный миелофиброз.

20. Способ по п.15, где рак представляет собой саркому Юинга.

21. Соединение, имеющее формулу (II)



(II)

где  $R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил или  $C_{1-6}$ галогеналкил;  
 $R^2$  представляет собой галоген, CN,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-4}$ галогеналкил или  $C_{1-4}$ галогеналкокси;

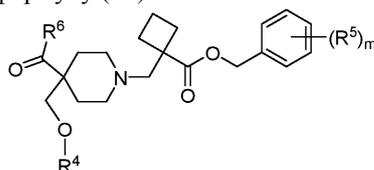
$R^3$  представляет собой H, *p*-толуолсульфонил, метансульфонил или трифторметансульфонил; и *n* равен 0, 1, 2 или 3.

22. Соединение по п.21, где  $R^1$  представляет собой  $CH_3$ .

23. Соединение по п.21 или 22, где *n* равен 0.

24. Соединение по п.21, где  $R^1$  представляет собой  $CH_3$ ,  $R^3$  представляет собой H и *n* равен 0.

25. Соединение, имеющее формулу (III)



(III)

где  $R^4$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил или  $C_{1-6}$ галогеналкил;  
 $R^5$  представляет собой галоген, CN,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-4}$ галогеналкил или  $C_{1-4}$ галогеналкокси;

$R^6$  представляет собой H или галоген и

*m* равен 0, 1, 2 или 3.

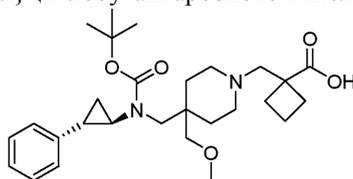
26. Соединение по п.25, где  $R^4$  представляет собой  $CH_3$ .

27. Соединение по п.25 или 26, где *m* равен 0.

28. Соединение по любому из пп.25-27, где  $R^6$  представляет собой H, Cl или Br.

29. Соединение по п.25, где  $R^4$  представляет собой  $CH_3$ ,  $R^6$  представляет собой H и *m* равен 0.

30. Способ получения 1-{{4-(метоксиметил)-4-({(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино}метил)пиперидин-1-ил}метил}циклобутанкарбоновой кислоты бис-(4-метилбензолсульфоната), включающий контактирование 1-{{4-({(трет-бутоксикарбонил)[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)-4-(метоксиметил)пиперидин-1-ил}метил}циклобутанкарбоновой кислоты, имеющей формулу

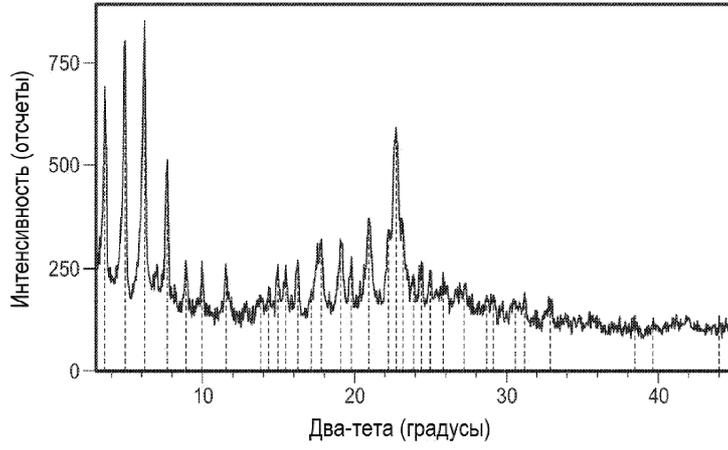


с *p*-толуолсульфоновой кислотой (TsOH) в растворителе.

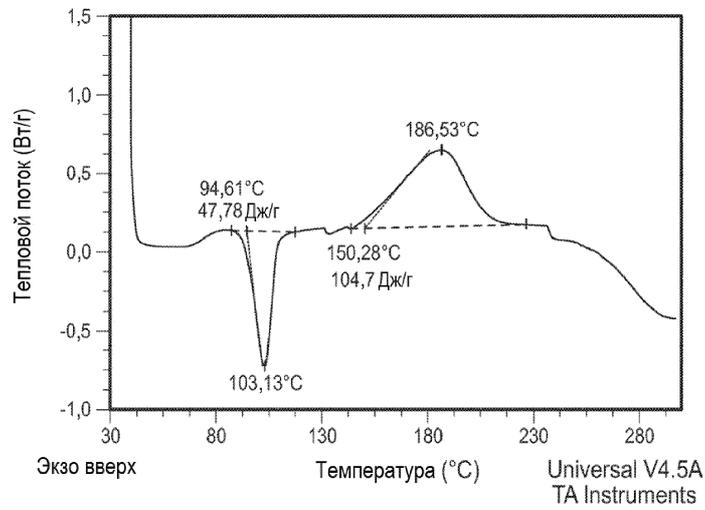
31. Способ по п.30, дополнительно включающий перекристаллизацию 1-{{4-(метоксиметил)-4-({(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино}метил)пиперидин-1-ил}метил}циклобутанкарбоновой кислоты бис-(4-метилбензолсульфоната).

32. Способ по п.30 или 31, отличающийся тем, что контактирование осуществляют при температуре от 50 до 60°C.

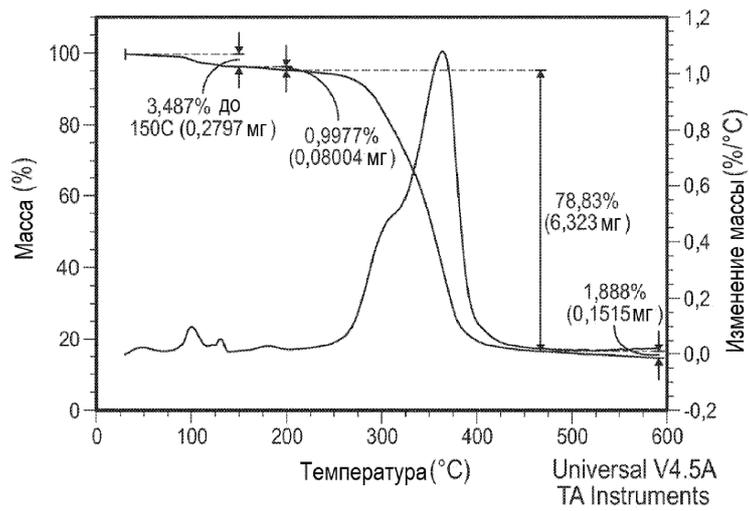
33. Способ по любому из пп.30-32, отличающийся тем, что растворитель представляет собой тетрагидрофуран (ТГФ).



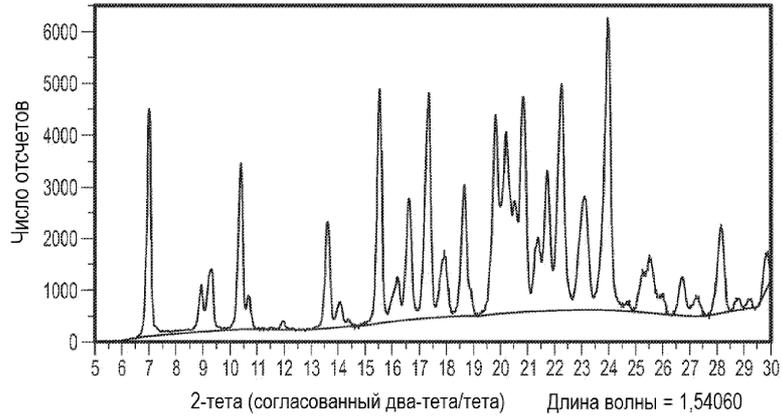
Фиг. 1



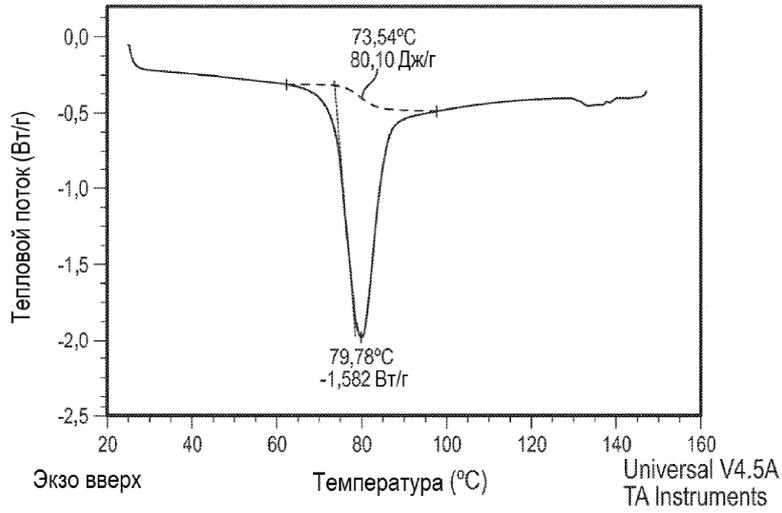
Фиг. 2



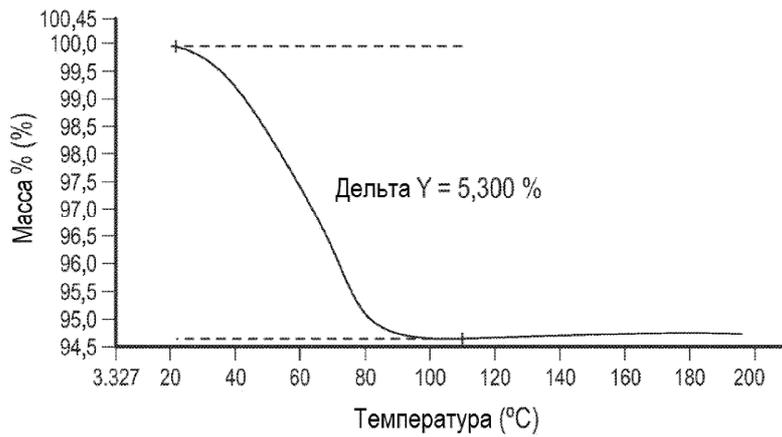
Фиг. 3



Фиг. 4

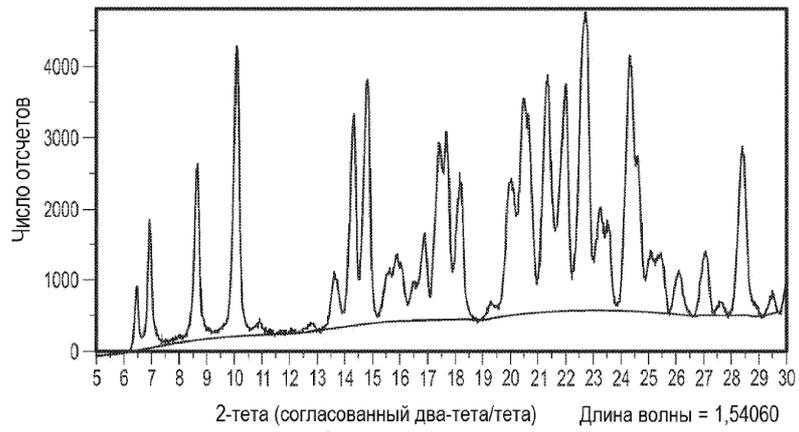


Фиг. 5

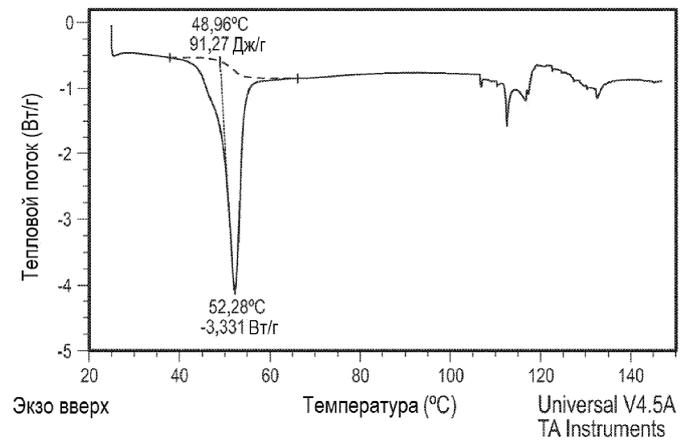


Фиг. 6

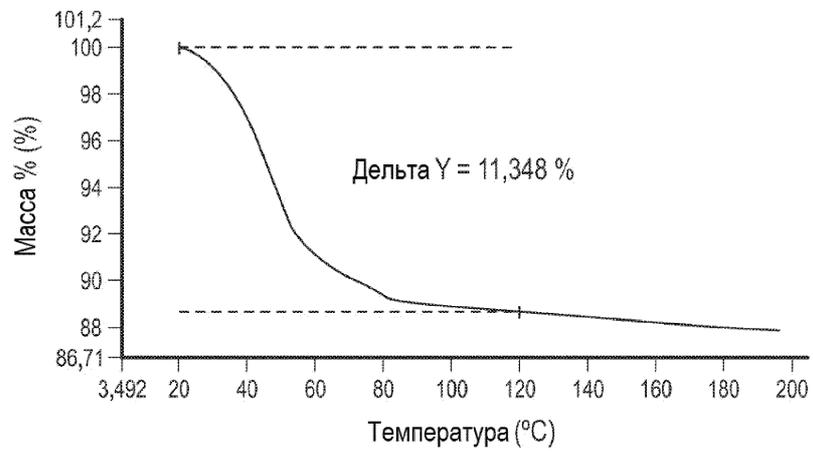
035534



Фиг. 7

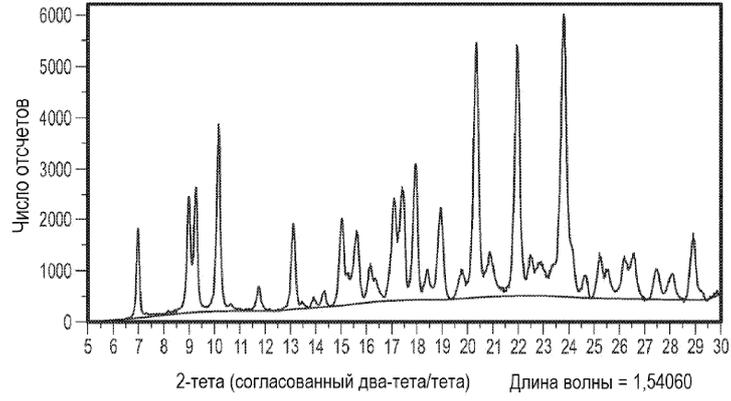


Фиг. 8

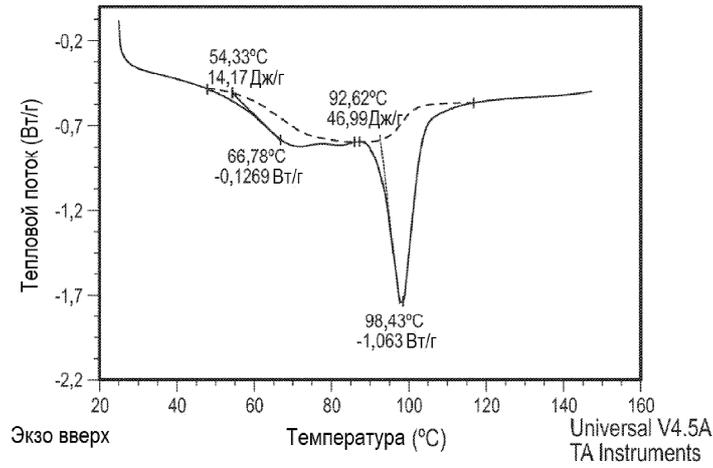


Фиг. 9

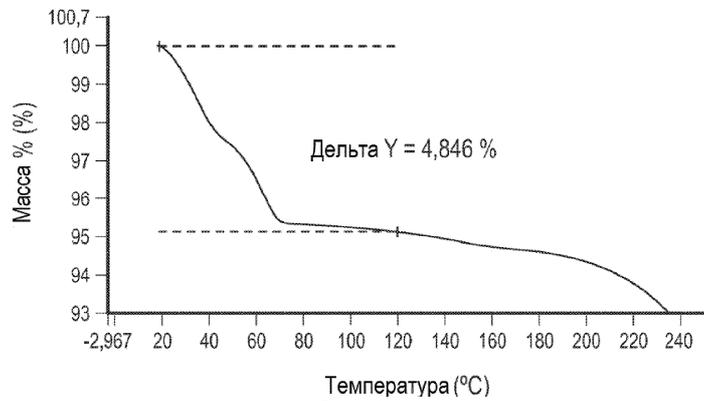
035534



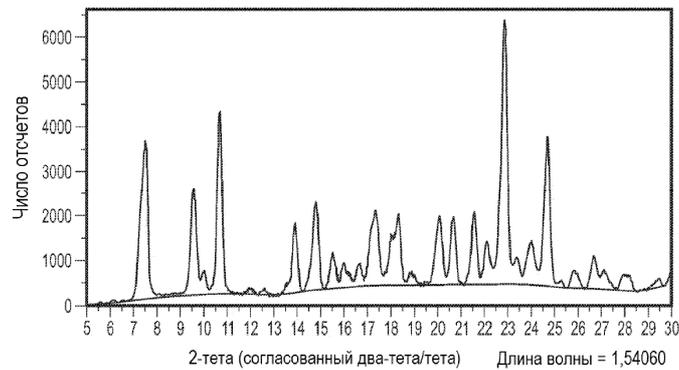
Фиг. 10



Фиг. 11

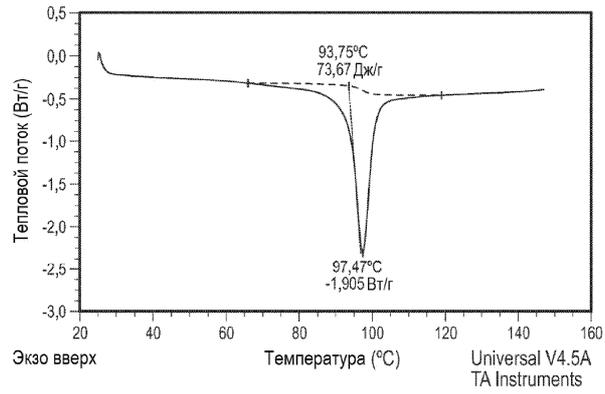


Фиг. 12

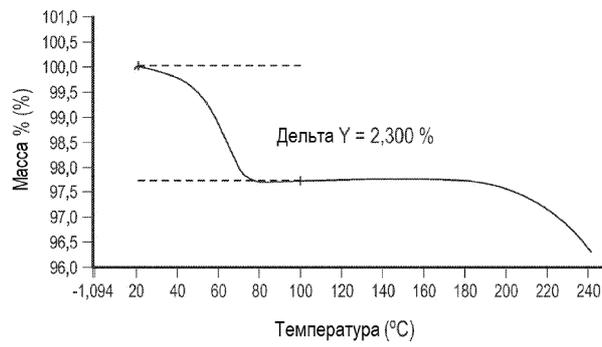


Фиг. 13

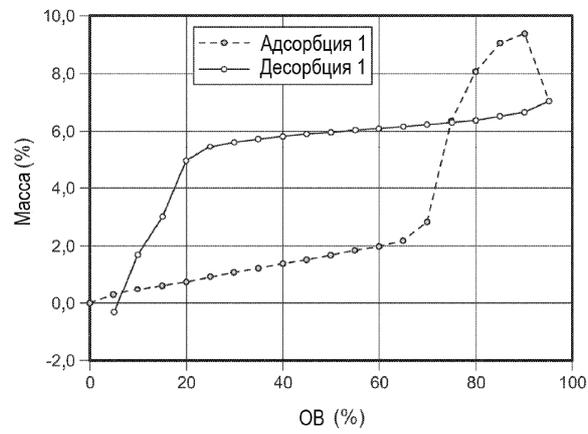
035534



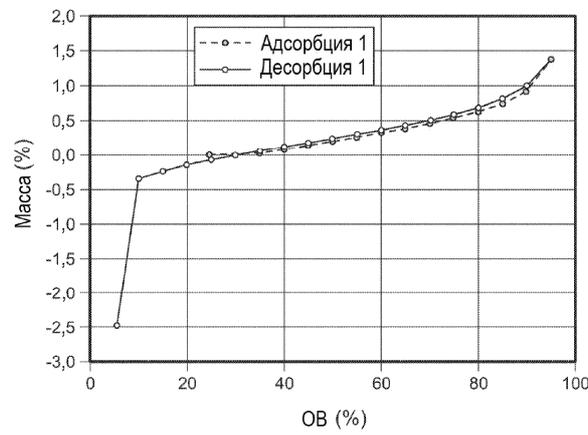
Фиг. 14



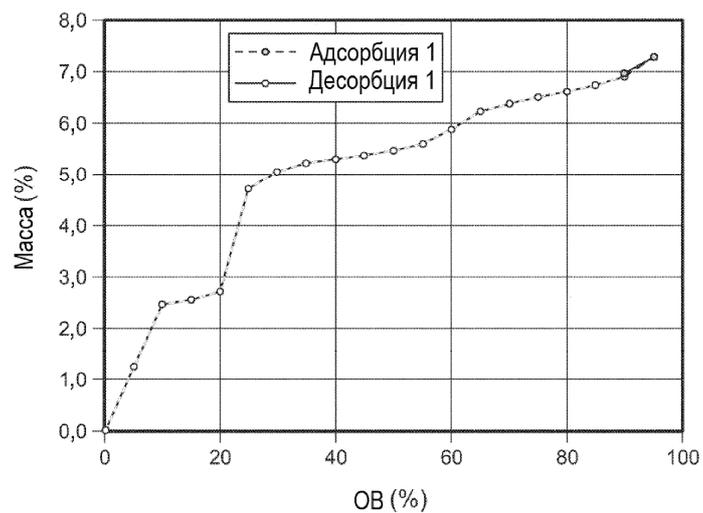
Фиг. 15



Фиг. 16

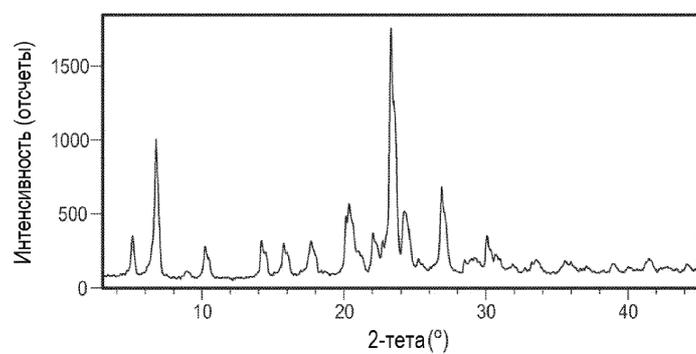


Фиг. 17



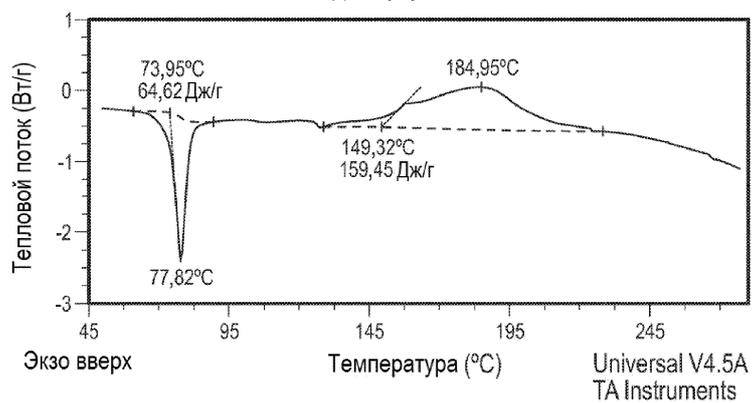
Фиг. 18

ПРД формы II



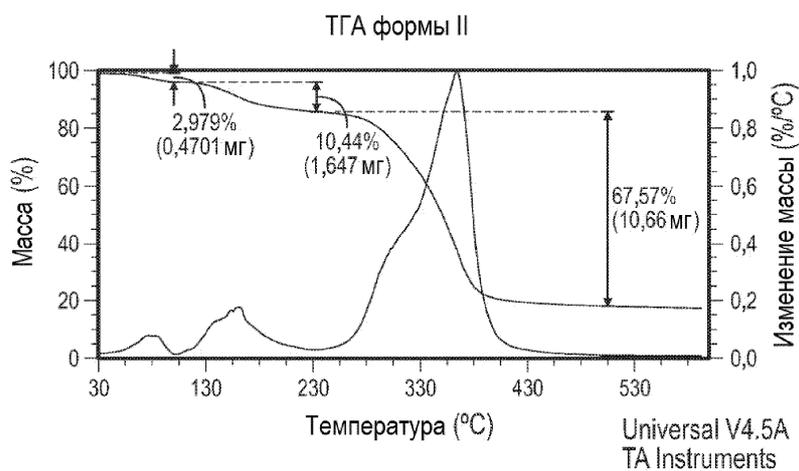
Фиг. 19

ДСК формы II

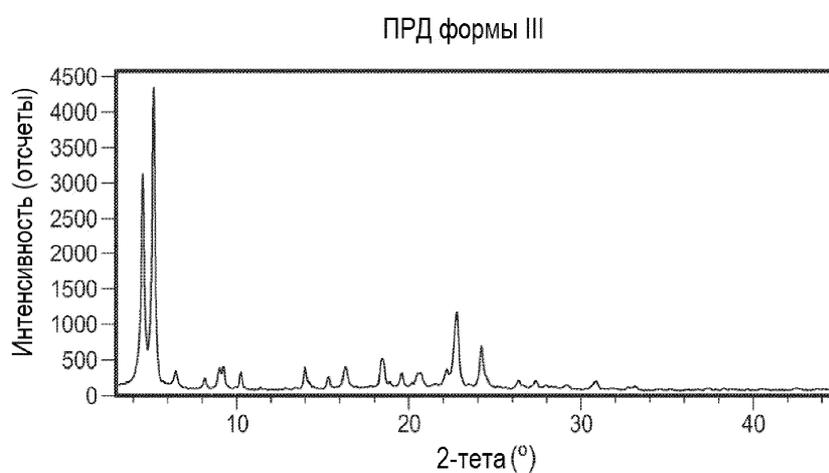


Фиг. 20

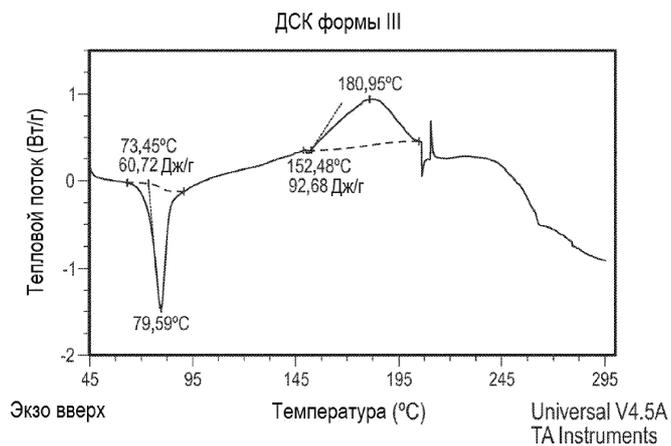
035534



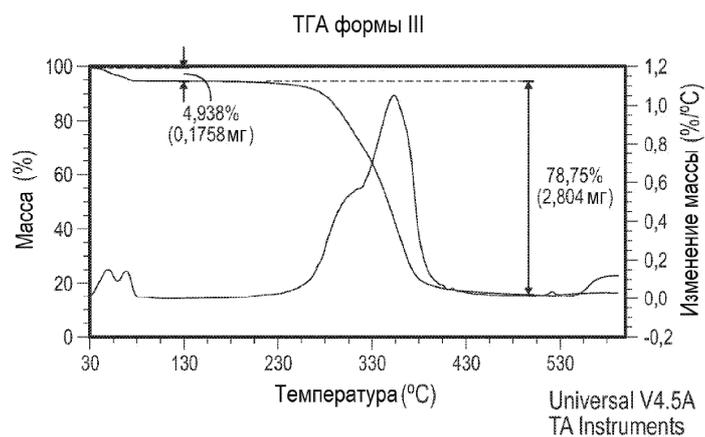
Фиг. 21



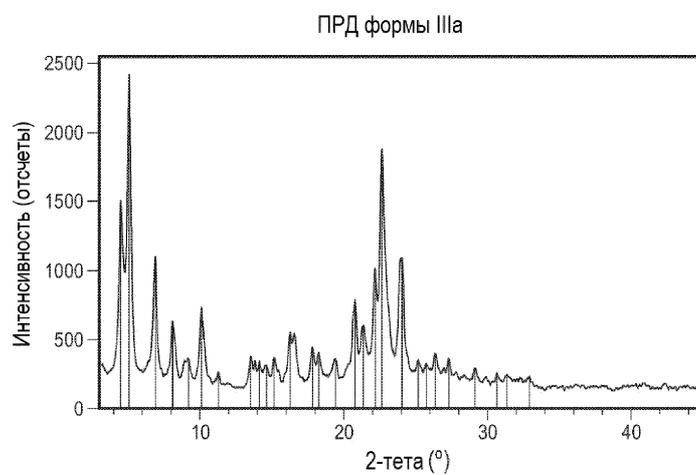
Фиг. 22



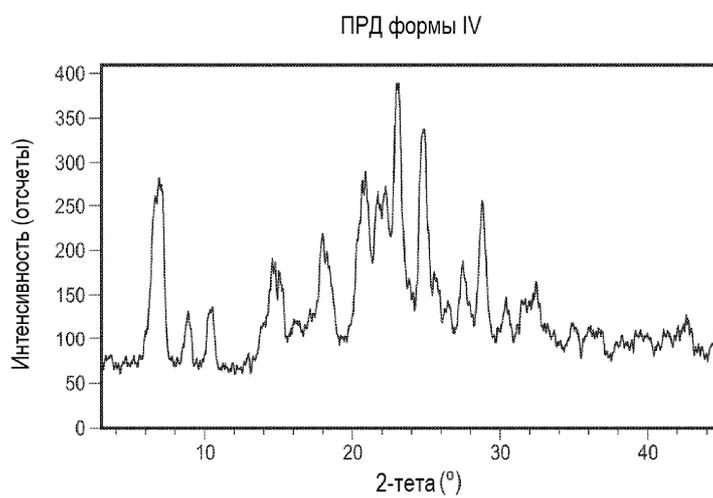
Фиг. 23



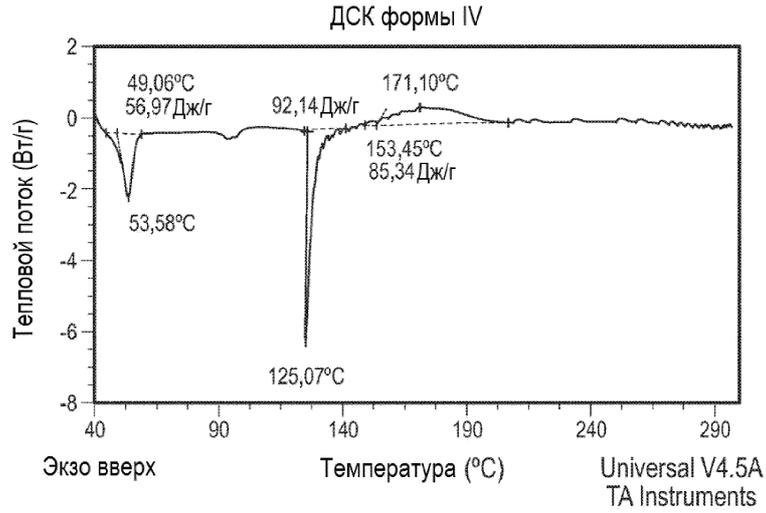
Фиг. 24



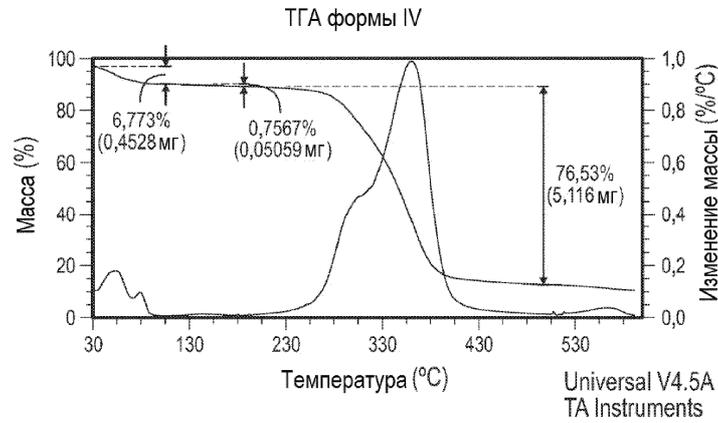
Фиг. 25



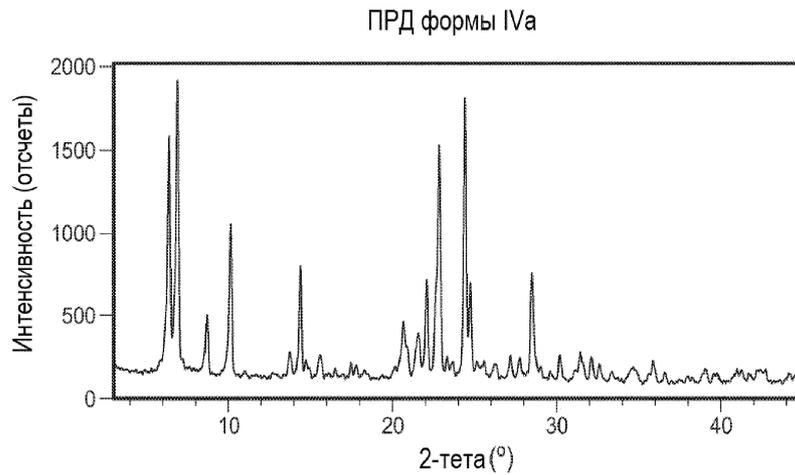
Фиг. 26



Фиг. 27

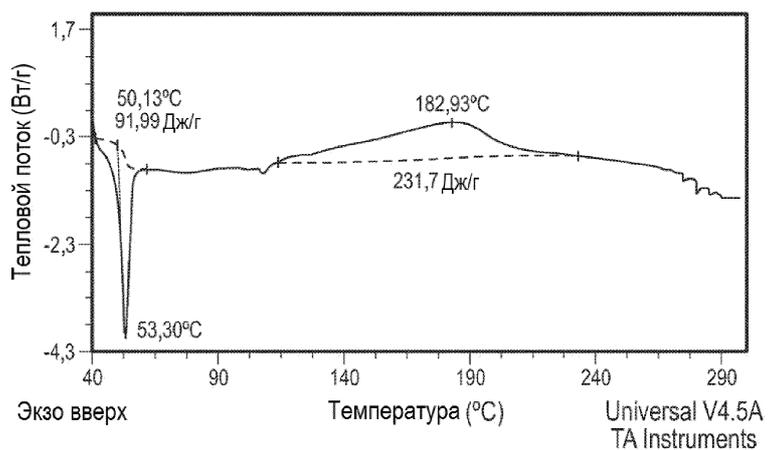


Фиг. 28



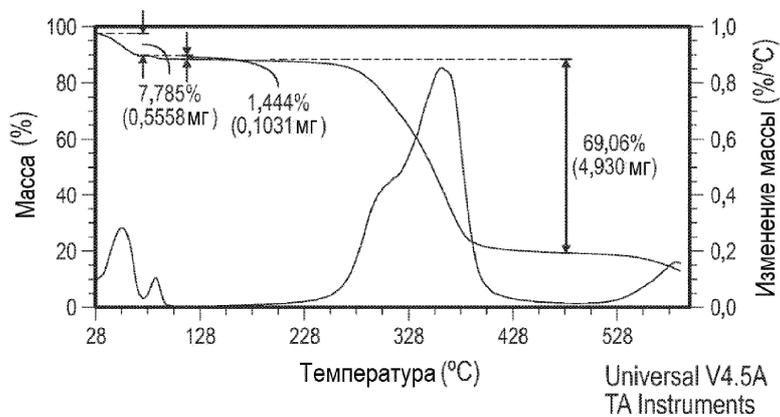
Фиг. 29

## ДСК формы IVa



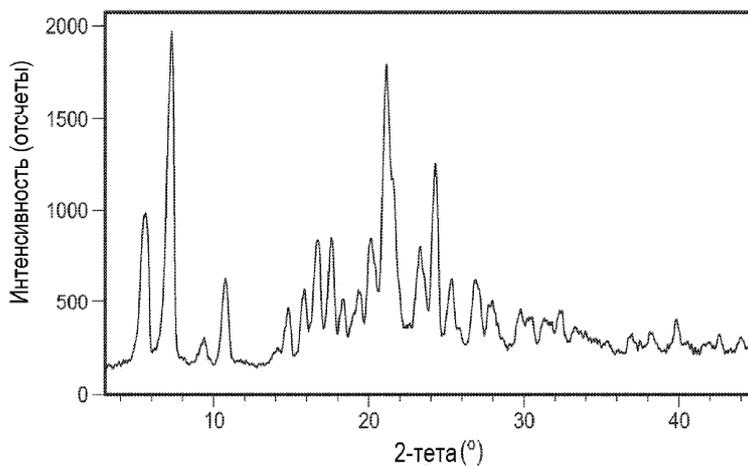
Фиг. 30

## ТГА IVa

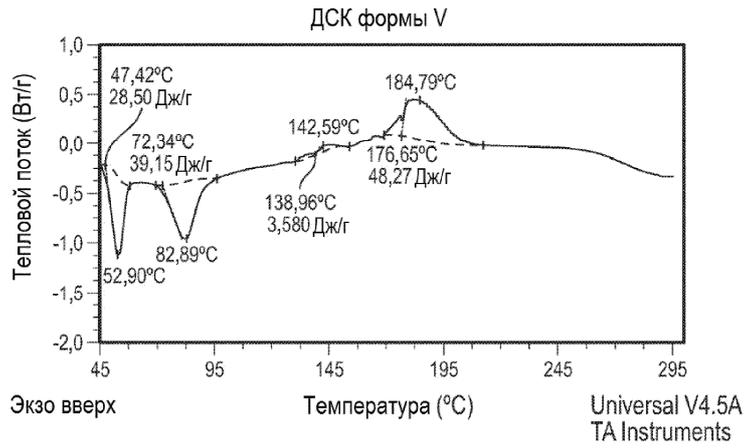


Фиг. 31

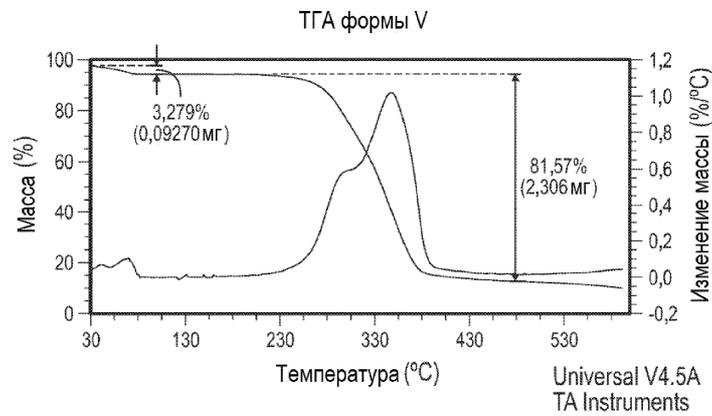
## ПРД формы V



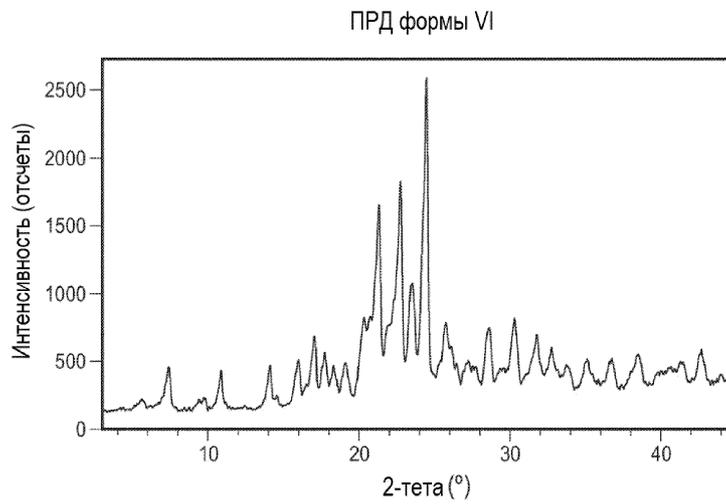
Фиг. 32



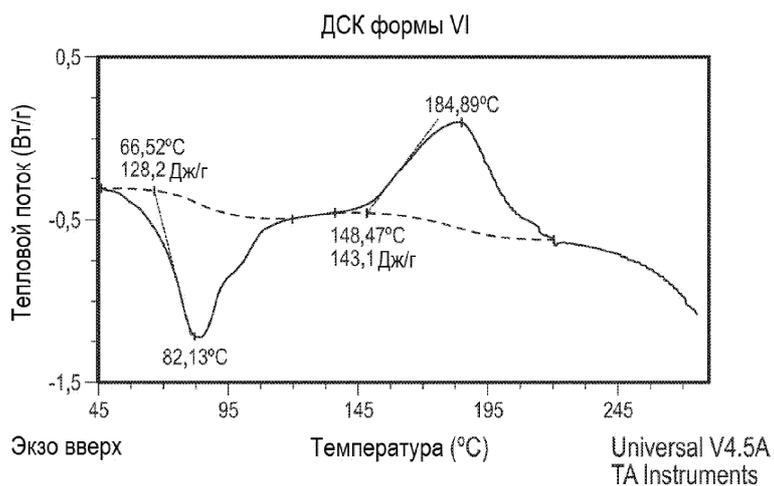
Фиг. 33



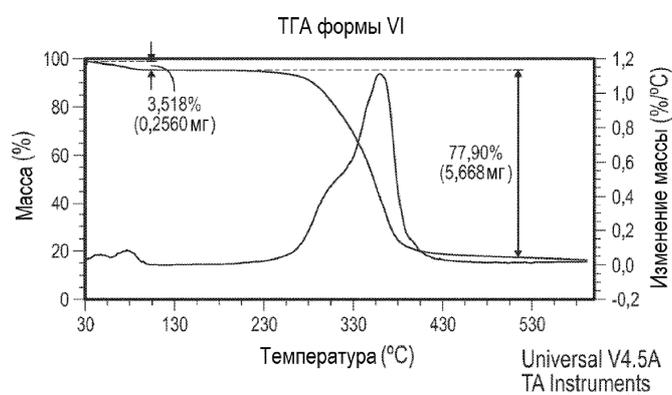
Фиг. 34



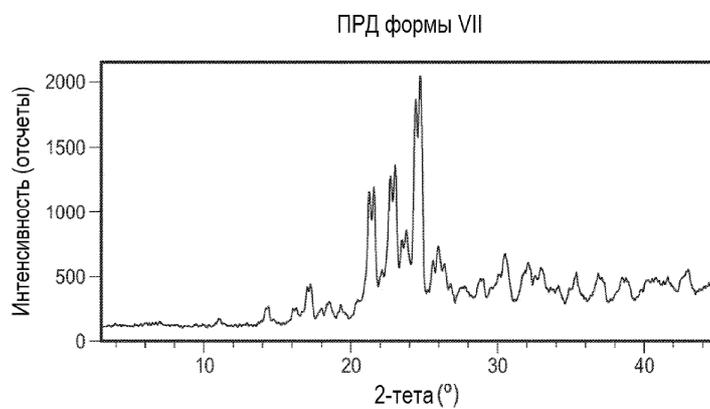
Фиг. 35



Фиг. 36

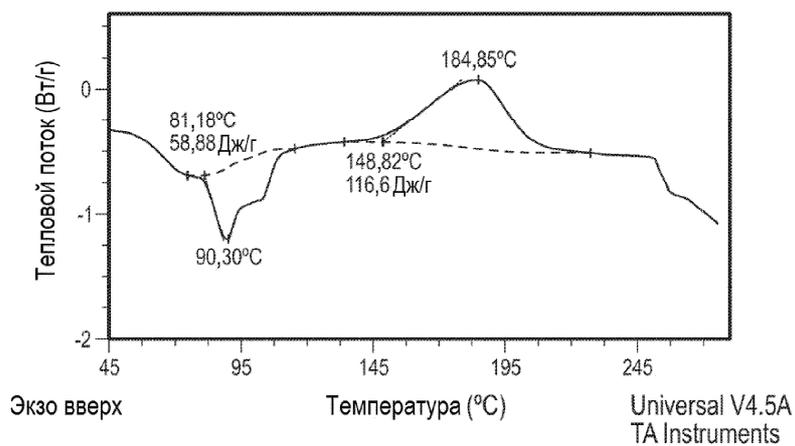


Фиг. 37



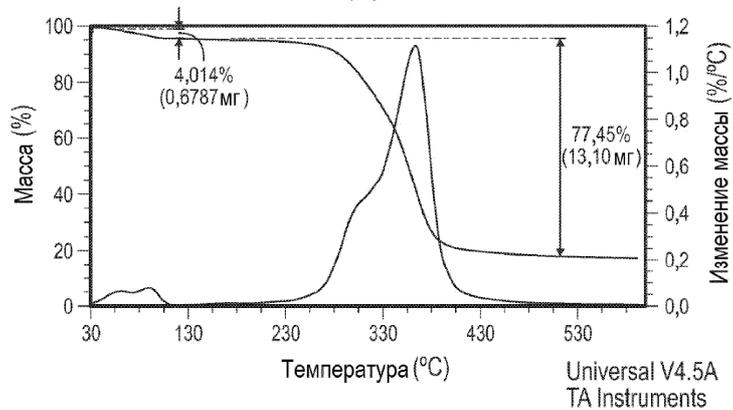
Фиг. 38

## ДСК формы VII



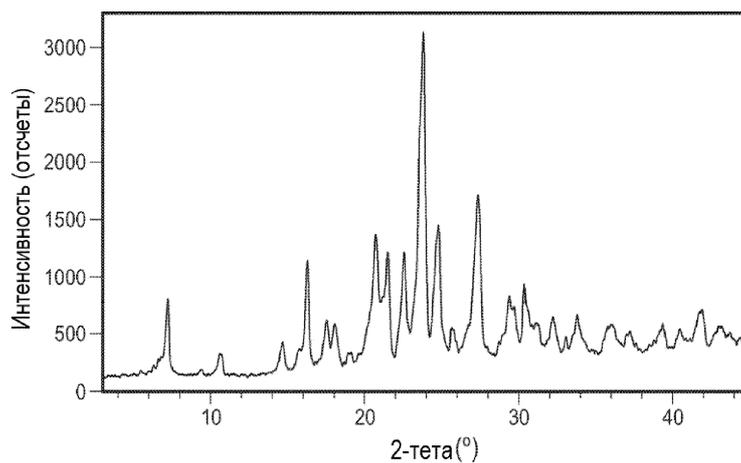
Фиг. 39

## ТГА формы VII



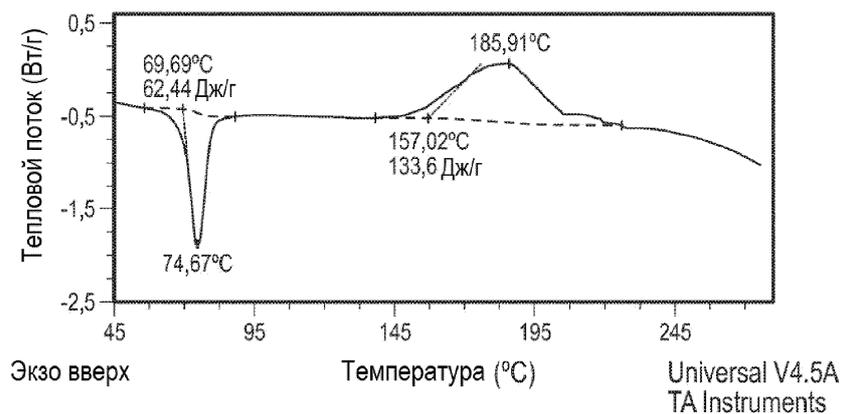
Фиг. 40

## ПРД формы VIII



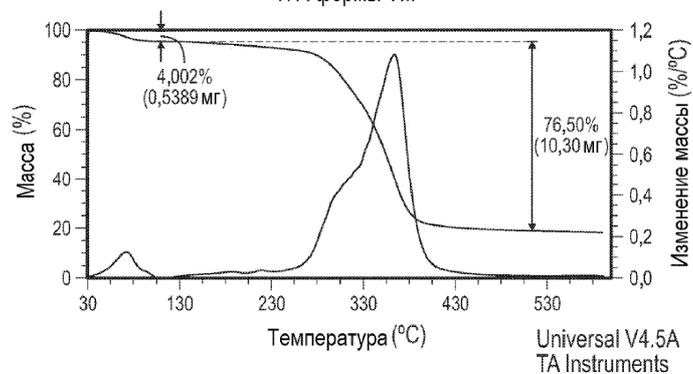
Фиг. 41

## ДСК формы VIII



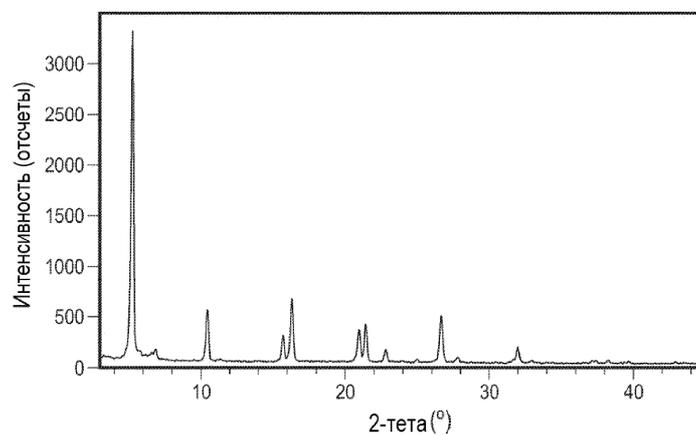
Фиг. 42

## ТГА формы VIII



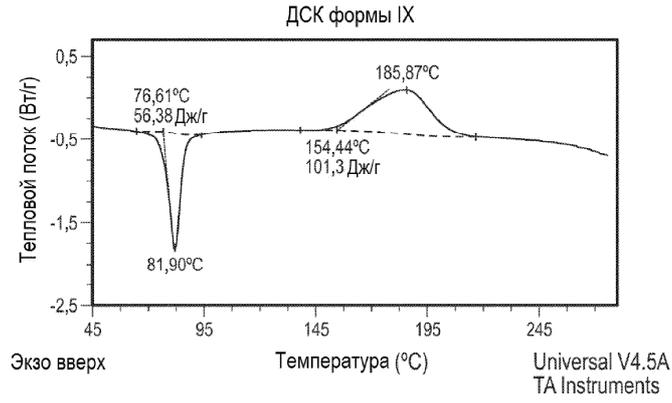
Фиг. 43

## ПРД формы IX

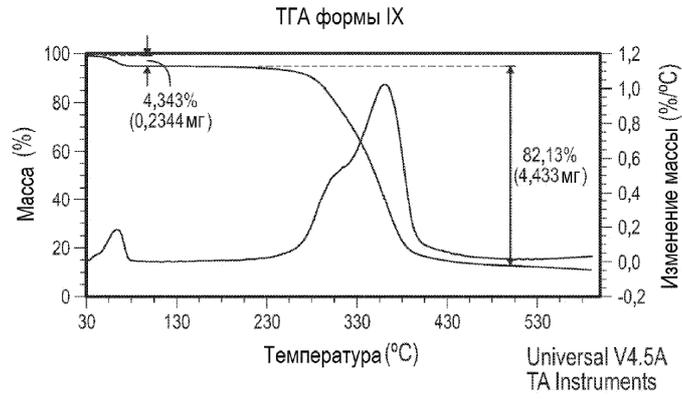


Фиг. 44

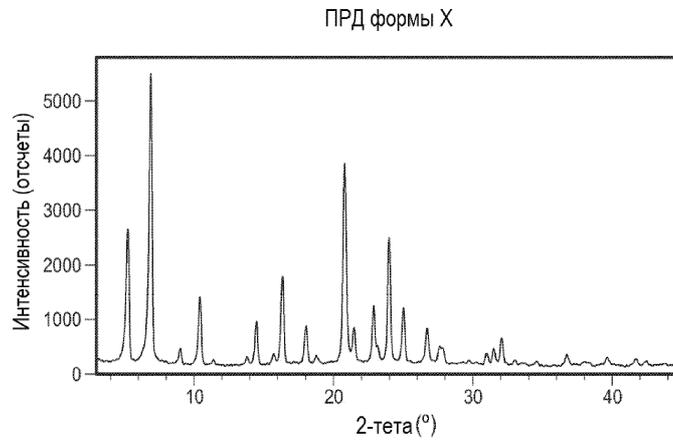
035534



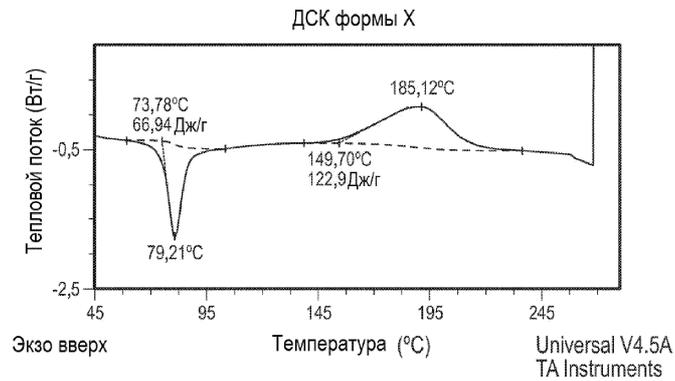
Фиг. 45



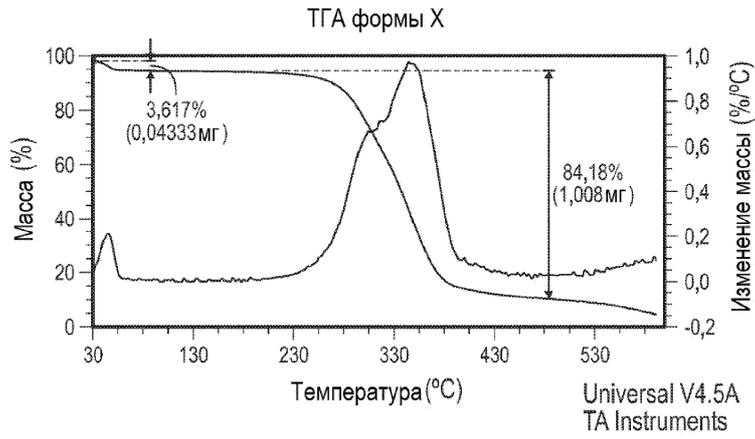
Фиг. 46



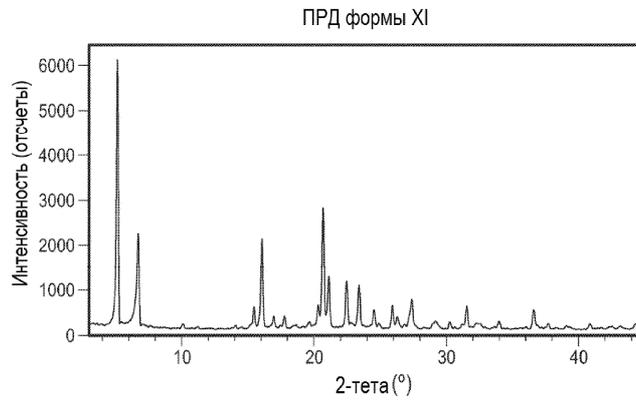
Фиг. 47



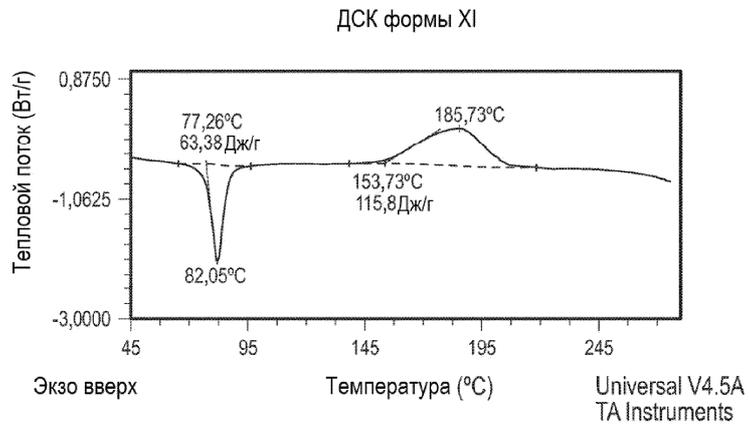
Фиг. 48



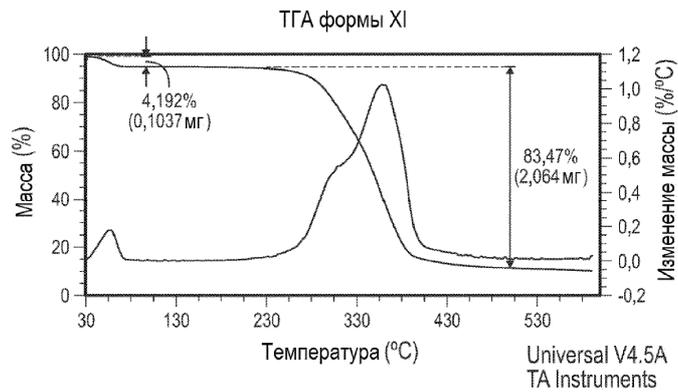
Фиг. 49



Фиг. 50

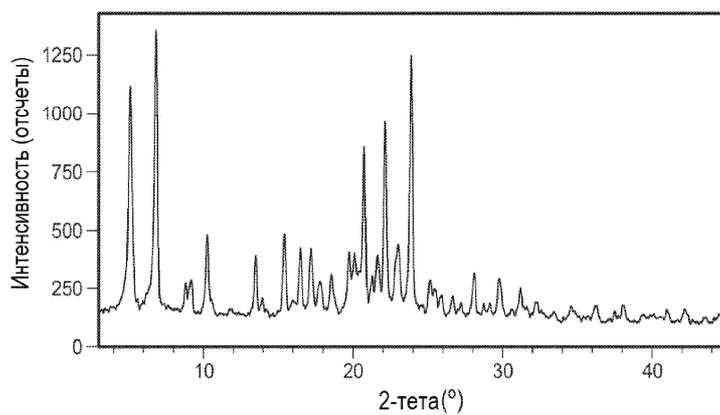


Фиг. 51



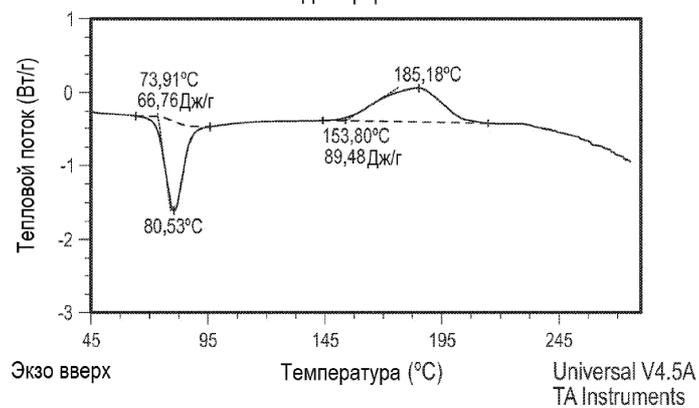
Фиг. 52

## ПРД формы XII



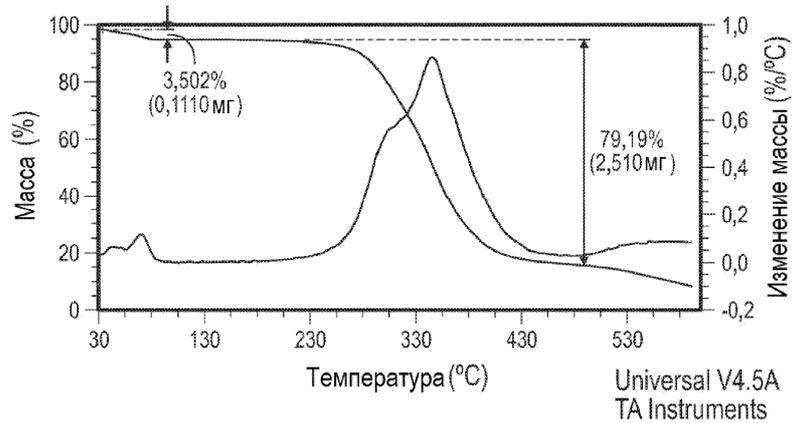
Фиг. 53

## ДСК формы XII



Фиг. 54

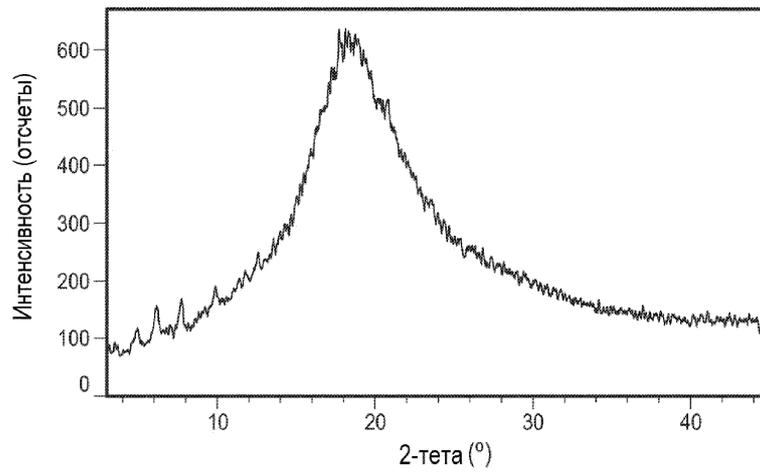
## ТГА формы XII



Фиг. 55

035534

ПРД аморфного вещества



Фиг. 56



Евразийская патентная организация, ЕАПВ  
Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2

---