

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 037521

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.04.07

(21) Номер заявки
201890751

(22) Дата подачи заявки
2016.09.16

(51) Int. Cl. A61K 31/44 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)

(54) ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ

(31) 62/220,384; 62/275,504

(32) 2015.09.18; 2016.01.06

(33) US

(43) 2018.08.31

(86) PCT/US2016/052300

(87) WO 2017/049196 2017.03.23

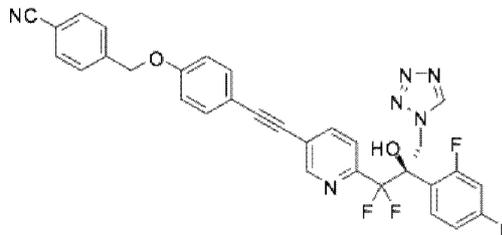
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ВиПиЭс-3, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Вирт Дэвид Дэйл, Йейтс
Кристофер М. (US)

(74) Представитель:
Квашнин В.П. (RU)

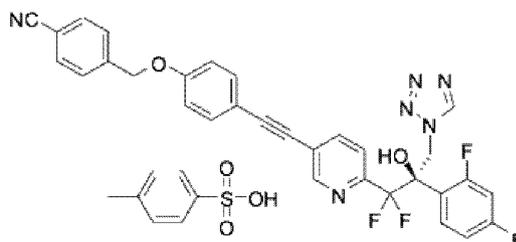
(56) US-A1-20140349973
US-A1-20090306066
US-A1-20130338172
US-A1-20050209259
WO-A1-2016149486

(57) Настоящее изобретение относится к безводному полиморфу формы 1 и 2 соединения формулы 5



5,

безводному полиморфу формы 1 соединения формулы 14



14

Также обеспечиваются способы получения указанных полиморфов, которые полезны в качестве противогрибковых средств.

B1

037521

037521

B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Настоящая заявка заявляет приоритет по предварительной заявке США № 62/220,384, поданной 18 сентября 2015, и по предварительной заявке США № 62/275,504, поданной 6 января 2016, каждая из которых включена в настоящую заявку в полном объеме посредством ссылки.

Уровень техники

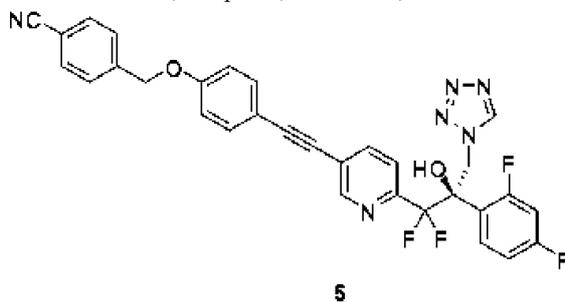
Хорошо известно, что кристаллическая полиморфная форма конкретного лекарственного средства часто является важной определяющей простоты лекарственного средства для получения, стабильности, растворимости, стабильности при хранении, легкости получения препарата и *in vivo* фармакологии. Полиморфные формы возникают, когда та же композиция вещества кристаллизуется в другую структурную решетку, что приводит к различным термодинамическим свойствам и стабильностям, характерным для конкретной полиморфной формы. В случаях когда могут быть получены два или более полиморфных вещества, желательно иметь способ получения каждого из полиморфов в чистом виде. При определении того, какой полиморф является предпочтительным, необходимо сравнить многочисленные свойства полиморфов и выбрать предпочтительный полиморф на основе многих переменных физических свойств. Вполне возможно, например, что одна полиморфная форма может быть предпочтительной в некоторых случаях, когда определенные аспекты, такие как легкость получения, стабильность и т.д., считаются особенно важными. В других ситуациях, например, для большей растворимости и/или превосходной фармакокинетики может быть предпочтительным другой полиморф.

Так как улучшенные лекарственные препараты, демонстрирующие, например, лучшую биодоступность или лучшую стабильность, постоянно ищутся, существует постоянная потребность в новых или более чистых полиморфных формах существующих молекул лекарственных средств. Различные кристаллические полиморфы соединений 5 и 14, описанные в настоящей заявке, помогают удовлетворить эти и другие потребности.

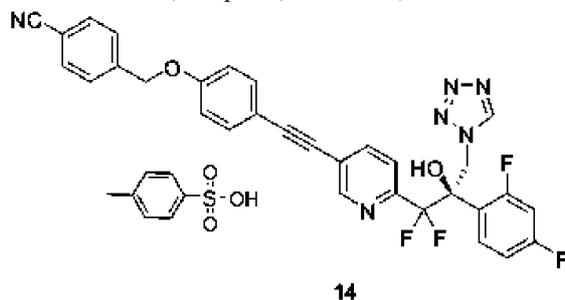
Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к полиморфным формам соединений 5 или их смесей и полиморфным формам соединений 14. Настоящее изобретение также относится к способам синтеза соединений 5 и способам синтеза соединений 14. Способы могут включать приведенные в настоящей заявке соединения.

Одним объектом настоящего изобретения являются полиморфные формы соединений формулы 5 или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, комплексы или пролекарства.



Другим объектом настоящего изобретения являются полиморфные формы соединений формулы 14 или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, комплексы или пролекарства.



В одном варианте настоящее изобретение представляет собой безводную форму соединения любой из формул, приведенных в настоящей заявке. В другом варианте безводная форма соединения любой из формул, приведенных в настоящей заявке, является выделенной. В другом варианте безводная форма соединения любой из формул, приведенных в настоящей заявке, является выделенной и содержит менее 2 мас.% воды (например, <1 мас.%, <0,5 мас.%, <0,25 мас.%, <0,1 мас.%). В другом варианте безводная форма соединения любой из формул, приведенных в настоящей заявке, является выделенной и содержит менее 750 ч./млн воды (например, <500 ч./млн, <400 ч./млн, <300 ч./млн, <250 ч./млн, <200 ч./млн, <150 ч./млн, <100 ч./млн, <50 ч./млн, <20 ч./млн, <10 ч./млн, <1 ч./млн). В других вариантах безводная форма по существу не содержит воды.

В другом варианте настоящее изобретение представляет собой солевую, гидратную или сольватную форму соединения любой из формул, приведенных в настоящей заявке, имеющую физикохимические характеристики, описанные в настоящей заявке.

Соединения согласно настоящему изобретению включают те, которые идентифицируются как достигающее аффинности, по меньшей мере частично, с металлоферментом путем образования одной или более из следующих типов химических взаимодействий или связей с металлом: сигма-связи, ковалентные связи, ковалентно-координационные связи, ионные связи, пи-связи, дельта-связи или взаимодействия обратного связывания.

Способы содействия металл-лиганд связывающим взаимодействиям известны в данной области техники, как приведено в ссылках, включающих, например "Principles of Bioinorganic Chemistry" by Lipard and Berg, University Science Books, (1994); "Mechanisms of Inorganic Reactions" by Basolo and Pearson John Wiley & Sons Inc; 2nd edition (September 1967); "Biological Inorganic Chemistry" by Ivano Bertini, Harry Gray, Ed Stiefel, Joan Valentine, University Science Books (2007); Xue et al. "Nature Chemical Biology", vol. 4, no. 2, 107-109 (2008).

В следующих вариантах выполнения настоящего изобретения делается ссылка на схемы и соединения, приведенные в настоящей заявке, включая реагенты и условия реакции, определенные в настоящей заявке. Другие варианты выполнения настоящего изобретения включают любые из соединений, реагентов, их трансформаций или способов получения, определенных в примерах, приведенных в настоящей заявке (целиком или частично), включая варианты выполнения настоящего изобретения с отдельными элементами (например, соединения или трансформации) или варианты выполнения настоящего изобретения, включающие множество элементов (например, соединения или трансформации). Другие варианты включают любое из соединений формул, приведенных в настоящей заявке, которое характеризуется физико-химическими характеристиками, описанными в примерах, на чертежах, в таблицах или любой части описания настоящего изобретения.

В другом варианте настоящее изобретение обеспечивает способ получения безводной формы любого соединения формулы, раскрытой в настоящей заявке, включающий помещение соединения формулы, раскрытой в настоящей заявке, в растворитель, перекристаллизацию и выделение соединения в безводной форме соединения. В определенных вариантах выполнения настоящего изобретения способ дополнительно включает нагревание при температуре около 25°C или выше (например, 30°C или выше; 35°C или выше; 40°C или выше; 45°C или выше; 50°C или выше; 55°C или выше; 60°C или выше; 65°C или выше; 70°C или выше; 75°C или выше; 80°C или выше; 85°C или выше; 90°C или выше; 95°C или выше; или 100°C или выше). В другом варианте способ дополнительно включает сушку полученного безводного соединения; сушку полученного безводного соединения под вакуумом; сушку полученного безводного соединения под вакуумом при около 25°C или выше (например, 30°C или выше; 35°C или выше; 40°C или выше; 45°C или выше; 50°C или выше; 55°C или выше; 60°C или выше; 65°C или выше; 70°C или выше; 75°C или выше; 80°C или выше; 85°C или выше; 90°C или выше; 95°C или выше; или 100°C или выше).

В вариантах указанный выше способ включает по меньшей мере два растворителя. В определенных вариантах выполнения настоящего изобретения растворителем является органический растворитель (например, углеводороды, простые эфиры, кетоны, сложные эфиры, спирты, амиды, ацетонитрил и тому подобное); два или более растворителей (например, комбинация двух различных органических растворителей); или три или более растворителей (например, комбинация трех различных органических растворителей). Растворители, применяемые в настоящей заявке, известны в данной области техники.

В вариантах указанный выше способ включает органический растворитель, содержащий по меньшей мере один кислород (например, спирты, простые эфиры, кетоны, сложные эфиры, амиды, и тому подобное), или углеводородный растворитель (например, н-пентан, н-гептан, н-гексан, циклогексан, метилциклогексан, и тому подобное); два или более растворителей (например, комбинация органического растворителя и другого органического растворителя, где другой органический растворитель содержит по меньшей мере один кислород; комбинация кетона и углеводорода; ацетона и н-гептана); или три или более растворителей. В другом варианте, способ включает комбинацию растворителей, где указанная комбинация содержит <15% (мас./мас.) общего количества воды, метанола и этанола. В другом варианте комбинацией растворителей является ацетон и н-гептан. В другом варианте растворителем является изопропанол. В другом варианте растворителем является изопропилацетат. В другом варианте растворителем является толуол. Растворители, применяемые в настоящей заявке, известны в данной области техники.

В другом варианте настоящее изобретение представляет собой безводную форму соединения любой из формул, приведенных в настоящей заявке, полученную способом, описанным в настоящей заявке.

Другим объектом настоящего изобретения является способ получения полиморфной формы соединения формулы 5 или их фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов, комплексов или пролекарств.

Другим объектом настоящего изобретения является способ получения полиморфной формы соединения формулы 14 или их фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов, комплексов или пролекарств.

Растворитель для кристаллизации или смесь растворителей кристаллизации в любом из представленных вариантов выполнения настоящего изобретения представляет собой этилацетат, изопропилацетат, этанол, метанол, ацетон, изопропанол, толуол, н-гептан, или ацетонитрил, или их комбинации.

В другом варианте выполнения настоящего изобретения соразтворитель для кристаллизации или смесь соразтворителей для кристаллизации в любом из представленных вариантов выполнения настоящего изобретения представляет собой пентан, метил-т-бутиловый простой эфир, гексан, н-гептан, или толуол, или их комбинации.

В другом варианте любой из вариантов выполнения настоящего изобретения, представленных в настоящей заявке, может включать повторение стадии (стадий) энантиобогащения до достижения желаемого уровня энантиобогащения.

В другом варианте любой из вариантов выполнения настоящего изобретения, представленных в настоящей заявке, может включать повторение стадии (стадий) энантиобогащения и/или стадий очистки до достижения желаемого уровня энантиобогащения и/или очистки.

В других вариантах выполнения настоящего изобретения настоящее изобретение обеспечивает соединение любой из приведенных в настоящей заявке формул, где соединение ингибирует (или идентифицируется как ингибирующее) ланостерол деметилазу (CYP51).

В другом варианте выполнения настоящего изобретения настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую соединение любой из приведенных в настоящей заявке формул и фармацевтически приемлемый носитель.

В других вариантах выполнения настоящего изобретения настоящее изобретение обеспечивает способ модуляции металлоферментной активности у субъекта, включающий контакт субъекта с соединением любой из приведенных в настоящей заявке формул, в количестве и при условиях, достаточных для модуляции металлоферментной активности.

В одном варианте выполнения настоящего изобретения настоящее изобретение обеспечивает способ лечения субъекта, страдающего от или подверженного металлофермент-связанному нарушению или заболеванию, включающий введение субъекту эффективного количества соединения любой из приведенных в настоящей заявке формул или его фармацевтической композиции.

В другом варианте выполнения настоящего изобретения настоящее изобретение обеспечивает способ лечения субъекта, страдающего от или подверженного металлофермент-связанному нарушению или заболеванию, где субъект идентифицируется как нуждающийся в лечении металлофермент-связанного нарушения или заболевания, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения любой из приведенных в настоящей заявке формул или его фармацевтической композиции, так что указанный субъект лечится от указанного нарушения.

В другом варианте выполнения настоящего изобретения настоящее изобретение обеспечивает способ лечения субъекта, страдающего от или подверженного металлофермент-связанному нарушению или заболеванию, где субъект идентифицируется как нуждающийся в лечении металлофермент-связанного нарушения или заболевания, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения любой из приведенных в настоящей заявке формул или его фармацевтической композиции, так что металлоферментная активность у указанного субъекта модулируется (например, пониженная регуляция, ингибирование). В другом варианте выполнения настоящего изобретения соединения, определенные в настоящей заявке, преимущественно нацелены на раковые клетки по сравнению с нетрансформированными клетками.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1 показывает DVS анализ безводной формы соединения 14 (форма 1).

Фиг. 2 показывает DVS анализ соли бензолсульфоновой кислоты соединения 5.

Фиг. 3 показывает XRPD график безводной формы соединения 14 (форма 1).

На фиг. 4 показана DSC термограмма безводной формы соединения 14 (форма 1).

На фиг. 5 показана TGA термограмма безводной формы соединения 14 (форма 1).

Фиг. 6 показывает XRPD график безводной формы соединения 5 (форма 1).

На фиг. 7 показаны DSC и TGA термограммы безводной формы соединения 5 (форма 1).

Фиг. 8 показывает XRPD график безводной формы соединения 5 (форма 2).

На фиг. 9 показаны DSC термограммы безводной формы соединения 5 (форма 2). Верхняя термограмма получена посредством нагревания при скорости 10°C/мин, нижняя термограмма получена посредством нагревания при скорости 50°C/мин.

На фиг. 10 показана модулированная DSC термограмма безводной формы соединения 5 (форма 2).

Подробное описание изобретения

Определения

Термин "хиральная" относится к молекулам, которые обладают свойством несовпадения при наложении с партнером зеркального отражения, тогда как термин "ахиральная" относится к молекулам, которые обладают свойством совпадения с их зеркальным отражением.

Термин "диастереомеры" относится к стереоизомерам с двумя или более центрами асимметрии, мо-

лекулы которых не являются зеркальным отражением друг друга.

Термин "энантиомера" относится к двум стереоизомерам соединения, которые не являются зеркальным отражением друг друга. Эквимолярная смесь двух энантиомеров называется "рацемической смесью" или "рацематом".

Термин "изомеры" или "стереоизомеры" относится к соединениям, которые имеют идентичный химический состав, но различаются с точки зрения расположения атомов или групп в пространстве.

Термин "пролекарство" включает соединения с составляющими, которые могут подвергаться метаболизму *in vivo*. В общем, пролекарства метаболизируются *in vivo* эстеразами или посредством других механизмов до активных лекарственных средств. Примеры пролекарств и их применения хорошо известны в данной области техники (см., например, Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66:1-19). Пролекарства могут быть получены *in situ* в ходе конечного выделения и очищения соединений или путем отдельной реакции очищенного соединения в его свободной кислотной форме или в форме гидроксила с подходящим эстерифицирующим агентом. Гидроксильные группы могут быть превращены в сложные эфиры путем обработки карбоновой кислотой. Примеры пролекарственных составляющих включают составляющие на основе сложных эфиров замещенных и незамещенных разветвленных или неразветвленных низших алкилов (например, сложные эфиры пропионовой кислоты), низший алкенил-сложные эфиры, ди-низший алкил-амино-низший алкил-сложные эфиры (например, диметиламиноэтиловый сложный эфир), ациламино-низший алкил-сложные эфиры (например, ацетилоксиметиловый сложный эфир), ацилокси-низший алкил-сложные эфиры (например, пивалоилоксиметиловый сложный эфир), ариловые сложные эфиры (фениловый сложный эфир), арил-низший алкил-сложные эфиры (например, бензиловый сложный эфир), замещенный (например, метил, галоген или метокси заместителями) арил и арил-низший алкил-сложные эфиры, амиды, низший алкил-амиды, ди-низший алкил-амиды и гидрокси амиды. Предпочтительными пролекарственными составляющими являются сложные эфиры пропионовой кислоты и ациловые сложные эфиры. Пролекарства, которые превращаются в активные формы через другие механизмы *in vivo*, также включены в настоящее изобретение. В вариантах выполнения настоящего изобретения соединения по настоящему изобретению представляют собой пролекарства любой из формул, приведенных в настоящем документе.

Термин "субъект" относится к животным, таким как млекопитающие, включая, но без ограничения к этому, приматов (например, людей), коров, овец, козлов, лошадей, собак, кошек, кроликов, крыс, мышей и тому подобное. В определенных вариантах выполнения настоящего изобретения субъектом является человек.

Формы единственного числа относятся к "одному или более", при применении в описании настоящего изобретения, включая формулу изобретения. Таким образом, например, ссылка на "образец" включает множество образцов, если из контекста ясным образом не следует иное (например, множество образцов), и так далее.

В описании изобретения и в формуле изобретения слова "содержат," "содержит" и "содержание" применяются в смысле, обозначающем отсутствие исключения, если из контекста не следует иное.

Как применяется в описании настоящего изобретения термин "около", применяемый в отношении значения, означает и охватывает его вариации, в некоторых вариантах выполнения изобретения $\pm 20\%$, в некоторых вариантах выполнения изобретения $\pm 10\%$, в некоторых вариантах выполнения изобретения $\pm 5\%$, в некоторых вариантах выполнения изобретения $\pm 1\%$, в некоторых вариантах выполнения изобретения $\pm 0,5\%$ и в некоторых вариантах выполнения изобретения $\pm 0,1\%$ от конкретного количества, так как такие вариации подходят для осуществления заявленных способов или применения заявленных композиций.

Термин "ингибитор" в описании настоящего изобретения означает молекулу, которая проявляет ингибирующую активность в отношении металлофермента. Термин "ингибировать" при применении в описании настоящего изобретения означает понижение активности металлофермента по сравнению с активностью металлофермента в отсутствие ингибитора. В некоторых вариантах выполнения настоящего изобретения термин "ингибирование" означает понижение активности металлофермента по меньшей мере на около 5%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, 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% или по меньшей мере около 95%. В других вариантах выполнения настоящего изобретения ингибирование означает понижение активности металлофермента на от около 5 до около 25%, от около 25 до около 50%, от около 50 до около 75% или от около 75 до 100%. В некоторых вариантах выполнения настоящего изобретения ингибирование означает понижение активности металлофермента на около 95-100%, например понижение активности фермента на 95, 96, 97, 98, 99 или 100%. Такие понижения могут быть измерены с применением множества методик, которые известны специалистам в данной области техники. Конкретный анализ измерения индивидуальной активности описывается ниже.

Кроме того, соединения по настоящему изобретению включают олефины, имеющие одну из двух геометрий: "Z" относится к геометрии, которая обозначается как "цис" (та же сторона) конфигурация,

тогда как "Е" относится к геометрии, которая обозначается как "транс" (противоположная сторона) конфигурация. В отношении номенклатуры хирального центра применяются термины "d" и "l" конфигурация, как определено согласно рекомендациям ИЮПАК. Термины "диастереомер", "рацемат", "эпимер" и "энантиомер" применяются в описании настоящего изобретения в их обычном контексте для описания стереохимии препаратов.

Как применяется в описании настоящего изобретения термин "алкил" относится к неразветвленной или разветвленной углеводородной группе, содержащей от 1 до 12 атомов углерода. Термин "низший алкил" относится к C1-C6 алкильной цепи. Примеры алкильных групп включают метил, этил, н-пропил, изопропил, трет-бутил и н-пентил. Алкильные группы могут быть при необходимости замещены одним или более заместителями.

Термин "алкенил" относится к ненасыщенной углеводородной цепи, которая может быть неразветвленной цепью или разветвленной цепью, содержащей от 2 до 12 атомов углерода и по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. Алкенильные группы могут быть необязательно замещены одним или более заместителями.

Термин "алкинил" относится к ненасыщенной углеводородной цепи, которая может быть неразветвленной цепью или разветвленной цепью, содержащей от 2 до 12 атомов углерода и по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь. Алкинильные группы могут быть необязательно замещены одним или более заместителями.

sp^2 или sp углероды алкенильной группы и алкинильной группы соответственно могут при необходимости быть точкой присоединения алкенильной или алкинильной групп.

Термин "алкокси" относится к -О-алкильному радикалу.

Как применяется в описании настоящего изобретения, термин "галоген", "гал" или "гало" означает -F, -Cl, -Br или -I.

Термин "галоалкокси" относится к -О-алкильному радикалу, который замещен одним или более гало заместителями. Примеры галоалкокси групп включают трифторметокси и 2,2,2-трифторэтокси.

Термин "циклоалкил" относится к углеводородной 3-8 членной моноциклической или 7-14 членной бициклической кольцевой системе, содержащей по меньшей мере одно насыщенное кольцо или содержащей по меньшей мере одно неароматическое кольцо, где неароматическое кольцо может иметь некоторую степень ненасыщенности. Циклоалкильные группы могут быть необязательно замещены одним или более заместителями. В одном варианте выполнения настоящего изобретения 0, 1, 2, 3 или 4 атома каждого кольца циклоалкильной группы могут быть замещены заместителем. Характерные примеры циклоалкильной группы включают циклопропил, циклопентил, циклогексил, циклобутил, циклогептил, циклопентенил, циклопентадиенил, циклогексенил, циклогексадиенил и тому подобное.

Термин "арил" относится к углеводородной моноциклической, бициклической или трициклической ароматической кольцевой системе. Арильные группы могут быть необязательно замещены одним или более заместителями. В одном варианте выполнения настоящего изобретения 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов каждого кольца арильной группы могут быть замещены заместителем. Примеры арильных групп включают фенил, нафтил, антраценил, фторенил, инденил, азуленил и тому подобное.

Термин "гетероарил" относится к ароматической 5-8 членной моноциклической, 8-12 членной бициклической или 11-14 членной трициклической кольцевой системе, имеющей 1-4 кольцевых гетероатомов в случае моноциклической, 1-6 гетероатомов в случае бициклической или 1-9 гетероатомов в случае трициклической, причем указанные гетероатомы выбираются из O, N или S, а оставшимися кольцевыми атомами являются атомы углерода (с соответствующим количеством атомов водорода, если иное не указано). Гетероарильные группы могут быть необязательно замещены одним или более заместителями. В одном варианте выполнения настоящего изобретения 0, 1, 2, 3 или 4 атома каждого кольца гетероарильной группы могут быть замещены заместителем. Примеры гетероарильных групп включают пиридил, фуранил, тиенил, пирролил, оксазолил, оксадиазолил, имидазолил, тиазолил, изоксазолил, хинолинил, пиразолил, изотиазолил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, триазинил, изохинолинил, индазолил и тому подобное.

Термин "азотсодержащий гетероарил" относится к гетероарильной группе, имеющей 1-4 кольцевых гетероатомов азота в случае моноцикла, 1-6 кольцевых гетероатомов азота в случае бицикла или 1-9 кольцевых гетероатомов азота в случае трицикла.

Термин "гетероциклоалкил" относится к неароматической 3-8 членной моноциклической, 7-12 членной бициклической или 10-14 членной трициклической кольцевой системе, содержащей 1-3 гетероатома в случае моноцикла, 1-6 гетероатомов в случае бицикла или 1-9 гетероатомов в случае трицикла, причем указанные гетероатомы выбираются из O, N, S, B, P или Si, где неароматическая кольцевая система является полностью насыщенной. Гетероциклоалкильные группы могут быть необязательно замещены одним или более заместителями. В одном варианте выполнения настоящего изобретения 0, 1, 2, 3 или 4 атома каждого кольца гетероциклоалкильной группы могут быть замещены заместителем. Примеры гетероциклоалкильных групп включают пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, морфолинил, тиоморфолинил, 1,3-диоксолан, тетрагидрофуранил, тетрагидроотиенил, тириенил и тому подобное.

Термин "алкиламино" относится к аминозаместителю, который далее замещается одним или двумя

алкильными группами. Термин "аминоалкил" относится к алкильному заместителю, который далее замещается одной или более аминогруппами. Термин "гидроксиалкил" или "гидроксиалкил" относится к алкильному заместителю, который далее замещается одной или более гидроксильными группами. Алкильная или арильная часть алкиламино, аминоалкила, меркаптоалкила, гидроксиалкила, меркаптоалкокси, сульфониалкила, сульфониларила, алкилкарбонила и алкилкарбониалкила может быть необязательно замещена одним или более заместителями.

Кислоты и основания, полезные в способах согласно настоящему изобретению, известны в данной области техники. Кислотными катализаторами являются любые известные кислотные соединения, которые могут быть неорганическими (например, соляная, серная, азотная кислоты, трихлорид алюминия) или органическими (например, камфорсульфоновая кислота, *p*-толуолсульфоновая кислота, уксусная кислота, трифлат иттербия) по своей природе. Кислоты полезны либо в каталитическом, либо в стехиометрическом количествах для содействия химическим реакциям. Основаниями являются любые основные химические соединения, которые могут быть неорганическими (например, бикарбонат натрия, гидроксид калия) или органическими (например, триэтиламин, пиридин) по своей природе. Основания полезны либо в каталитическом, либо в стехиометрическом количествах для содействия химическим реакциям.

Алкилирующие агенты представляют собой любой реагент, который способен эффективно алкилировать рассматриваемую функциональную группу (например, атом кислорода спирта, атом азота аминогруппы). Алкилирующие агенты известны в данной области техники, включая приведенные ссылочные источники, и включают алкилгалогениды (например, метил иодид, бензилбромид или хлорид), алкилсульфаты (например, метилсульфат) или другие комбинации алкильная группа-уходящая группа, известные в данной области техники. Уходящими группами являются любые стабильные группы, которые могут быть отделены от молекулы в ходе реакции (например, реакция элиминирования, реакция замещения) и известны в данной области техники, включая приведенные в описании настоящего изобретения ссылочные источники, и включают галогениды (например, I-, Cl-, Br-, F-), гидроксиды, алкокси (например, -OMe, -O-*t*-Bu), ацилокси анионы (например, -OAc, -OC(O)CF₃), сульфонаты (например, мезил, тозил), ацетамиды (например, -NHCO₂Me), карбаматы (например, N(Me)C(O)Ot-Bu), фосфонаты (например, -OP(O)(OEt)₂), воду или спирты (протонсодержащие условия) и тому подобное.

В определенных вариантах выполнения настоящего изобретения заместители при любой группе (как например, алкил, алкенил, алкинил, арил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил, циклоалкил, гетероциклоалкил) могут находиться при любом атоме этой группы, где любая группа, которая может быть замещена (как например, алкил, алкенил, алкинил, арил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил, циклоалкил, гетероциклоалкил), может быть необязательно замещена одним или более заместителями (которые могут быть одинаковыми или различными), причем каждый замещает атом водорода. Примеры подходящих заместителей включают, но без ограничения к этому, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероаралкил, арил, гетероарил, галоген, галоалкил, циано, нитро, алкокси, арилокси, гидроксил, гидроксилалкил, оксо (то есть карбонил), карбоксил, формил, алкилкарбонил, алкилкарбониалкил, алкоксикарбонил, алкилкарбонилокси, арилоксикарбонил, гетероарилокси, гетероарилоксикарбонил, тио, меркапто, меркаптоалкил, арилсульфонил, амина, аминоалкил, диалкиламино, алкилкарбониламино, алкиламинокарбонил, алкоксикарбониламино, алкиламино, ариламино, диариламино, алкилкарбонил или ариламино-замещенный арил; ариалкиламино, аралкиламинокарбонил, амидо, алкиламиносульфонил, ариламиносульфонил, диалкиламиносульфонил, алкилсульфониламино, арилсульфониламино, имино, карбамидо, карбамил, тиоуреидо, тиоцианато, сульфоамидо, сульфониалкил, сульфониларил, меркаптоалкокси, N-гидроксиамидил или N'-арил, N"-гидроксиамидинил.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены способами органического синтеза, известными в данной области техники. Способы оптимизации условий реакции, если необходимо уменьшить конкурирующие побочные продукты, известны в данной области техники. При оптимизации реакции и масштабировании могут предпочтительно применяться оборудование для высокоскоростного параллельного синтеза и микрореакторы, контролируемые компьютером (например, *Design And Optimization in Organic Synthesis*, 2nd Edition, Carlson R, Ed, 2005; Elsevier Science Ltd.; Jahnisch, K et al, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2004 43: 406; и ссылки, приведенные там). Дополнительные реакционные схемы и протоколы могут быть определены специалистами в данной области техники путем применения коммерчески доступного программного обеспечения для поиска структуры по базам данных, например SciFinder® (CAS division of the American Chemical Society) и CrossFire Beilstein® (Elsevier MDL), или путем соответствующего поиска по ключевому слову с применением средства для поиска в интернете, такого как Google®, или баз данных, допускающих поиск по ключевому слову, как, например, база данных текстов патентного ведомства США. Настоящее изобретение включает промежуточные соединения, применяемые при получении соединений приведенных в настоящей заявке формул, а также способы получения таких соединений и промежуточных соединений, включая, без ограничения к этому, специально описанные в приведенных в настоящей заявке примерах.

Соединения согласно настоящему изобретению могут также содержать связи (например, углерод-углеродные связи), где вращение связи ограничено около этой конкретной связи, например ограничение

в результате присутствия кольца или двойной связи. Соответственно все цис/транс и E/Z изомеры определенным образом включены в объем настоящего изобретения. Соединения согласно настоящему изобретению могут также быть представлены во множественных таутомерных формах, в таком случае настоящее изобретение определенным образом охватывает все таутомерные формы соединений, описанных в настоящем изобретении, даже если только одна таутомерная форма может быть представлена. Все такие изомерные формы таких соединений согласно настоящему изобретению определенным образом включены в объем настоящего изобретения. Все кристаллические формы и полиморфы соединений, описанных в описании настоящего изобретения, определенным образом включены в объем настоящего изобретения. Также вариантами выполнения настоящего изобретения являются экстракты и фракции, содержащие соединения по настоящему изобретению. Термин "изомеры", как подразумевается, включает диастереоизомеры, энантиомеры, региоизомеры, структурные изомеры, ротационные изомеры, таутомеры и тому подобное. Для соединений, которые содержат один или более стереогенных центров, например хиральных соединений, способы согласно настоящему изобретению могут выполняться с энантиомерно обогащенным соединением, рацематом или смесью диастереомеров.

Предпочтительные энантиомерно обогащенные соединения имеют энантиомерный избыток 50% или более, более предпочтительно соединение имеет энантиомерный избыток 60, 70, 80, 90, 95, 98 или 99% или более. В предпочтительных вариантах выполнения настоящего изобретения только один энантиомер или диастереомер хирального соединения согласно настоящему изобретению вводится в клетки или субъекту.

Фармацевтические композиции

В одном варианте выполнения настоящего изобретения настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую соединение согласно любой из приведенных в настоящей заявке формул и фармацевтически приемлемый носитель.

В другом варианте выполнения настоящего изобретения настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, дополнительно содержащую дополнительное терапевтическое средство. В другом варианте выполнения настоящего изобретения дополнительным терапевтическим средством является противораковое средство, противогрибковое средство, сердечнососудистое средство, противовоспалительное средство, химиотерапевтическое средство, антиангиогенное средство, цитотоксическое средство, антипролиферативное средство, средство для лечения нарушения обмена веществ, средство для лечения офтальмологических заболеваний, средство для лечения заболеваний центральной нервной системы (ЦНС), средство для лечения урологических заболеваний или средство для лечения желудочно-кишечных заболеваний.

Одним объектом настоящего изобретения является набор, содержащий эффективное количество соединения согласно любой из приведенных в настоящей заявке формул, в стандартной лекарственной форме, вместе с инструкциями по введению соединения субъекту, страдающему от металлофермент-связанного заболевания или нарушения, или подверженного ему, включая рак, солидную опухоль, сердечнососудистое заболевание, воспалительное заболевание, инфекционное заболевание. В других вариантах выполнения настоящего изобретения заболеванием, нарушением или их комбинациями является нарушение обмена веществ, офтальмологическое заболевание, заболевание центральной нервной системы (ЦНС), урологическое заболевание или желудочно-кишечное заболевание.

Термин "фармацевтически приемлемые соли" или "фармацевтически приемлемый носитель" согласно его значению включает соли активных соединений, которые получают с относительно нетоксичными кислотами или основаниями, в зависимости от конкретных заместителей, обнаруживаемых в соединениях, описанных в описании настоящего изобретения. Если соединения согласно настоящему изобретению содержат относительно кислотные функциональные группы, основно-аддитивные соли могут быть получены путем контакте нейтральной формы таких соединений с достаточным количеством желательного основания, либо в чистом виде, либо в подходящем инертном растворителе. Примеры фармацевтически приемлемых солей основного добавления включают соль натрия, калия, кальция, аммония, органическую аминосоль, или соль магния, или подобную соль. Если соединения согласно настоящему изобретению содержат относительно основные функциональные группы, кислотно-аддитивные соли могут быть получены путем контакта нейтральной формы таких соединений с достаточным количеством желательной кислоты, либо в чистом виде, либо в подходящем инертном растворителе. Примеры фармацевтически приемлемых солей кислотного добавления включают соли, полученные из неорганических кислот, таких как соляная кислота, бромисто-водородная кислота, азотная кислота, угольная кислота, моногидрокарбоновая кислота, фосфорная кислота, моногидрофосфорная кислота, дигидрофосфорная кислота, серная кислота, моногидросерная кислота, иодистоводородная кислота или фосфорная кислота, и тому подобное, а также соли, полученные из относительно нетоксичных органических кислот, как, например, уксусная кислота, пропионовая кислота, изомаасляная кислота, малеиновая кислота, малоновая кислота, бензойная кислота, янтарная кислота, пробоковая кислота, фумаровая кислота, молочная кислота, миндальная кислота, фталевая кислота, бензолсульфоновая кислота, п-толилсульфоновая кислота, лимонная кислота, винная кислота, метансульфоновая кислота и тому подобное. Сюда также включены соли аминокислот, такие как аргинат и тому подобное, и соли органических кислот, как, например, глю-

куроновой или галактуроновою кислот, и тому подобное (смотри, например, Berge et al, Journal of Pharmaceutical Science 66:1-19 (1977)). Определенные специфические соединения согласно настоящему изобретению содержат как основную, так и кислотную функциональные группы, что позволяет соединениям превращаться либо в соли основного добавления, либо в соли кислотного добавления. Другие фармацевтически приемлемые носители, известные специалистам в данной области техники, подходят согласно настоящему изобретению.

Нейтральные формы соединений могут регенерироваться контактированием соли с основанием или кислотой и выделением исходного соединения удобным образом. Исходная форма соединения отличается от различных солевых форм определенными физическими свойствами, такими как растворимость в полярных растворителях, но, что касается целей настоящего изобретения, то в остальном соли эквивалентны исходной форме соединений согласно настоящему изобретению.

Помимо солевых форм, настоящее изобретение предоставляет соединения, которые являются пролекарственной формой. Пролекарства активных соединений, описанных в настоящем изобретении, являются неактивными соединениями, которые легко подвергаются химическим превращениям в физиологических условиях с получением активных соединений согласно настоящему изобретению. Кроме того, пролекарства могут подвергаться превращению в активные соединения согласно настоящему изобретению химическими или биохимическими методами *ex vivo*. Например, пролекарства могут подвергаться медленному превращению в активные соединения согласно настоящему изобретению при размещении их в резервуаре трансдермальной заплаты с подходящим ферментом или химическим реагентом.

Определенные соединения согласно настоящему изобретению могут существовать как в несольватированных формах, так и в сольватированных формах, включая гидратные формы. Как правило, сольватированные формы эквивалентны несольватированным формам, и подразумевается, что они включены в объем настоящего изобретения. Определенные соединения согласно настоящему изобретению могут существовать во множестве кристаллических или аморфных форм. В общем, физические формы эквивалентны для областей применения, предусмотренных настоящим изобретением, и подразумевается, что они включены в объем настоящего изобретения.

Настоящее изобретение также обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую эффективное количество соединения согласно настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель. В варианте выполнения настоящего изобретения соединение вводится субъекту с применением фармацевтически приемлемого состава, например, фармацевтически приемлемого состава, который обеспечивает пролонгированную доставку соединения субъекту в течение по меньшей мере 12, 24, 36, 48 ч, одной недели, двух недель, трех недель или четырех недель после введения субъекту фармацевтически приемлемого состава.

Точные уровни доз и временной порядок введения активных ингредиентов в фармацевтических композициях согласно настоящему изобретению может варьироваться таким образом, чтобы получить количество активного ингредиента, которое эффективно для достижения желательного терапевтического ответа для конкретного пациента, композиции и способа введения, без возникновения токсичных эффектов (или неприемлемых токсичных эффектов) в организме пациента.

При применении по меньшей мере одно соединение согласно настоящему изобретению вводится в фармацевтически эффективном количестве субъекту, нуждающемуся в этом, в фармацевтическом носителе, путем внутривенной, внутримышечной, подкожной или интрацеребровентрикулярной инъекции, или путем перорального введения, или путем местного введения. В соответствии с настоящим изобретением соединение согласно настоящему изобретению может вводиться само по себе или в комбинации со вторым отличным терапевтическим средством. Выражение "в комбинации с" означает совместное введение, по существу одновременное введение или последовательное введение. В одном варианте выполнения настоящего изобретения соединение согласно настоящему изобретению вводится пронзительно. Соединение согласно настоящему изобретению может, таким образом, вводиться в течение короткого курса лечения, такого как от около 1 дня до около 1 недели. В другом варианте выполнения настоящего изобретения соединение согласно настоящему изобретению может вводиться в течение более длительного периода лечения для улучшения хронических нарушений, такого как, например, в течение от около одной недели до нескольких месяцев, в зависимости от состояния, которое подлежит лечению.

Термин "фармацевтически эффективное количество", как применяется в описании настоящего изобретения, означает количество соединения согласно изобретению, достаточно высокого для существенной положительной модификации состояния, которое подлежит лечению, но достаточно низкого, чтобы избежать серьезных побочных эффектов (при целесообразном соотношении благоприятный эффект/риск) по результатам тщательной медицинской клинической оценки. Фармацевтически эффективное количество соединения согласно настоящему изобретению будет варьироваться в зависимости от конкретной цели, которая должна быть достигнута, возраста и физического состояния пациента, подлежащего лечению, серьезности излечиваемого заболевания, продолжительности лечения, природы сопутствующей терапии и конкретного применяемого соединения. Например, терапевтически эффективное количество, вводимое ребенку или новорожденному, будет пропорционально уменьшено в соответствии с тщательной медицинской клинической оценки. Эффективным количеством соединения согласно на-

стоящему изобретению будет, таким образом, минимальное количество, которое будет обеспечивать желательный эффект.

Несомненным преимуществом настоящего изобретения при практическом осуществлении является то, что соединение может вводиться обычным образом, например с помощью таких путей введения как внутривенный, внутримышечный, подкожный, пероральный, или интрацеребровентрикулярная инъекция, или путем местного введения, например, в виде кремов или гелей. В зависимости от маршрута пути активные ингредиенты, которые содержат соединение согласно настоящему изобретению, могут требовать покрытия материалом, для защиты соединения от действия ферментов, кислот и других естественных условий, которые могут инактивировать соединение. Для того чтобы ввести соединение согласно изобретению путем введения, отличного от парентерального, соединение может быть покрыто материалом для предотвращения инактивации или вводиться вместе с ним.

Соединение может вводиться парентерально или интраперитонеально. Дисперсии могут также быть получены, например, в глицерине, жидких полиэтиленгликолях и их смесях или в маслах.

Некоторыми примерами веществ, которые могут служить в качестве фармацевтических носителей, являются сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлоза и ее производные, такие как натрий-карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетаты целлюлозы; порошкообразная трагакантовая камедь; солод; желатин; тальк; стеариновые кислоты; стеарат магния; сульфат кальция; растительные масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и какао-масло; полиолы, такие как пропиленгликоль, глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; агар; альгиновые кислоты; апирогенная вода; изотонический солевой раствор; и раствор фосфатного буфера; порошок из сухого молока; а также другие нетоксичные совместимые вещества, применяемые в фармацевтических композициях, такие как витамин С, эстроген и эхинацея, например. Также могут присутствовать смазывающие средства и смазывающие средства, такие как лаурилсульфат натрия, а также окрашивающие агенты, ароматизирующие вещества, лубриканты, эксципиенты, таблетирующие агенты, стабилизаторы, антиоксиданты и консерванты. Солубилизирующие агенты, включая, например, кремофор и бета-циклодекстрины, также могут применяться в фармацевтических композициях согласно настоящему изобретению.

Фармацевтические композиции, содержащие активные соединения согласно раскрываемому объекту изобретения (или их пролекарства) могут быть получены посредством обычных процессов смешивания, растворения, грануляции, растирания в порошок с получением драже, эмульгирования, инкапсуляции, включения или лиофилизации. Композиции могут быть получены обычным образом, с применением одного или более фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей, эксципиентов или вспомогательных веществ, которые способствуют превращению активных соединений в препараты, которые могут применяться фармацевтическим путем.

Фармацевтические композиции согласно раскрываемому объекту изобретения могут иметь форму, подходящую практически для любого пути введения, включая, например, местное введение, окулярное введение, пероральное введение, буккальное введение, системное введение, назальное введение, инъекцию, трансдермальное введение, ректальное введение, вагинальное введение и тому подобное, или форму, подходящую для введения путем ингаляции или вдывания.

Для местного введения активное соединение (активные соединения) или пролекарство(а) могут быть получены в виде растворов, гелей, мазей, кремов, суспензий и тому подобного.

Системные составы включают составы, разработанные для введения путем инъекции, например подкожной, внутривенной, внутримышечной, интратекальной или интраперитонеальной инъекции, а также составы, разработанные для трансдермального, трансмукозального, перорального или пульмонального введения.

Применяемые инъекционные препараты включают стерильные суспензии, растворы или эмульсии активного соединения (активных соединений) в водной или масляной среде. Композиции могут также содержать вспомогательные агенты, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие агенты. Составы для инъекции могут быть представлены в стандартной лекарственной форме (например, в ампулах или в контейнерах, содержащих множество доз) и могут содержать добавленные консерванты.

Альтернативным образом инъекционный состав может быть получен в форме порошка для восстановления подходящей средой, включая, но без ограничения к этому, стерильную апирогенную воду, буфер, раствор декстрозы и тому подобное, перед применением. С этой целью активное соединение (активные соединения) может быть высушено (могут быть высушены) любым известным в данной области техники методом, таким как лиофилизация, и восстановлены перед применением.

Для трансмукозального введения в составе применяются пенетранты, подходящие для барьера, через который необходимо проникнуть. Такие пенетранты известны в данной области техники.

Для перорального введения фармацевтические композиции могут иметь форму, например, лепешек, таблеток или капсул, полученных обычными средствами с фармацевтически приемлемыми эксципиентами, такими как связывающие агенты (например, предварительно желатинизированный крахмал маиса, поливинилпирролидон или гидроксипропилметилцеллюлоза); наполнители (например, лактоза, микро-

кристаллическая целлюлоза или гидрофосфат кальция); смазывающие вещества (например, стеарат магния, тальк или диоксид кремния); дезинтегрирующие средства (например, картофельный крахмал или натрия крахмал гликолят); или смачивающие агенты (например, натрия лаурилсульфат). Таблетки могут быть покрыты способами, известными в данной области техники, например сахарами или энтеросолюбильными покрытиями.

Жидкие препараты для перорального введения могут иметь форму, например, эликсиров, растворов, сиропов или суспензий, или они могут присутствовать в виде сухого продукта для разведения водой или другим подходящим носителем перед применением. Такие жидкие препараты могут быть получены с помощью обычных средств с фармацевтически приемлемыми добавками, такими как суспендирующие агенты (например, сироп сорбита, производные целлюлозы или гидрогенизированные пищевые жиры); эмульгирующие агенты (например, лецитин или акация); неводными средами (например, миндальное масло, масляные сложные эфиры, этиловый спирт или фракционированные растительные масла); консерванты (например, метил или пропил, п-гидроксibenзоаты или сорбиновая кислота). Препараты также могут содержать буферные соли, консерванты, ароматизирующие вещества, окрашивающие и подслащающие агенты при необходимости.

Препараты для перорального введения могут быть подходящим образом получены с обеспечением контролируемого высвобождения активного соединения или пролекарства, как хорошо известно.

Для буккального введения композиции могут иметь форму таблеток или лепешек, полученных обычным образом.

Для ректального и вагинального путей введения активное соединение(ия) могут быть приготовлены в виде растворов (для удерживающих клизм), суппозиторий или мазей, содержащих традиционные основы суппозитория, такие как какао-масло или другие глицериды.

Для назального введения или введения путем ингаляции или вдухания активное соединение (активные соединения) или пролекарство(а) могут, как правило, доставляться в форме аэрозольного спрея из контейнера, находящегося под давлением, или распылителя, с применением подходящего газавытеснителя, как, например, дихлордифторметан, трихлорфторметан, дихлортетрафторэтан, фторуглероды, диоксид углерода, или другого подходящего газа. В случае сжатого аэрозоля единица дозы может быть определена с помощью обеспечения клапана для доставки отмеренного количества. Капсулы и картриджи для применения в ингаляторах или вдухателях (например, капсулы и картриджи, состоящие из желатина) могут быть получены с содержанием порошкообразной смеси соединения и подходящей порошкообразной основы, такой как лактоза или крахмал.

Конкретный пример состава в виде водной суспензии, подходящего для назального введения с применением доступных для приобретения коммерческим путем устройств для распыления в нос, включает следующие ингредиенты: активное соединение или пролекарство (0,5-20 мг/мл); бензалкония хлорид (0,1-0,2 мг/мл); полисорбат 80 (TWEEN® 80; 0,5-5 мг/мл); натрий-карбоксиметилцеллюлозу или микрокристаллическая целлюлозу (1-15 мг/мл); фенилэтанол (1-4 мг/мл); и декстрозу (20-50 мг/мл). Значение pH конечной суспензии может быть доведено до интервала от около 5 до 7, причем pH около 5,5 является типичным.

Для пролонгированной доставки активное(ые) соединение(ия) или пролекарство(а) могут быть получены в виде препарата-депо для введения путем имплантации или внутримышечной инъекции. Активный ингредиент может входить в состав вместе с подходящими полимерными или гидрофобными материалами (например, как эмульсия в приемлемом масле) или ионообменными смолами или в виде труднорастворимых производных, например в виде труднорастворимой соли. Альтернативным образом могут применяться трансдермальные системы доставки, получают в виде трансдермального диска или пластыря, который медленно высвобождает активное(ые) соединение(ия) для подкожной абсорбции. С этой целью могут применяться усилители проникновения для облегчения трансдермального проникновения активного(ых) соединения(ий). Подходящие трансдермальные пластыри описываются, например, в патенте США № 5,407,713; патенте США № 5,352,456; патенте США № 5,332,213; патенте США № 5,336,168; патенте США № 5,290,561; патенте США № 5,254,346; патенте США № 5,164,189; патенте США № 5,163,899; патенте США № 5,088,977; патенте США № 5,087,240; патенте США № 5,008,110; и патенте США № 4,921,475, каждый из которых включен в настоящий документ в полном объеме путем ссылки.

Альтернативным образом для доставки могут применяться другие фармацевтические системы доставки. Липосомы и эмульсии являются хорошо известными примерами носителей для доставки, которые могут применяться для доставки активного(ых) соединения(ий) или пролекарства (пролекарств). Также могут применяться определенные органические растворители, такие как диметилсульфоксид (DMSO).

Если желательно, фармацевтические композиции могут присутствовать в виде набора или раздаточного устройства, которые могут содержать одну или более стандартных лекарственных форм, содержащих активное соединение (активные соединения). Набор может, например, содержать металлическую или пластиковую фольгу, как, например, блистерная упаковка. Набор или блистерная упаковка могут сопровождаться инструкциями по применению.

Активное соединение (активные соединения) или пролекарство(а) согласно раскрываемому объекту

изобретения или их композиции, как правило, будут применяться в количестве, эффективном для достижения желательного результата, например, в количестве, эффективном для лечения или профилактики конкретного заболевания, подлежащего лечению. Соединение(ия) может (могут) вводиться терапевтически для достижения терапевтической пользы или профилактически для достижения профилактической пользы. Под терапевтической пользой понимается ликвидация или уменьшение рассматриваемого нарушения, подлежащего лечению, и/или ликвидация или уменьшение одного или более симптомов, связанных с рассматриваемым нарушением, так что улучшается самочувствие или состояние пациента, несмотря на то, что пациент может все еще страдать от рассматриваемого нарушения. Например, введение соединения пациенту, страдающему от аллергии, обеспечивает терапевтическую пользу, но только если рассматриваемая аллергическая реакция исключается или уменьшается, а также если у пациента наблюдается уменьшение серьезности или продолжительности симптомов, связанных с аллергией, после воздействия аллергена. Другой пример: терапевтическая польза в контексте астмы включает улучшение дыхания после начала приступа астмы или уменьшение частоты или серьезности астматических приступов. Терапевтическая польза также включает прекращение или замедление развития заболевания, независимо от того происходит ли улучшение.

В отношении профилактического введения необходимо отметить, что соединение может вводиться пациенту в случае риска развития одного из ранее описанных заболеваний. Пациент в случае риска развития заболевания может быть пациентом, обладающим характеристиками, приводящими к помещению пациента в обозначенную группу риска, как определено соответствующим профессионалом в области медицины или группой. Пациентом с риском также может быть пациент, которые обычно или регулярно находится в среде, где происходит развитие рассматриваемого заболевания, которое можно лечить путем введения ингибитора металлоферментов согласно настоящему изобретению. Другими словами, пациентом с риском является пациент, который обычно или регулярно подвергается воздействию условий, вызывающих болезнь или расстройство, или может быть подвержен в высокой степени в течение ограниченного периода времени. Альтернативным образом профилактическое введение может применяться, чтобы избежать возникновения у пациентов симптомов, позволяющих диагностировать рассматриваемое заболевание.

Количество вводимого соединения будет зависеть от множества факторов, включая, например, конкретное показание, подлежащее лечению, путь введения, желательно ли достичь профилактики либо лечения, серьезность показания, подлежащего лечению, возраст и вес пациента, биодоступность конкретного активного соединения и тому подобное. Определение эффективной дозы находится в компетенции специалиста в данной области техники.

Эффективные дозы могут быть оценены первоначально на основе анализов *in vitro*. Например, начальная доза для применения на животных может быть получена для достижения концентрации активного соединения в циркулирующей крови или сыворотке, которая равна или больше IC50 конкретного соединения, как измерено в анализе *in vitro*, как, например, *in vitro* грибковая MIC или MFC и других *in vitro* анализах, описанных в разделе "Примеры". Расчет доз для достижения таких концентраций в циркулирующей крови или сыворотке учитывает биодоступность конкретного соединения, что входит в компетенцию специалиста в данной области техники. Для руководства смотрите Fingl & Woodbury, "General Principles," In: Goodman and Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, Chapter 1, pp. 1-46, latest edition, Pergamon Press, и ссылки, приведенные там, которые включены в настоящий документ посредством ссылки.

Первоначальные дозы также могут быть оценены на основании *in vivo* данных, как, например, животные модели. Животные модели, полезные для тестирования эффективности соединений для лечения или профилактики различных заболеваний, описанных выше, хорошо известны в данной области техники.

Количества доз будут, как правило, находится в интервале от около 0,0001, или 0,001, или 0,01 до около 100 мг/кг/день, но могут быть выше или ниже, в зависимости от, среди других факторов, активности соединения, его биодоступности, пути введения и различных факторов, обсуждаемых выше. Количество доз и интервал введения может регулироваться индивидуально для обеспечения уровней в плазме соединения(ий), которые достаточны для поддержания терапевтического или профилактического эффекта. В случаях локального введения или селективного поглощения, как, например, локальное местное введение, эффективная локальная концентрация активного соединения (активных соединений) не может быть связана с концентрацией в плазме. Специалисты в данной области техники смогут оптимизировать эффективные локальные дозы без дополнительных экспериментов.

Соединение (соединения) может (могут) вводиться один раз в день, немного или несколько раз в день или даже множество раз в день, в зависимости от, среди прочего, показания, подлежащего лечению, и предписания лечащего врача.

Предпочтительно соединение(ия) будет (будут) обеспечивать терапевтическую или профилактическую пользу, не вызывая существенной токсичности. Токсичность соединения(ий) может быть определена с применением стандартных фармацевтических методик. Отношение доз между токсическим и терапевтическим (или профилактическим) эффектами представляет собой терапевтический индекс. Предпочтительным (предпочтительными) является (являются) соединение (соединения), которое (которые)

проявляет (проявляют) высокий терапевтический индекс.

Перечисление списка химических групп в любом определении переменной в описании настоящего изобретения включает определения этой переменной как любой одиночной группы или комбинации перечисленных групп. Приведение варианта выполнения изобретения для переменной, указанной в настоящем изобретении, включает этот вариант в виде любого одиночного варианта выполнения или в комбинации с любыми другими вариантами выполнения или их частями. Приведение варианта выполнения изобретения в настоящей заявке включает этот вариант в виде любого одиночного варианта выполнения или в комбинации с любыми другими вариантами выполнения или их частями.

Другим объектом настоящего изобретения является применение соединения, как описано в настоящей заявке (например, любой из приведенных в настоящей заявке формул) для получения лекарственного средства для применения для лечения металлофермент-связанного нарушения или заболевания. Другим объектом настоящего изобретения является применение соединения, как описано в настоящей заявке (например, любой из приведенных в настоящей заявке формул) для применения для лечения металлофермент-связанного нарушения или заболевания. Другим объектом настоящего изобретения является применение соединения, как описано в настоящей заявке (например, любой из приведенных в настоящей заявке формул) для получения сельскохозяйственной композиции для применения для лечения или профилактики металлофермент-связанного нарушения или заболевания в случае сельскохозяйственных или аграрных посевов.

Сельскохозяйственные применения

Соединения и композиции согласно настоящему изобретению могут применяться в способах модуляции активности металлофермента в микроорганизме на растении, содержащих контакт соединения по настоящему изобретению с растением (например, семенами, саженцем, травой, водорослями, зерном). Соединения и композиции согласно настоящему изобретению могут применяться для лечения растения, поля или другой сельскохозяйственной области (как например, гербициды, пестициды, регуляторы роста и т.д.) путем введения соединения или композиции (например, контакта, нанесения, распыления, пульверизации, напыления и т.д.) субъекту растение, поле или другая сельскохозяйственная область. Введение может осуществляться либо до, либо после выхода на поверхность. Введение может осуществляться либо в режиме лечения, либо в режиме профилактики.

Примеры

Настоящее изобретение далее проиллюстрировано с помощью конкретных примеров, которые не являются ограничивающими.

Общие экспериментальные методики

Порошковая дифракционная рентгенограмма была получена на дифрактометре Bruker AXS C2 GADDS с использованием излучения Cu K α (40 кВ, 40 мА), автоматизированного стола XYZ, лазерного видеомикроскопа для позиционирования с автоматической выборкой и двухмерного зонда HiStar. Рентгеновская оптика состоит из одного многослойного зеркала Gobel, соединенного с коллиматором с точечной апертурой 0,3 мм. Ежедневная проверка эффективности выполняется с использованием сертифицированного стандарта NIST 1976 Corundum (плоская пластина). Расхождение пучка, т.е. эффективный размер луча рентгеновского излучения на образце, составляло около 4 мм. Режим непрерывного сканирования Θ - Θ использовался с расстоянием между образцом и детектором 20 см, что дает эффективный 2 Θ -диапазон от 3,2 до 29,7°. Обычно образец подвергается воздействию рентгеновского луча в течение 120 с. Программное обеспечение, используемое для сбора данных, было GADDS для XP/2000 4.1.43, и данные были проанализированы и представлены с использованием Diffrac Plus EVA v13.0.0.2 или v15.0.0.0. Образцы, получаемые в условиях окружающей среды, готовили в виде плоских пластинчатых образцов с использованием порошка, полученного без измельчения. Приблизительно 1-2 мг образца слегка прижимали к стеклянному слайду для получения плоской поверхности. Образцы, получаемые в условиях, отличных от окружающей среды, были установлены на кремниевой пластине с теплопроводящим соединением. Затем образец нагревали до соответствующей температуры при 30°C/мин и затем выдерживали изотермически в течение 1 мин до начала сбора данных.

Порошковую дифракционную рентгенограмму также получали на дифрактометре Bruker D8 с использованием излучения Cu K α (40 кВ, 40 мА), 0-20 гониометра и расхождения V4 и приемных щелей, монохроматора Ge и детектора Lynxeye. Прибор проверяется на производительность с использованием сертифицированного стандарта Corundum (NIST 1976). Программное обеспечение, используемое для сбора данных, было Diffrac Plus XRD Commander v2.6.1, и данные были проанализированы и представлены с использованием Diffrac Plus EVA v13.0.0.2 или v15.0.0.0. Образцы тестировали в условиях окружающей среды в виде плоских пластинчатых образцов с использованием порошка, как получено. Образец осторожно упаковывали в полость на полированную кремниевую пластину с нулевым фоном (510). Во время анализа образец поворачивался в своей плоскости.

Детали сбора данных:

угловой диапазон: от 2 до 42°2 Θ ;

размер шага: 0,05°2 Θ ;

время сбора: 0,5 с/шаг.

Данные DSC также были собраны на TA Instruments Q2000, оснащенном 50-позиционным автоматическим саплером. Инструмент был откалиброван для теплоемкости с использованием сапфира и для энергии и температуры с использованием сертифицированного индия. Обычно 1-3 мг каждого образца в алюминиевой емкости с точечными отверстиями нагревали при 10°C/мин от 25 до 220°C. По образцу поддерживали продувку азотом со скоростью 50 мл/мин. DSC с модулированной температурой проводили с применением основной скорости нагревания 2°C/мин, и параметрами модуляции температуры $\pm 0,636^\circ\text{C}$ (амплитуда) каждые 60 с (период). Программное обеспечение для управления прибором было Advantage для Q Series v2.8.0.394 и Thermal Advantage v5.5.3, и данные анализировали с применением Universal Analysis v4.5A.

Данные DSC также были собраны на TA Instruments Discovery DSC, оснащенном 50-позиционным автоматическим саплером. Инструмент был откалиброван для теплоемкости с использованием сапфира и для энергии и температуры с использованием сертифицированного индия. Обычно 0,5-3 мг каждого образца в алюминиевой емкости с точечными отверстиями нагревали при 10°C/мин от 25 до 300°C. По образцу поддерживали продувку азотом со скоростью 50 мл/мин. Программным обеспечением для управления прибором и анализа данных было TRIOS v3.2.0.3877.

Спектры ЯМР получали на приборе Bruker 400 МГц, оснащенном автосемплером и управляемом консолью DRX400. Автоматизированные эксперименты были осуществлены с использованием ICON-NMR v4.0.7, работающим с Topspin v1.3, с использованием стандартных нагрузочных экспериментов Bruker. Для нестандартной спектроскопии данные были получены с использованием только Topspin. Образцы готовили в DMSO-d₆, если не указано иное. Анализ в автономном режиме проводился с использованием ACD Spectrus Processor 2012.

Данные Фурье-преобразования - инфракрасного (FTIR) были собраны на Perkin-Elmer Spectrum One с нарушенным полным внутренним отражением (ATR). Данные собирались и анализировались с использованием программного обеспечения Spectrum v10.0.1.

Данные термогравиметрического анализа (TGA) были собраны на TA Instruments Discovery TGA, оснащенном 25-позиционным автоматическим саплером. Прибор калибровался по температуре с использованием сертифицированного алюминия и никеля. Обычно 3-10 мг каждого образца загружали на предварительно взвешенный алюминиевый тигель и нагревали при 10°C/мин от температуры окружающей среды до 350°C. По образцу поддерживали продувку азотом со скоростью 25 мл/мин. Программным обеспечением для управления прибором и анализа данных было TRIOS v3.2.0.3877.

Данные сканирующей электронной микроскопии (SEM) собирали на Phenom Pro Scanning Electron Microscope. Небольшое количество образца наносили на алюминиевый модуль с применением токопроводящей двухсторонней самоклеющейся ленты. Тонкий слой золота наносили с применением устройства для ионного напыления (20 мА, 120 с).

Анализ чистоты проводили на системе Agilent HP1100 серии ВЭЖХ, оборудованной детектором на диодной матрице, с применением программного обеспечения ChemStation vB.04.03, применяя способ, подробно изложенный далее:

Параметр	Значение		
Получение образца	0.3-0.5 мг/мл ацетонитрил вода 1:1		
Колонка	Supelco Ascentis Express C18, 100 x 4.6 мм 2.7 мкм		
Температура колонки (°C)	25		
Впрыск (мкл)	5		
Длина волны/ширина полосы (нм)	255, 90		
Скорость потока (мл/мин)	2		
Фаза А	0.1% TFA в воде		
Фаза В	0.085% TFA в ацетонитриле		
Таблица времени	Время (мин)	% Фаза А	% Фаза В
	0	95	5
	6	5	95
	6.2	95	5
	8	95	5

Изотермы гравиметрическое исследование адсорбции пара (GVS) были получены с использованием анализатора поглощения влаги SMS DVS, управляемого программным обеспечением DVS Intrinsic Control v1.0.1.2 (или v 1.0.1.3). Температура образца поддерживалась при 25°C с помощью приборов. Влажность контролировали смешиванием потоков сухого и влажного азота с общим расходом 200 мл/мин. Относительную влажность измеряли с помощью калиброванного зонда Rotronic (динамический диапазон 1,0-100%RH), расположенного вблизи образца. Изменение массы (массовая релаксация) образца в зависимости от % RH постоянно контролировалось микробалансом (точность $\pm 0,005$ мг). Обычно 5-20 мг образца помещали в сетчатую корзину из нержавеющей стали с в условиях окружающей среды. Образец загружался и выгружался при 40%RH и 25°C (типичные комнатные условия). Изотерма поглощения влаги выполнялась, как описано ниже (2 сканирования, дающие 1 полный цикл). Стандартная изотерма про-

водилась при 25°C с интервалами 10% RH в диапазоне 0-90 %RH. Анализ данных проводился в Microsoft Excel с использованием DVS Analysis Suite v6.2 (или 6.1 или 6.0).

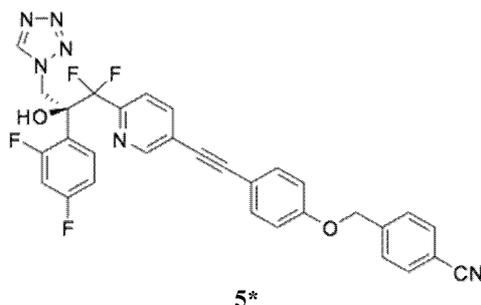
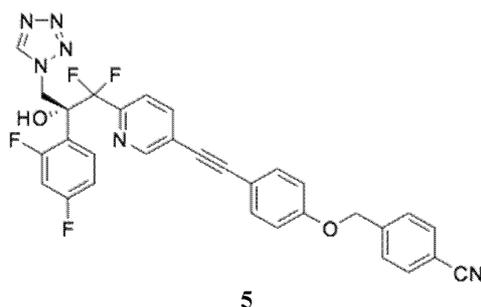
Параметры способа для SMS DVS Intrinsic Experiments

Параметры	Значения
Адсорбция - скан 1	40 - 90
Десорбция /Адсорбция - скан 2	90 - 0, 0 - 40
Интервалы (%RH)	10
Число сканов	4
Скорость потока (мл/мин)	200
Температура (°C)	25
Стабильность (°C/мин)	0.2
Время сорбции (часы)	6 часовая перерыв

Образец восстановили после завершения изотермы и повторно проанализировали с помощью XRPD.

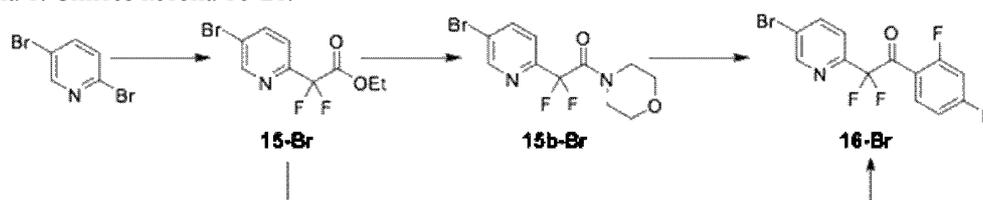
Определения переменных в структурах в схемах, приведенных здесь, соответствуют переменным в соответствующих положениях в формулах, приведенных в описании настоящего изобретения.

Синтез 5 или 5*.



Раскрывается способ получения энантиоочистого соединения 5 или 5*. Синтез 5 или 5* может осуществляться, применяя примеры синтеза, которые показаны далее (схемы 1-4). Получение предшественника кетона 16-Br осуществляется, начиная с реакции 2,5-дибром-пиридина с этил-2-бромдифторацетатом с получением сложного эфира 15-Br. Этот сложный эфир вступает в реакцию с морфолином с получением морфолинамида 15b-Br, с последующим арилированием с получением кетона 16-Br. Альтернативно кетон 16-Br может быть получен непосредственно из сложного эфира 15-Br, как показано на схеме 1.

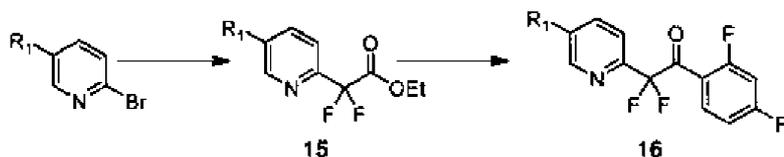
Схема 1. Синтез кетона 16-Br.



Кетон 16 может быть получен аналогичным образом, как описано в схеме 1, исходя из соответ-

вующих замещенных 2-бром-пиридинов, которые могут быть получены согласно синтетическим трансформациям, известным в данной области техники и раскрытым в ссылочных источниках, приведенных в настоящей заявке (схема 2).

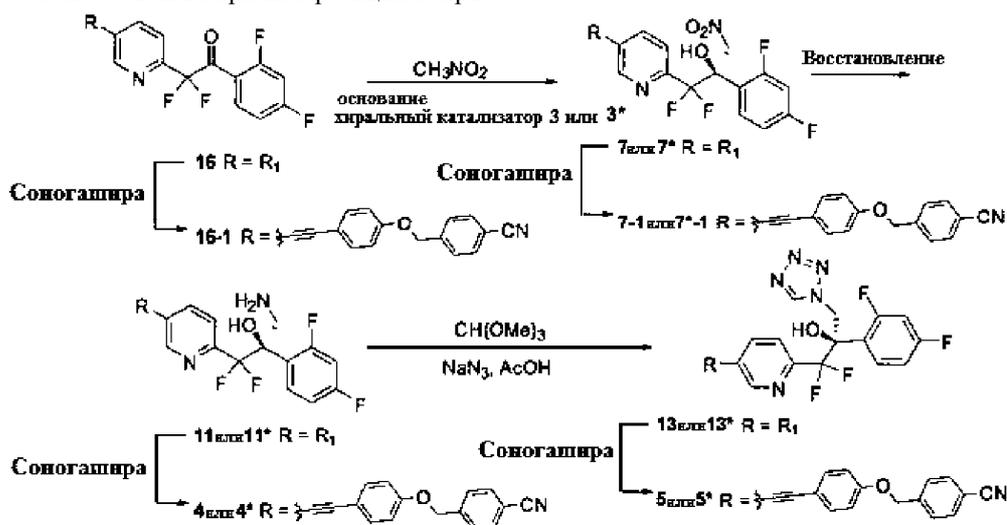
Схема 2. Синтез кетона 16.



R_1 = гало-, $-O(C=O)-$ алкил, $-O(C=O)-$ замещенный алкил, $-O(C=O)-$ арил, $-O(C=O)-$ замещенный арил, $-O(C=O)-O-$ алкил, $-O(C=O)-O-$ замещенный алкил, $-O(C=O)-O-$ арил, $-O(C=O)-O-$ замещенный арил, $-O(SO_2)-$ алкил, $-O(SO_2)-$ замещенный алкил, $-O(SO_2)-$ арил, или $-O(SO_2)-$ замещенный арил

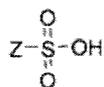
Кетон 16 может применяться для получения 13 (или 13*, энантиомера 13 или их смесей) или 5 (или 5*, энантиомера 5 или их смесей) посредством следующего трехстадийного способа (схема 3). В присутствии хирального катализатора/реагента (например, соединения формулы 3 или 3*) обработанный основанием нитрометан добавляют к 16 или 16-1 с получением 7 (или 7*, энантиомера 7 или их смесей) или 7-1 (или 7*-1, энантиомера 7-1 или их смесей) соответственно. Восстановление 7 (или 7*, энантиомера 7 или их смесей) или 7-1 (или 7*-1, энантиомера 7-1 или их смесей) (например, гидрогенирование) дает 11 (или 11*, энантиомер 11 или их смеси) или 4 (или 4*, энантиомер 4 или их смеси). Циклизация 11 (или 11*, энантиомера 11 или их смесей) или 4 (или 4*, энантиомера 4 или их смесей) посредством обработки азидом натрия/триметилортоформиаом обеспечивает тетразолы 13 (или 13*, энантиомер 13 или их смеси) или 5 (или 5*, энантиомер 5 или их смеси). Реакция сочетания Соногаширы соединения 13 или 13* (например, 13 или 13*, где $R = Br$; также обозначаются как 13-Br или 13*-Br) с 4-трифторэтоксифенилбороновой кислотой дает 5 (или 5*, энантиомер 5 или их смеси).

Схема 3. Асимметричная реакция Генри.



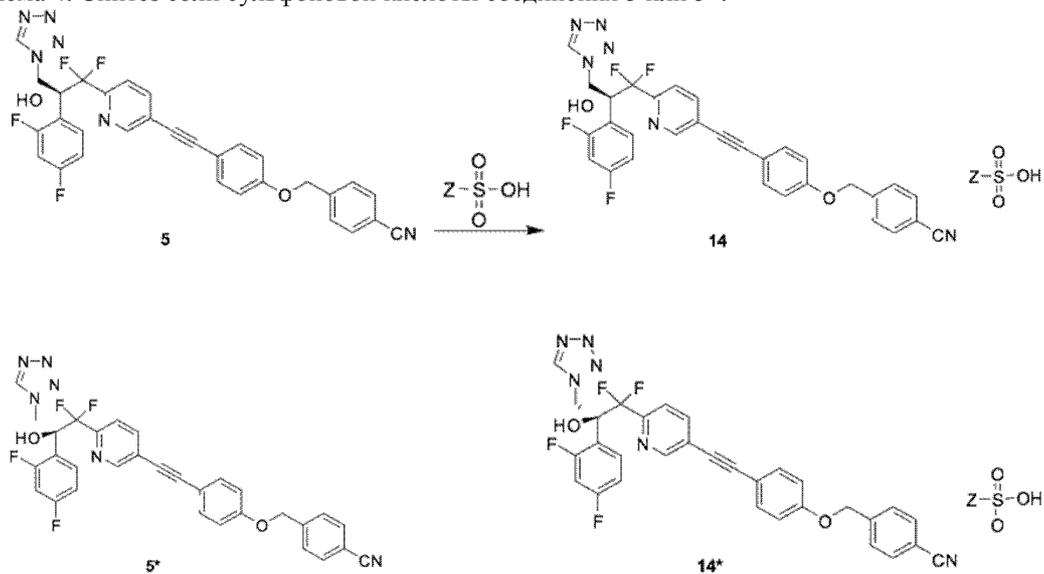
R_1 = гало-, $-O(C=O)-$ алкил, $-O(C=O)-$ замещенный алкил, $-O(C=O)-$ арил, $-O(C=O)-$ замещенный арил, $-O(C=O)-O-$ алкил, $-O(C=O)-O-$ замещенный алкил, $-O(C=O)-O-$ арил, $-O(C=O)-O-$ замещенный арил, $-O(SO_2)-$ алкил, $-O(SO_2)-$ замещенный алкил, $-O(SO_2)-$ арил, или $-O(SO_2)-$ замещенный арил.

Соединение 5 (или 5*, энантиомер 5, или их смеси), полученное любым из способов, представленных в настоящей заявке, может быть превращено в соль сульфоновой кислоты формулы 14 (или 14*, энантиомер 14, или их смеси), как показано на схеме 4. Это может быть осуществлено путем а) объединения соединения 5 (или 5*, энантиомера 5 или их смесей), растворителя для кристаллизации или смеси растворителей для кристаллизации (например, EtOAc, изо-PrOAc, EtOH, MeOH или ацетонитрила или их комбинаций), и сульфоновой кислоты



(например $Z = Ph$, p -толил, Me, или Et), б) разбавления смеси подходящим соразтворителем для кристаллизации или смесью соразтворителей для кристаллизации (например, пентан, метиловый-третбутиловый простой эфир, гексан, гептан или толуол или их комбинации), в) фильтрации смеси с получением соли сульфоновой кислоты формулы 14 (или 14*, энантиомера 14 или их смеси).

Схема 4. Синтез соли сульфоновой кислоты соединения 5 или 5*.



Аббревиатуры:

A%	процент площади
AcOH	уксусная кислота
ACN	ацетонитрил
Amt	количество
API	активный фармацевтический ингредиент
Aq	водный
безилат, Bs	бензолсульфоновая кислота
DEA	диэтиламин
DMF	N,N-диметилформамид

DMSO	диметилсульфоксид
экв, эквив	эквивалент
Et ₃ N	триэтиламин
EtOH	этанол
FID	пламенно-ионизационный детектор
GC	газовая хроматография
HPLC	высоко эффективная жидкостная хроматография
ID	индентификация
IPA	изопропанол
iPrMgCl	изопропилмагния хлорид
K-OtBu	калия <i>трет</i> -бутоксид
L-DTTA	ди-О-п-толуолил-L-винная кислота
M	моль/литр
MeOH	метанол
Min	минуты
Моль	моли
MTBE	<i>трет</i> -бутилметилловый простой эфир
MW	молекулярная масса
NA	не применимо
Na ₂ EDTA-2H ₂ O	дигидрат динатриевой этилендиаминтетрауксусной кислот соли
ND	не обнаружено
NMR	ядерная магнитно-резонансная спектроскопия
ppm	частей на миллион
THF	тетрагидрофуран
TLC	тонкослойная хроматография
TMS	триметилсилил
TMSI	триметилсульфоксония иодид
тозилат, Ts	<i>n</i> -толуолсульфонат
Wt	масса
XRD	рентгеновская порошковая дифрактометрия

Применяли следующие аналитические методики: ЯМР.

Спектры ЯМР были получены на приборе Bruker Avance III FT-NMR, работающем на частоте 400 МГц для ¹H ЯМР. Спектры относились к TMS при 0,00 ppm.

Текущие GC анализы:

колонка: DB-624, 30 м×0,25 мм, 1,4 мкм;

газ-носитель: водород;

скорость потока: 20 пси;

давление на входе: 20 пси;

коэффициент деления потока: 50:1;

температура впрыска: 250°C;

объем впрыска: 1 мкл;

программа печи: 60°C (3 мин поддержания), 40°C/мин до 240°C, 23 мин поддержания при 240°C;

детектор: FID, 280°C.

Текущие HPLC анализы:

колонка: XBridge BEH C18, 2,1×50 мм, 2,5 мкм;

подвижная фаза: A=0,1% TFA/H₂O, B=0,1% TFA/ACN;

автоотбор образца: 1:1 ACN/H₂O;

скорость потока: 0,8 мл/мин;

температура: 50°C

детектор: УФ 218 нм.

Параметры насоса:

Стадия	Время сегмента	А	В	Кривая
0	0.5	90.0	10.0	0
1	0.5	90.0	10.0	0
2	6.0	10.0	90.0	1
3	1.1	10.0	90.0	0
4	4.0	90.0	10.0	0

ВЭЖХ метод, применяемый при оценке ВЭЖХ чистоты соединений 5 и 5*; и 14 и 14*.

Колонка: Waters Sunfire C18, 3,5 мкм, 4,6×150 мм.

Подвижная фаза: A=0,05% H₃PO₄ в воде, B=0,05% H₃PO₄ в ACN; C=NA; D = 0,05% H₃PO₄ в метаноле.

Разбавитель: ACN.

Автоотбор образца: 1:1 ACN/H₂O.

Скорость потока: 1,0 мл/мин.

Температура: 30°C.

Детектор: УФ 225 нм (ссылочная=380 нм).

Параметры насоса:

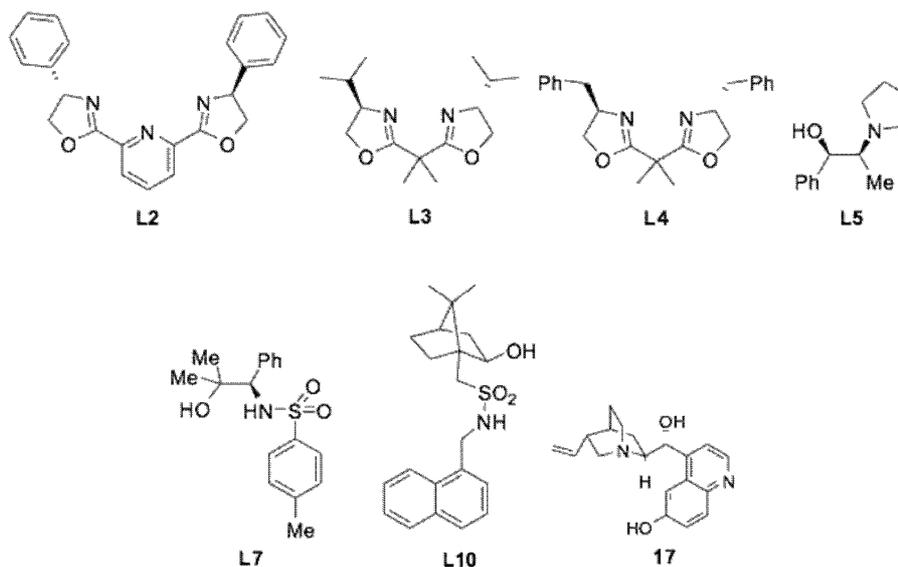
Стадия	Время сегмента	А	В	Д	Кривая
0	0.5	80.0	10.0	10.0	0
1	3.0	80.0	10.0	10.0	0
2	20.0	0.0	80.0	20.0	1
3	5.0	0.0	80.0	20.0	0
4	7.0	80.0	10.0	10.0	0

Разработка способа - выбор катализатора

В таблице (табл. 1) приведены экспериментальные условия, % превращения и энантиомерное соотношение асимметричной реакции Генри для превращения 16-Вг в 1-Вг и 1*-Вг с использованием различных хиральных каталитических систем.

Таблица 1

Пункт	Лиганд	Cu(II)	CH ₃ NO ₂	основа- ние	раствори- тель	Темп./ время	% прев.	э.с. 1-Br:1*- Br
1	–	–	5 экв	K ₂ CO ₃ (1.0 экв)	–	RT, 2ч	92%	50:50
2	–	–	10 экв	Et ₃ N (0.09 экв)	EtOH	RT, 45 ч	–	50:50
3	17 (0.05 экв)	–	10 экв	–	THF	RT, 23.5 ч	>95%	90:10
4	L2 (0.1 экв)	Cu(OTf) ₂ (0.1 экв)	10 экв	Et ₃ N (0.09 экв)	EtOH	RT, 70 ч	11.8%	52:48
5	L3 (0.1 экв)	Cu(OTf) ₂ (0.1 экв)	10 экв	Et ₃ N (0.09 экв)	EtOH	RT, 70 ч	< 1%	50:50
6	L4 (0.1 экв)	Cu(OTf) ₂ (0.1 экв)	10 экв	Et ₃ N (0.09 экв)	EtOH	RT, 16 ч	24%	52:48
7	L5 (0.1 экв)	Cu(OTf) ₂ (0.1 экв)	10 экв	Et ₃ N (0.09 экв)	EtOH	RT, 70 ч	11.6%	50:50
8	L7 (0.1 экв)	Cu(OTf) ₂ (0.1 экв)	10 экв	Et ₃ N (0.09 экв)	EtOH	RT, 16 ч	Без прев.	–
9	L10 (0.1 экв)	Cu(OTf) ₂ (0.1 экв)	10 экв	Et ₃ N (0.09 экв)	EtOH	RT, 16ч	Без прев.	–
10	–	–	10 экв	Et ₃ N (0.09 экв)	THF	RT, 18ч	10.2%	50:50
11	–	Cu(OTf) ₂ (0.1 экв)	10 экв	Et ₃ N (0.09 экв)	THF	RT, 18 ч	Без прев.	50:50
12	L2 (0.1 экв)	Cu(OTf) ₂ (0.1 экв)	10 экв	Et ₃ N (0.09 экв)	THF	RT, 24ч:	4.7%	51:49
13	L3 (0.1 экв)	Cu(OTf) ₂ (0.1 экв)	10 экв	Et ₃ N (0.09 экв)	THF	RT, 24ч	3.4%	50:50
14	L4 (0.1 экв)	Cu(OTf) ₂ (0.1 экв)	10 экв	Et ₃ N (0.09 экв)	THF	RT, 24ч	48.7%	50:50
15	L5 (0.1 экв)	Cu(OTf) ₂ (0.1 экв)	10 экв	Et ₃ N (0.09 экв)	THF	RT, 24ч	11.6%	50:50

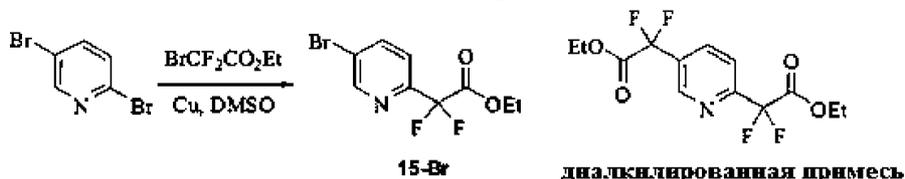


Асимметричные реакции Генри, в которых применяются хиральные лиганды L2, L3, L4, L5, L7 и L10, приводят к низкому превращению в продукт и не демонстрируют стереоселективность. Напротив,

асимметричная реакция Генри, в которой применяется хиральный лиганд 17, приводит к полному превращению и высокой энантиоселективности (смотрите, п.3 в табл. 1) Нежелая связываться конкретной теорией полагают, что бициклическая природа и высокая основность хиральных лигандов формулы 3 или 3* (например, хиральный лиганд 17) могут объяснить повышенное превращение и энантиоселективность по сравнению с моноциклической или менее основной природой хиральных лигандов L2, L3, L4, L5, L7, и L10

Пример 1.

Получение этил 2-(5-бромпиридин-2-ил)-2,2-дифторацетата (15-Br).



В чистой многорыловой круглодонной колбе порошок меди (274,7 г, 2,05 экв.) суспендировали в диметилсульфоксиде (3,5 л, 7 об.) при 20-35°C. Этилбромдифторацетат (449 г, 1,05 экв.) медленно добавили к реакционной смеси при 20-25°C и перемешивали в течение 1-2 ч. 2,5-Дибромпиридин (500 г, 1 экв.) добавили к реакционной смеси и температуру увеличили до 35-40°C. Реакционную смесь поддерживали при этой температуре в течение 18-24 ч и развитие реакции контролировали с помощью GC.

После завершения реакции этилацетат (7 л, 14 об.) добавили к реакционной смеси и перемешивание продолжали в течение 60-90 мин при 20-35°C. Реакционную смесь отфильтровали через слой целита (100 г; 0,2-кратный мас./мас. целит и 1 л; 2 об. этилацетата). Реактор промыли этилацетатом (6 л, 12 об.) и промывки отфильтровали через слой целита. Слой целита наконец промыли этилацетатом (1 л, 2 об.) и отфильтрованные маточные жидкости объединили. Объединенный раствор этилацетата охладили до 8-10°C, промыли буферным раствором (5 л, 10 об.) при температуре ниже 15°C (необходимо отметить: добавление буферного раствора является экзотермическим по своей природе. Контролируемое добавление буферного раствора необходимо для поддержания температуры реакционной смеси ниже 15°C). Слой этилацетата снова промыли буферным раствором до тех пор (7,5 л; 3×5 об.), пока водный слой не стал бесцветным. Органический слой промыли с помощью 1:1 10% мас./мас. водного раствора хлорида натрия и буферного раствора (2,5л; 5 об.). Органический слой перенесли в сухой реактор и этилацетат отогнали при пониженном давлении с получением неочищенного 15-Br.

Неочищенный 15-Br очистили с помощью фракционной дистилляции при высоком вакууме и дистиллированные фракции, имеющие чистоту 15-Br более 93% (с диалкилированными не более 2% и исходным веществом менее 0,5%) объединили с получением 15-Br.

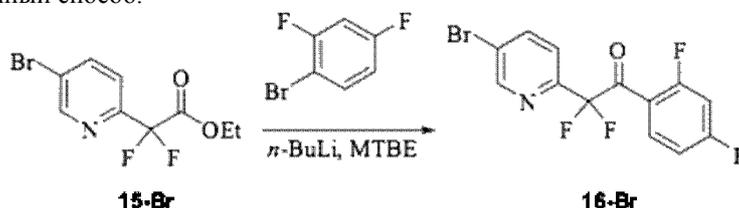
Выход после дистилляции: 47,7% с >93% чистотой по GC (жидкость бледно-желтого цвета). Другой выход 10% был получен посредством повторной дистилляции фракций примеси с получением общего выхода ~55-60%.

¹H ЯМР: δ значения в отношении TMS (DMSO-d₆; 400 МГц): 8.85 (1H, d, 1,6 Гц), 8.34 (1H, dd, J= 2.0 Гц, 6.8 Гц), 7.83 (1H, d, J= 6.8 Гц), 4.33 (2H, q, J= 6.0 Гц), 1.22 (3H, t, J= 6.0 Гц). ¹³C ЯМР: 162.22 (t, -C=O), 150.40 (Ar-C-), 149.35 (t, Ar-C), 140.52 (Ar-C), 123.01 (Ar-C), 122.07 (Ar-C), 111.80 (t, -CF₂), 63.23 (-OCH₂-), 13.45 (-CH₂CH₃).

Пример 2.

Получение 2-(5-бромпиридин-2-ил)-1-(2,4-дифторфенил)-2,2-дифторэтанона (16-Br).

А. Одностадийный способ.



1-бром-2,4-дифторбензол (268.7 г; 1,3 экв.) растворили в метил-трет-бутиловом простом эфире (MTBE, 3,78 л, 12,6 об.) при 20-35°C, и реакционную смесь охладили до от -70 до -65°C, применяя баню ацетон/сухой лед. n-Бутиллитий (689 мл, 1,3 экв; 2,5 М) затем добавили к реакционной смеси, поддерживая температуру реакции менее -65°C (необходимо отметить: контролируемое добавление n-бутиллития к реакционной смеси необходимо для поддержания температуры реакционной смеси ниже - 65°C). После поддержания реакционной смеси при этой температуре в течение 30-45 мин 15- Br (300 г, 1 экв.), растворенный в MTBE (900 мл, 3 об.), добавили к реакционной смеси при температуре ниже - 65°C. Реакционную смесь продолжали перемешивать при этой температуре в течение 60-90 мин и развитие реакции контролировали с помощью GC.

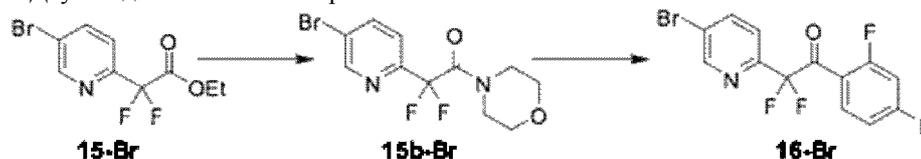
Реакцию погасили посредством медленного добавления 20% мас./мас. раствора хлорида аммония

(750 мл, 2,5 об.) при температуре ниже -65°C . Реакционную смесь постепенно нагрели до $20-35^{\circ}\text{C}$ и добавили дополнительное количество 20 мас./мас. раствора хлорида аммония (750 мл, 2,5 об.). Водный слой отделили, органический слой промыли с помощью 10% мас./мас. раствора бикарбоната натрия (600 мл, 2 об.) и затем промыли с помощью 5% хлорида натрия (600 мл, 2 об.). Органический слой высушили над сульфатом натрия (60 г; 0,2-кратный мас./мас.), отфильтровали и сульфат натрия промыли с помощью МТВЕ (300 мл, 1 об.). Органический слой вместе с промывками отогнали при менее 45°C при пониженном давлении, пока растворитель не перестал поступать в сосуд-приемник. Температуру дистилляции увеличили до $55-60^{\circ}\text{C}$, поддерживали при высоком вакууме в течение 3-4 ч и охладили до $20-35^{\circ}\text{C}$ с получением 275 г (73,6% выход, 72,71% чистота по ВЭЖХ) соединения 16-Br в виде жидкости бледно-желтого цвета.

^1H ЯМР: δ значения в отношении TMS ($\text{DMSO}-d_6$; 400 МГц): 8.63 (1H, d, 1.6 Гц, Ar-H), 8.07-8.01 (2H, m, 2 \times Ar-H), 7.72 (1H, d, $J = 6.8$ Гц, Ar-H), 7.07-6.82 (1H, m, Ar-H), 6.81-6.80 (1H, m, Ar-H).

^{13}C ЯМР: 185.60 (t, $-\text{C}=\text{O}$), 166.42 (dd, Ar-C-), 162.24 (dd, Ar-C), 150.80 (Ar-C), 150.35 (Ar-C), 140.02 (Ar-C), 133.82 (Ar-C), 123.06 (Ar-C), 1122.33 (Ar-C), 118.44 (Ar-C), 114.07 ($-\text{CF}_2-$), 122.07 (Ar-C), 105.09 (Ar-C).

В. Двухстадийный способ через 15b-Br.



15-Br (147,0 г) растворили в *n*-гептане (1,21 л) и перенесли в реактор объемом 5 л, оборудованный вернеприводной мешалкой, термоэлементом, конденсатором и капельной воронкой. Добавили морфолин (202 мл). Раствор нагрели до 60°C и перемешивали всю ночь. Реакцию завершили анализом ВЭЖХ (0,2% 15-Br; 94,7% 15b-Br). Реакцию охладили до комнатной температуры и добавили 1,21 л МТВЕ. Раствор охладили до $\sim 4^{\circ}\text{C}$ и погасили посредством медленного добавления 30% лимонной кислоты (563 мл) при поддержании внутренней температуры $<15^{\circ}\text{C}$. После перемешивания в течение 1 ч слоям позволили отстояться и разделили (вод. pH=5). Органический слой промыли с помощью 30% лимонной кислоты (322 мл) и 9% NaHCO_3 (322 мл, вод. pH 7+ после разделения). Органический слой концентрировали на роторном испарителе (заметка 1) до 454 г (некоторое осаждение началось сразу и увеличивалось в ходе концентрирования). После перемешивания при комнатной температуре суспензию отфильтровали и продукт на фильтре промыли с помощью *n*-гептана (200 мл). Твердое вещество высушили в вакуумной печи при комнатной температуре с получением 129,2 г (77%) плотного порошка. Чистота по результатам анализа ВЭЖХ составила 96,5%.

В колбу объемом 1 л, оборудованную верхнеприводной мешалкой, термоэлементом, конденсатором и капельной воронкой, добавили магниевую стружку (14,65 г), THF (580 мл) и 1-бром-2,4-дифторбензол (30,2 г, 0,39 экв). Смесь перемешивали до начала реакции, и она самостоятельно нагрелась с достижением температуры реакции 44°C . Температуру контролировали на охлаждающей бане, так как оставшийся 1-бром-2,4-дифторбензол (86,1 г, 1,11 экв.) добавляли за около 30 мин. При внутренней температуре $35-40^{\circ}\text{C}$. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при постепенном охлаждении до комнатной температуры. Темный раствор желтого цвета затем охладили до 12°C .

В ходе образования реакции Гриньяра в колбу с рубашкой объемом 2 л, оборудованную верхнеприводной мешалкой, термоэлементом и капельной воронкой загрузили морфолинамид 15b-Br (129,0 г) и THF (645 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре до тех пор, пока твердое вещество не растворилось, и затем раствор охладили до $-8,7^{\circ}\text{C}$. Раствор реагента Гриньяра добавили через капельную воронку за около 30 мин при температуре от -5 до 0°C . Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и в конце провели анализ ВЭЖХ. Реакционную смесь охладили до -5°C и погасили посредством медленного добавления 2Н HCl за 1 ч при $\leq 10^{\circ}\text{C}$. Смесь перемешивали в течение 0,5 ч, затем слоям позволили отстояться и разделили. Водный слой экстрагировали с помощью МТВЕ (280 мл). Объединенные органические слои промыли с помощью 9% NaHCO_3 (263 г) и 20% NaCl (258 мл). Органический слой концентрировали на роторном испарителе с THF промывками для переноса всего раствора в дистилляционную колбу. Добавили еще THF (100 мл) и толуол (3×100 мл) и дистиллировали для удаления остаточной воды из продукта. После сушки в вакууме, остаток составил 159,8 г воскообразного твердого вещества темно-коричневого цвета ($>$ теоретический). Чистота по результатам анализа ВЭЖХ составила 93%.

Получение реагента Гриньяра/реакция связывания 2.

Магний (0,022 кг, 0,903 моль), 1-бром-2,4-дифторбензол (0,027 кг, 0,14 моль) и тетрагидрофуран (THF) загрузили в реактор объемом 2 л, оборудованный входом/выходом для азота, капельной воронкой объемом 0,25 л, температурным зондом и конденсатором для возврата флегмы. После перемешивания в течение около 40 мин при 22°C , реакцию начали и позволили нагреться до 35°C . Применили охлаждение и добавили еще 1-бром-2,4-дифторбензол (0,153 кг, 0,79 моль) при $35-40^{\circ}\text{C}$ за 0,5 ч. После завершения до-

бавления реакцию перемешивали при 35-40°C в течение еще 1 ч перед охлаждением раствора реагента Гриньяра до 20-25°C за 1 ч. В ходе периода охлаждения, равного 1 ч, 15b-Br (0,2 кг, 0,62 моль) и THF (0,8 л) загрузили в реактор объемом 5 л, оборудованный входом/выходом для азота, капельной воронкой объемом 0,5 л, температурным зондом и конденсатором для возврата флегмы и перемешивали при 15-20°C с получением раствора до охлаждения до -5 - 0°C.

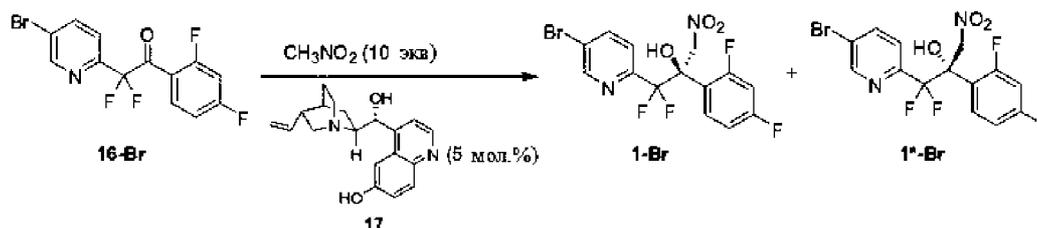
Раствор реагента Гриньяра добавили в раствор морфолинамида в THF при от -3 до 2°C за 50 мин и раствор перемешивали при около 0°C за 1 ч. Образец реакционной смеси подвергли анализу GC. Образец объемом 1 мл растворили в 2M растворе соляной кислоты (5 мл) и экстрагировали с помощью МТВЕ (2 мл). Органический слой подвергли анализу, который показал 0,76% оставшегося морфолинамида.

Реакцию погасили путем добавления 2 М раствора соляной кислоты (1 л) за 0,75 часа при менее 10°C и перемешивали в течение еще 0,5 ч. Перемешивание прекратили и фазам позволили разделиться. Нижний водный слой удалили и экстрагировали с помощью трет-бутилметилового простого эфира (МТВЕ) (0,4 л). Объединенные органические слои промыли с насыщенного раствора гидрокарбоната натрия (0,4 л) и насыщенного раствора хлорида натрия (0,4 л). Растворитель выпарили в вакууме при менее 50°C и совместно дистиллировали с порциями толуола (0,2 л) до содержания воды по анализу Карла Фишера (KF) менее 0,1%.

Добавили толуол (0,37 л) и н-гептан (0,37 л) к остатку вместе с SilicaFlash P60 (40-63 мкм) 0,11 кг, и реакционную смесь перемешивали при 20-25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь отфильтровали и промыли с помощью толуола/н-гептана (1:1), 2 л. Растворитель выпарили при <50°C и растворитель заменили на THF с получением около 36 мас.% раствора 16-Br. Гравиметрический анализ образца раствора толуол/н-гептан перед выпариванием показал массовый выход, равный 0,21 кг (98,5%). GC анализ этого вещества показал 95,34%, с получением выхода 93,9%. GC (AUC) анализ выпаренного вещества показал 94,5%, и ВЭЖХ (AUC) показала 97,1%.

Пример 3.

Получение 1-(5-бромпиридин-2-ил)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-нитропропан-2-ола (1-Br или 1*-Br).



В реакционную колбу загружали соединение 16-Br (1,3 г, 3,7 ммоль, 1,0 экв.) и ТГФ (3,3 мл), получая желтый раствор. Органокатализатор 17 (59 мг, 0,19 ммоль, 0,05 экв.), полученный в соответствии с J. Am. Chem. Soc. 2012, 164, 169-172, добавляли к смеси и содержимое охлаждали до 5°C. Затем добавляли нитрометан (2,0 мл, 2,27 г, 37 ммоль, 10 экв.) и смесь перемешивали при 5°C в течение 23,5 ч. В этот момент для определения превращения (>95% превращение) и энантиомерного соотношения (около 90:10 1-Br:1*-Br) брали образец ВЭЖХ. Для обработки смесь разбавляли этилацетатом (12 мл) и добавляли водный раствор уксусной кислоты (0,6 мл уксусной кислоты и 10 мл воды). Фазы разделяли и органическую фазу промывали водой (8 мл) и физиологическим раствором (8 мл). Летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением 1,15 г (выход 75%) неочищенного продукта.

¹H ЯМР: δ значения в отношении TMS (DMSO-d₆; 400 МГц): 8.59 (1H, d, J = 2.0 Гц), 7.92 (1H, dd, J = 8.4 Гц, 2.3 Гц), 7.45 (1H, m), 7.34 (1H, dd, J = 8.4 Гц, 2.3 Гц), 6.86-6.75 (2H, m), 5.70 (1H, d, J = 12.8 Гц), 5.16 (1H, d, J = 12.8 Гц).

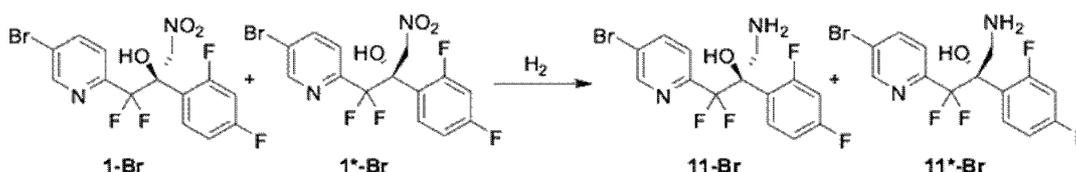
Хиральная ВЭЖХ. Время удерживания: 10,97 мин (1*-Br); 14,82 мин (1-Br)

Параметры ВЭЖХ	
НPLC колонка	Chiralpak AD-H 250 мм x 4,6 мм x 5 мкм

Температура колонки	25°C
Температура образца	25°C
Скорость потока	0.8 мл/мин
Объем впрыска	3 мкл
Длина волны	215 нм
Время выполнения	20 мин
Подвижная фаза	90 об.% <i>n</i> -гексана + 10 об.% 2-PrOH (изократное)

Пример 4.

Получение 3-амино-1-(5-бромпиридин-2-ил)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифторпропан-2-ол (11-Br или 11*-Br)



В камеру скринирующего автоклава загружали 1-Br/1*-Br (150 мг, 0,366 ммоль), Noblyst® P8071¹ (около 0,40 мол.% Pt относительно 1-Br/1*-Br) и MeOH (1,5 мл). Камеру несколько раз продували H₂ и создавали давление до 4 бар. Через 16 ч образец анализировали с помощью ВЭЖХ. По завершении реакции реакционную смесь фильтровали через стеклянный фильтр и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного продукта.

¹H ЯМР: δ значения в отношении TMS (CDCl₃; 400 МГц): 8.59 (1H, d, J = 2.1 Гц), 7.83 (1H, dd, J = 8.4 Гц, 2.2 Гц), 7.43 (1H, т), 7.24 (1H, d, J = 8.4 Гц), 6.80 - 6.67 (2H, m), 5.20 (2H, s), 3.89 (1H, d, J = 14.2 Гц), 3.47 (1H, d, J = 14.2 Гц).

Ахиральная ВЭЖХ. Время удерживания: 7,25 мин (11-Br/11*-Br)

Параметры ВЭЖХ		
Колонка ВЭЖХ	Waters x Bridge Shield RP 18 150 мм x 4,6 мм 3,5 мкм	
Температура колонки	25°C	
Температура образца	25°C	
Скорость потока	0.8 мл/мин	
Объем впрыска	3 мкл	
Длина волны	254 нм	
Время выполнения	18 мин	
Подвижная фаза А	вода + 0,1 % TFA	
Подвижная фаза В	ацетонитрил + 0,1 % TFA	
Градиент		
t [мин]	Подвижная фаза А [об.%]	Подвижная фаза В [об.%]
0 мин	96	4
20 мин	4	96

Энантиобогащение 11-Br/11*-Br.

Ди-*n*-толуоил-*L*-винную кислоту (0,069 кг, 0,178 мл; 0,3 экв.) загрузили в атмосфере азота в реактор объемом 5 л, оборудованный входом/выходом для азота. Добавили раствор 11-Br/11*-Br в изопропиловом спирте (РА, 1,718 кг; содержащаяся масса 0,225 кг, 0,59 моль; 1 экв.), а затем ацетонитрил (0,35 кг).

Реакционную смесь перемешали при около 20°C и получили раствор. Реакционную смесь нагрели до 50-55°C (цель 52°C) и перемешивали при этой температуре в течение 4 ч, в ходе которых образовался осадок. Образец реакционной смеси для хиральной ВЭЖХ получили посредством горячей фильтрации образца и промывки с помощью РА/ацетонитрила (4:1). Показали хиральную чистоту >99%.

Реакционной смеси позволили охладиться и перемешивали при 20-25°C в течение 16 ч. Второй образец подвергли анализу хиральной ВЭЖХ, который показал 99,5%. Реакционную смесь отфильтровали

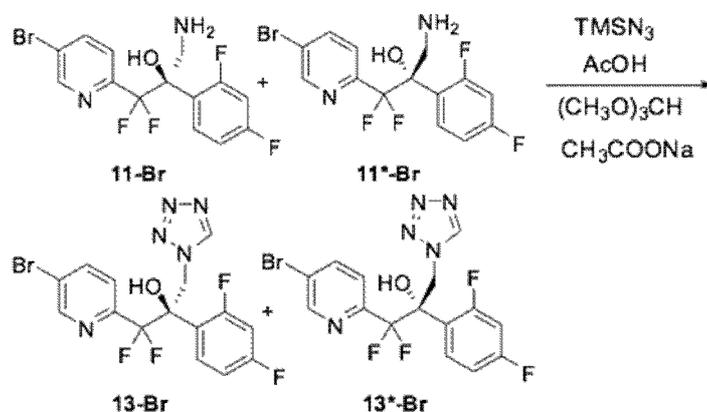
и промыли смесью IPA/ацетонитрил (4:1) (0,84 л). Полученное твердое вещество высушили в вакууме при 50°C с получением 11-Br полусоли L-DTTA (0,113 кг) в виде твердого вещества белого цвета. Массовый выход составил 33,2%, что составляет 66,35% желаемого изомера. Хиральная ВЭЖХ показала 99,6%, и ахиральная ВЭЖХ показала 99,7%.

Нейтрализация 11- Br полусоли L-DTTA.

11- Br полусоль L-DTTA (250 г, 0,437 моль) загрузили в трехгорлую колбу, оборудованную верхней мешалкой, впускным отверстием для азота, капельной воронкой и термопарой. Твердое вещество суспендировали в МТВЕ (1,25 л). 10% водного раствора K_2CO_3 медленно добавляли раствор при комнатной температуре (слегка экзотермическая) при перемешивании. После полного добавления двухфазную смесь перемешивали в течение 10 мин до полного растворения твердого вещества. Водный слой отделяли и экстрагировали с помощью еще 0,625 л МТВЕ. Объединенные органические слои концентрировали на роторном испарителе в вакууме. Остаток разбавляли в толуоле (0,30 л) и снова концентрировали с получением остатка в виде сиропа 11-Br (169,7 г). Процедуру повторяли еще два раза, начиная с 250 г и 243 г соответственно 11-Br полусоли L-DTTA.

Пример 5.

Получение 1-(5-бромпиридин-2-ил)-2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-3-(1H-тетразол-1-ил)пропан-2-ола (13-Br или 13*-Br).



11-Br/11*-Br (20,0 г, 1 экв.) добавили к уксусной кислоте (50 мл, 2,5 об.) при 25-35°C с последующим добавлением безводного ацетата натрия (4,32 г, 1 экв.) и триметилортоформиата (15,08 г, 2,7 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 15-20 мин при этой температуре, и триметилсилилазид (12,74 г, 2,1 экв.) добавили к реакционной смеси (охлажденную воду циркулировали через конденсатор, чтобы минимизировать потери триметилсилилазида из реакционной смеси посредством испарения). Реакционную смесь затем нагрели до 70-75°C и поддерживали при этой температуре в течение 2-3 ч. Развитие реакции контролировали посредством ВЭЖХ. Как только реакция завершилась, реакционную смесь охладили до 25-35°C и добавили воду (200 мл, 10 об.). Реакционную смесь экстрагировали с помощью этилацетата (400 мл, 20 об.) и водный слой обратно экстрагировали с помощью этилацетата (100 мл, 5 об.). Объединенные органические слои промыли с помощью 10% раствора карбоната калия (3×200 мл; 3×10 об.) и затем с помощью 10% NaCl (1×200 мл, 10 об.). Органический слой отогнали при пониженном давлении при температуре ниже 45°C. Полученный неочищенный продукт подвергли азеотропной перегонке с гептанами (3×200 мл) с получением 21,5 г (94% выход, 99,26% чистота) тетразола 13-Br/13*-Br соединения в виде раствора бледно-коричневого цвета (твердое вещество с низкой точкой плавления).

^1H ЯМР: δ значения в отношении TMS (DMSO- d_6 ; 400 МГц ЯМР инструмент): 9.13 (1H, Ar-H), 8.74 (1H, Ar-H), 8.22 - 8.20 (1H, да, Ar-H), 7.44 (1H, d, J = 7.2 Гц, Ar-H), 7.29 (1H, Ar-H), 7.23 - 7.17 (1H, т, Ar-H), 6.92 - 6.88 (1H, Ar-H), 5.61 (1H, d, J = 11.2 Гц, $-\text{OCH}_2\text{H}_B-$), 5.08 (1H, d, J = 5.6 Гц, $-\text{OCH}_2\text{H}_B-$).

^{13}C ЯМР: 163.67 - 161.59 (dd, Ar-C-), 160.60 - 158.50 (dd, Ar-C-), 149.65 (Ar-C), 144.99 (Ar-C), 139.75 (Ar-C), 131.65 (Ar-C), 124.26 (Ar-C), 122.32 (d, Ar-C), 119.16 (t, $-\text{CF}_2-$), 118.70 (d, Ar-C), 111.05 (d, Ar-C), 104.29 (t, Ar-C), 76.79 (t, $-\text{C}-\text{OH}$), 59.72 (Ar-C), 50.23 ($-\text{OCH}_2\text{N}-$).

Альтернативная методика синтеза 13-Br/13*-Br.

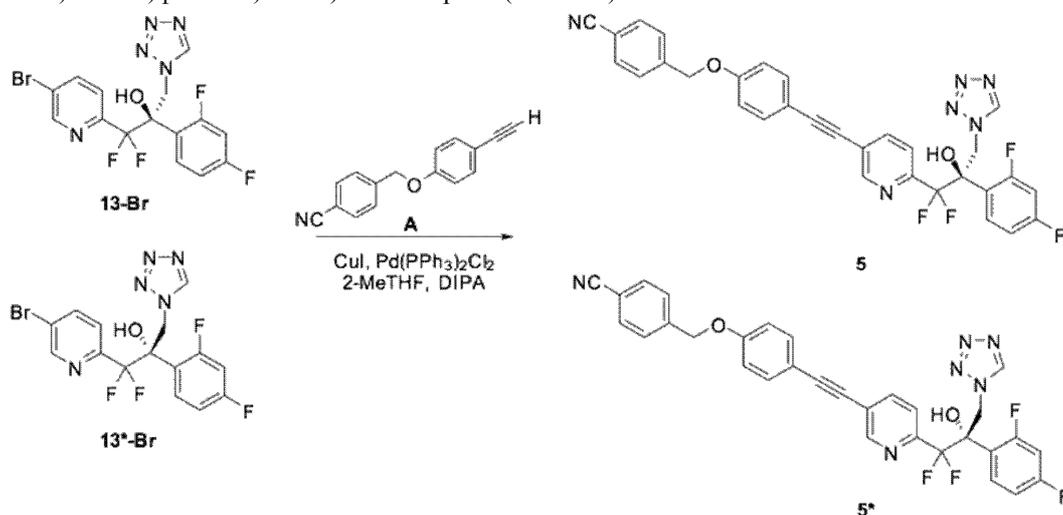
11-Br/11*-Br (76,6 г, теоретически содержали 33,1 г 11-Br, 87,4 ммоль) перенесли в колбу для реакции под давлением. Ледяную уксусную кислоту (117 г, 0,1% воды по KF анализу), ацетат натрия (7,18 г, 87,6 ммоль, 1 экв., 0,44% воды по KF анализу), и триметилортоформиат (55,75 г, 525 ммоль, 6 экв., 0,02% воды по KF анализу) добавили и смесь перемешивали в атмосфере аргона при комнатной температуре в течение 2 ч (в течение этого времени триметилортоформиат реагирует с остаточной влажностью в системе до начала реакции). Триметилсилилазид (18,5 мл, 131 ммоль, 1,5 экв.) добавили весь сразу. Колбу для реакции под давлением запаляли и нагревали на масляной бане при 67°C всю ночь (16 ч), затем охладили и взяли образец для определения завершения реакции. (11-Br/11*-Br не было обнаружено. Ожидает-

мый побочный продукт незавершенной реакции, формамаид 11-Br/11*-Br, если присутствует, то в очень небольшом количестве.) Реакционную смесь разбавили с помощью 2-МеТНФ (332 мл) и в общем добавили 312 мл воды (232 мл воды добавили сначала и затем добавили 80 мл, когда образовался некоторый осадок, предположительно ацетат натрия, в ходе холодной нейтрализации.). Смесь охладили до 0°C и нейтрализовали посредством медленного добавления 50% NaOH (экзотермическое, добавляли при такой скорости, чтобы поддерживать внутреннюю температуру <25°C). В общем 177 г 50% NaOH довели значение pH до 10. После нагревания до 25°C слои образовались, и их разделили. Органическую фазу продукта промыли с помощью 10% водного раствора карбоната калия (181 г), pH=>10. Органический слой промыли с помощью 20% водного раствора хлорида натрия (191 г), pH>=7.

Для масштабирования органический слой может быть концентрирован под вакуумом и высушен посредством дополнительных дистилляций 2-МеТНФ с конечным целевым объемом 5 мл 2-МеТНФ на грамм теоретического 13-Br/13*-Br и целевым содержанием воды <0,1%. В ходе дистилляций раствор подвергали полировочной фильтрации для удаления небольшого количества органического твердого вещества, которое наблюдалось.

Пример 6.

Получение 4-((4-((6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1Н-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)этинил)фенокси)метил)бензонитрила (5 или 5*).



В круглодонную колбу, снабженную верхнеприводной мешалкой, капельной воронкой, впускным отверстием для азота и термопарой, загружали 13-Br/13*-Br (47,4 г, 110 ммоль, 1 экв.). Для растворения и переноса остатка в реакционную колбу добавляли 237 мл 2-МеТНФ (5 об.). Добавляли диизопропиламин (236 мл, 5 об.), соединение А (27,38 г, 117,4 ммоль, 1,07 экв.) и CuI (0,21 г, 1,1 ммоль, 1 мол.%). Смесь продували азотом в течение 11 мин. Добавляли Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,385 г, 0,5 мол.%) и смесь снова барботировали азотом в течение 6 мин. Реакционную смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение ночи. Через 24 ч реакцию завершали с помощью ВЭЖХ-анализа, как описано в таблице ниже.

Время	13-Br/13*-Br (А%)	Соединение А (А%)	5/5* (А%)
4 ч	4.1	3.3	90.4
8 ч	2.0	1.5	93.6
24 ч	0.8	1.2	95.8

Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли Celite 545 (5,2 г) с последующим медленным добавлением воды (237 мл, 5 об.) и двухфазную смесь перемешивали в течение 1/2 ч. Смесь фильтровали с промыванием с помощью 2-МеТНФ (50 мл, 1 об.), и слои отстаивались. Водный слой (241 г, pH 11-12) удаляли. Верхний слой продукта разбавляли с помощью 2-МеТНФ (200 мл, 4 об.) и перемешивали с 10%-ным водным раствором дигидрата EDTA динатрия (247 г) в течение 5 ч при комнатной температуре. Слои отстаивались, и их отделяли (водный 254 г, pH 12, синий цвет). Верхний органический слой перемешивали с 10%-ным водным раствором N-ацетилцистеина (237 мл) при 50°C в течение 22 ч. После охлаждения до комнатной температуры слои отстаивались (медленно), и их разделяли. Водный слой высушивали (287 г, pH 10-11). Верхний органический слой снова перемешивали с 10%-ным водным раствором N-ацетилцистеина (238 г) при 50°C в течение 22 ч. После охлаждения до комнатной температуры слои отстаивались (медленно), и их разделяли. Водный слой удаляют (277 г, pH 10).

Полученный темный янтарный органический слой (460 г) отбирали для анализа на Pd и Cu (результаты приведены в таблице ниже) и концентрировались примерно до 1/2 объема. Добавляли 2-МеТНФ и

концентрировали до примерно $\frac{1}{2}$ об. 2-МеТНФ добавляли снова и концентрировали до 295 г раствора. В общей сложности около 482 г растворителя удаляли дистилляцией. Содержание воды в конечном растворе составляло 0,55% при анализе КФ. ЯМР анализ показал, что большая часть диизопропиламина была удалена.

Раствор был разделен на две равные части. Половину обрабатывали поглотителем металла SSI Si-DMT (3,2 г, 10% в расчете на теоретический выход соединения 5/5*) и углеродом Darco G-60 (6,4 г, 20% в расчете на теоретический выход соединения 5/5*). Другую половину обрабатывали с помощью поглотителя металлов Phosphonics STA3 (3,2 г) и углеродом Darco G-60 (6,4 г). Обе порции перемешивали при 50°C в течение 20-21 ч. Обе порции затем отдельно фильтровали через стекловолоконный фильтр и 1-микронную мембрану PTFE с промывками с помощью 2-МеТНФ (по 35 г каждая). Оба фильтрата отбирали для анализа на Pd и Cu (результаты приведены в таблице ниже).

Образец	Cu (частей на миллион)	Pd (частей на миллион)
После промывок N-ацетилцистеином	<3.7	287
SSI Si-DMT + Darco обработка	<3.7	49
Phosphonics STA3 + Darco обработка	<2.5	70

Фильтраты составляли в общей сложности 345 г раствора. Раствор частично концентрировали, растворитель заменяли на толуол с повторными добавлениями толуола (всего 643 г) и частично концентрировали до конечной массы раствора толуола 268,5 г (теоретически 64,1 г соединения 5/5* и 236 мл толуола). ЯМР анализ показал, что диизопропиламин не остался, и около 1% 2-МеТНФ).

Смеси позволили кристаллизоваться при перемешивании всю ночь. Суспензию нагревали до 55-60°C до тех пор, пока не оставалась очень тонкая суспензия, а затем медленно охлаждали при 1°C/ч в течение ночи. (Если смесь слишком быстро охлаждается, продукт может осаждаться с консистенцией "пудинг". Как только хорошая суспензия образовалась, ее можно быстрее охлаждать до температуры выделения.) На следующий день суспензию охлаждали на ледяной бане при температуре около 10°C в течение 3,5 ч. Продукт собирали на вакуумном фильтре и промывали холодным толуолом (порциями по 50 мл). Влажный остаток на фильтре высушивали в вакуумной печи при 40-50°C, получая 45,2 г (общий выход 70,6%) соединения 5/5* в виде порошка бежевого цвета. Чистота составляла 99,2 А% согласно API методу ВЭЖХ анализа.

Пример 7.

Образование соли сульфоновой кислоты 5 или 5*.

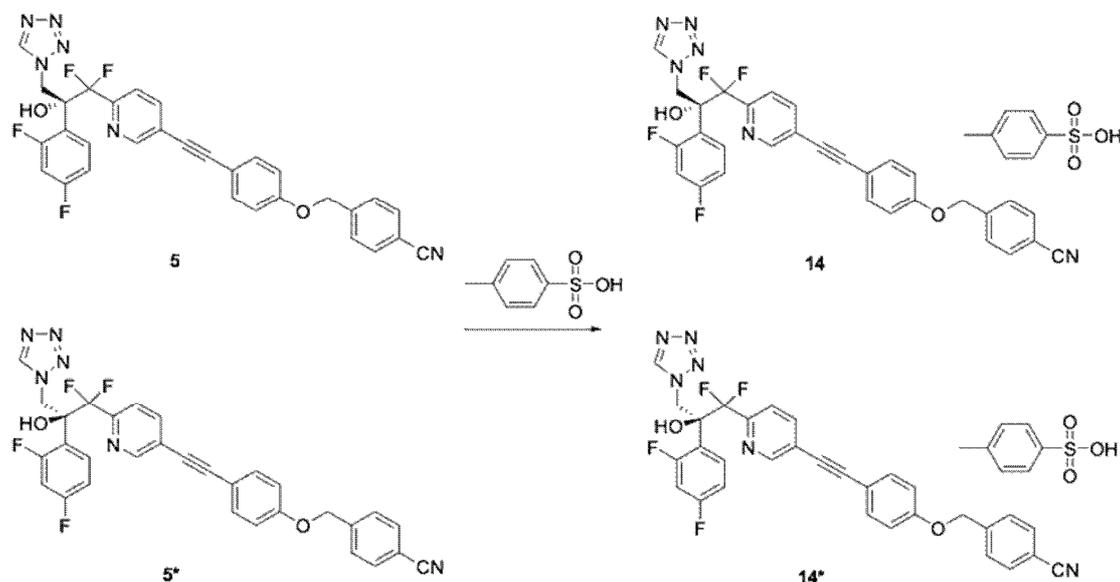
Образование соли соединения 5 исследовали с тремя сульфоновыми кислотами: метилсульфоновая кислота (MsOH), п-толуолсульфоновая кислота (TsOH) и бензолсульфоновая кислота (BsOH). Образование соли соединения 5 с MsOH не было достигнуто с различными растворителями (iPrOAc, MIBK, EtOH, толуол, DCM, MeOH, MTBE и анизол). Однако образование соли соединения 5 с BsOH и TsOH в изопропилацетате обеспечило кристаллические формы соответствующих солей. Соединение 5 (15 г) растворили в 10 об. изопропилацетата при легком нагревании. Сульфоновые кислоты (1 экв.) добавляли при комнатной температуре и перемешивали в течение 1-1,5 ч с получением грубой суспензии. Суспензии нагревали до около 60°C, с получением суспензий с тонкими частицами, которые перемешивали всю ночь и выделяли при комнатной температуре. Соли затем высушивали под вакуумом при около 40°C. Свойства соответствующих солей приведены в табл. 2. Анализ динамической сорбции паров (DVS) провели в отношении этих двух солей (фиг. 1 и 2) и неожиданно обнаружили, что тозилатная соль имеет улучшенные свойства по сравнению с безилатной солью. В частности, безилатная соль была гигроскопической, как очевидно на основе резкого увеличения массы между 55 и 60% RH (фиг. 2), что указывает на вероятное образование гидрата.

Таблица 2

Кислота	Выход (%)	Чистота по i-р ВЭЖХ (А%)	Чистота по API ВЭЖХ (А%) ¹	М.Р. по DSC (°C пик)	Размер частиц, мкм (D50)
BsOH	84	98.5	94.8	159.7	20
TsOH	81	98.5	97.9	157.8	10

Пример 8.

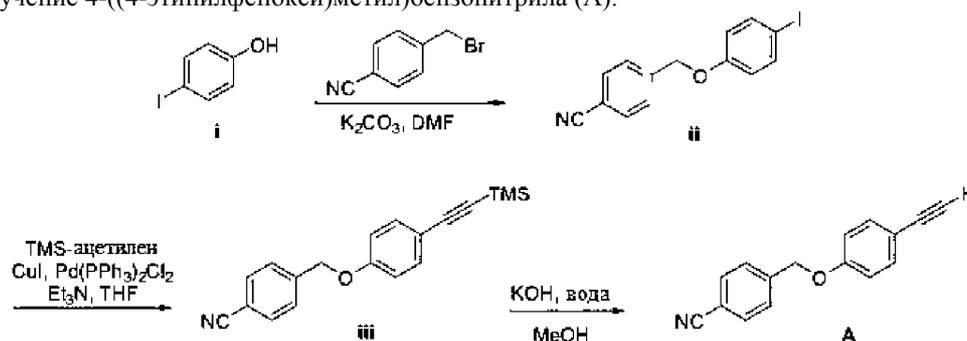
Получение 4-((4-((6-(2-(2,4-дифторфенил)-1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(1Н-тетразол-1-ил)пропил)пиридин-3-ил)этинил)фенокси)метил)бензонитрила 4-метилбензолсульфоната (14 или 14*).



5/5* (15 г, 25,7 ммоль) суспендировали в изопропилацетате (120 мл, 8 об.) и нагрели до 30°C. Паратолуолсульфоново́й кислоты моногидрат (4,88 г, 25,7 ммоль, 1 экв.) добавили и смесь нагревали до 50-60°C до тех пор, пока не образовалась однородная суспензия. (Сначала образовалась грубая комковатая суспензия, которая с течением времени (~1 ч) превратилась в однородную суспензию с мелким размером частиц.) Суспензию охлаждали и перемешивали всю ночь при комнатной температуре и затем на ледяной бане в течение нескольких часов. Продукт выделяли на вакуумном фильтре и промывали с помощью холодного изопропилацетата (15 мл). Влажный остаток на фильтре высушивали в вакуумной печи при 50°C с получением 16,7 г (86% выход) соединения, указанного в названии, в виде порошка бежевого цвета. Посредством XRPD определили, что продукт представляет собой безводный полиморф (форма 1; фиг. 3) с точкой плавления при 155°C (фиг. 4). Он оставался стабильным через 7 дней хранения в условиях повышенной влажности. Образец был слегка гигроскопичным по GVS с влагопоглощением ~1,6% при 90% RH (фиг. 1).

Пример 9.

Получение 4-((4-этинилфенокси)метил)бензонитрила (A).



4-((4-Иодфенокси)метил)бензонитрил (ii).

4-иодфенол (1,745 кг, 7,93 моль) загрузили в наполовину снабженную рубашкой колбу объемом 50 л, оборудованную верхнеприводной мешалкой, входом для азота, термопарой и капельной воронкой. DMF (17,5 л), добавили и перемешивали при 20°C до тех пор, пока все твердое вещество не растворилось. Раствор охладили до -3,5°C. Порошкообразный K₂CO₃ (2,18 кг, 15,8 моль, Sigma-Aldrich -325 меш порошок, номер по каталогу 347825) добавили и суспензию интенсивно перемешивали в течение 3 ч при около -1°C. Смесь охладили до -2,5°C и 4-(бромметил)бензонитрил (1,48 кг, 7,55 моль) добавили. После перемешивания в течение 1 ч при около 0°C смеси позволили нагреться и перемешивали всю ночь при 25°C. Взяли образец для анализа. Текущий ВЭЖХ анализ показал полное исчезновение 4-(бромметил)бензонитрила. Реакционную смесь охладили до 10°C и реакцию погасили посредством медленного добавления холодной воды (18 л) за 25 мин (максимальная температура составляла 22°C входе добавления). Суспензию перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, затем продукт выделили посредством вакуум-

ной фильтрации и позволили высушиваться всю ночь на вакуумном фильтре (фильтрат =38,0 кг). Твердое вещество загрузили обратно в реактор и суспендировали в деионизированной воде (18 л) в течение 1,2 ч. Продукт выделили посредством вакуумной фильтрации и позволили высушиваться на вакуумном фильтре в течение 2 ч (фильтрат =19,6 кг). (Вторая вакуумная фильтрация может быть заменена двумя промывками водой по 2,5 об. каждая.) Влажный остаток на фильтре (3827 г) высушили в вакуумной печи при 50°C до постоянной массы (4 дня) 2476,5 г (97,9%). Чистота составляла 100 А% согласно текущему ВЭЖХ анализу.

4-((4-этинилфенокси)метил)бензонитрил (А).

4-((4-иодфенокси)метил)бензонитрил (ii) (100 г, 298 ммоль) и CuI (571 Mg, 1 мол.%) загрузили в продутую азотом круглодонную колбу объемом 3 л, оборудованную верхнеприводной мешалкой, капельной воронкой, входом для азота и термопарой. Сухой THF (500 мл, 5 об.) и триэтиламин (204 мл, 2 об.) добавили и перемешивали до образования зеленоватого раствора. Раствор охлаждали до достижения 0°C. Триметилсилацетилен (42,0 г, 428 ммоль, 1,43 экв.) добавили и полученную тонкую зеленоватую суспензию продували азотом в течение 11 мин. Pd(PPh₃)₂Cl₂ (421 Mg, 0,2 мол.%) добавили и смесь продували азотом в течение 10 мин. Температура составляла -7°C после продувания.

Охлаждающую баню удалили, и смесь медленно нагревалась в течение 1,3 ч до 23,5°C, в течение этого времени она превратилась в раствор желтого цвета с некоторым количеством суспендированного твердого вещества. Реакционную смесь перемешивали всю ночь при этой температуре. Через 14 ч текущий ВЭЖХ анализ показал присутствие 4-((4-((триметилсилил)этинил)фенокси)метил)бензонитрила (iii) и полное исчезновение 4-((4-иодфенокси)метил)бензонитрила (ii).

Отдельно, раствор 45% KOH (75,0 г, 613 ммоль, 2,06 экв), воды (38,1 г) и метанола (310 мл/243 г) приготовили. Этот раствор охладили до <10°C и продували азотом в течение 14 мин.

Смесь, содержащую 4-((4-((триметилсилил)этинил)фенокси)метил)бензонитрил (iii) охладили до 5°C, и раствор KOH/метанол/вода медленно добавили за 17 мин до конечной температуры 10°C. Полученной тонкой суспензией коричневого цвета позволили нагреться и через около 1 ч реакцию завершили текущим ВЭЖХ анализом (0,8% соединения iii обнаружено). Смесь охладили и деионизированную воду (866 г в общем) медленно добавили при 10-14°C, приводя к осаждению А. Через 2,8 ч перемешивания при пониженной температуре продукт выделили на вакуумном фильтре (6°C). Влажный остаток на фильтре промыли с помощью 5:1 (об./об.) вода/THF (2×600 мл) и затем водой (2×200 мл). Влажный остаток на фильтре высушили в вакуумной печи при 40°C с получением 66,5 соединения, указанного в названии, в виде порошка коричневого цвета (95,5% общий выход из ii). Чистота составляла 99,5 А% согласно текущему ВЭЖХ способу.

Пример 10.

Получение безводной формы 1 соединения 5/5*.

Аморфное соединение 5 (500 мг) суспендировали в гептане:ацетоне (40:1, 10 мл) и перемешивали при 50-55°C в течение 5 дней. Дополнительный растворитель добавили на день 4 (125 мкл ацетона + 3 мл гептана). Смесь отфильтровали с отсосом и высушили при 115°C в течение 4 ч с получением 340 мг единственной фазы формы 1 (фиг. 6). Форма 1, как определили, представляет собой безводную полиморфную форму с точкой плавления при 129°C (фиг. 7). Форма 1 оставалась стабильной через 7 дней хранения в условиях повышенной влажности. Образец был слегка гигроскопичным по GVS с влагопоглощением ~1,3% при 90% RH.

Пример 11.

Получение безводной формы 2 соединения 5/5*.

Аморфное соединение 5 (500 мг) суспендировали в изопропилом спирте (IPA) (10 мл) и перемешивали при 5°C в течение 5 дней, а затем при 30°C в течение 1 дня. Дополнительный растворитель добавили на день 4 (5 мл IPA). Смесь отфильтровали с отсосом и высушили при 25°C в течение 4 ч с получением 320 мг формы 2 (фиг. 8). Форма 2 представляла собой безводную форму, которая оставалась стабильной через 7 дней хранения в условиях повышенной влажности. Образец был слегка гигроскопичным по GVS с влагопоглощением ~0,7% при 90%RH.

Форма 2 трансформируется в форму 1 при нагревании, что подтверждено посредством VT-XRPD и DSC. DSC-термограммы (фиг. 9) для образцов показали три основных события при применяемых скоростях нагревания (10 и 50°C/мин). Эксперимент на основе модулированного DSC проводили для определения термодинамической или кинетической природы этих событий на основе термограмм с обратимым и необратимым тепловым потоком соответственно (фиг. 10). Первое событие в диапазоне 65-85°C может быть стеклованием, так как скачкообразное изменение присутствует в термограмме с обратимым тепловым потоком. Второе событие в диапазоне 100-125°C присутствует при необратимом тепловом потоке и соответствует полиморфной трансформации из формы 2 в форму 1, как видно посредством VT-XRPD. Третье событие в интервале 125-140°C имеет как обратимые, так и не обратимые компоненты. Обратимый компонент может соответствовать плавлению формы 1. В табл. 3 приводятся данные характеристик соединений 14 и 5.

Таблица 3. Данные характеристик безводных кристаллических форм соединений 5 и 14

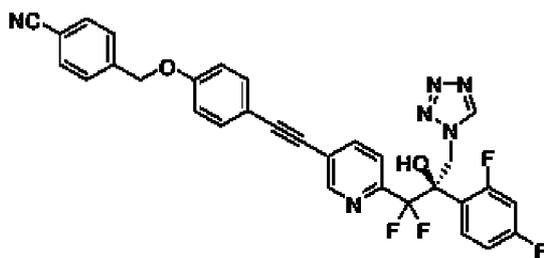
Методика		Соединение 14	Соединение 5 (Безводная Форма 1)	Соединение 5 (Безводная Форма 2)
XRPD		Кристаллическая (Форма 1)	Кристаллическая (Форма 1) 1/ рентгенограмма 1)	Кристаллическая (Форма 2) / рентгенограмма 2)
VT- XRPD		Не проводилась	Не проводилась	Превращение в Форму 1 начинается при 105 °C
XRPD стаби- льность через 7 дней при	40 °C и 75%RH	Нет изменения согласно XRPD	Нет изменения согласно XRPD	Нет изменения согласно XRPD
	25°C и 96%RH	Нет изменения согласно XRPD	Нет изменения согласно XRPD	Нет изменения согласно XRPD
¹ H ЯМР		Соответствует структуре соединения 14 (1.0 экв. П- толуолсульфоновой кислоты; следовое количество растворителей для кристаллизации)	Соответствует структуре соединения 5 (следовое количество растворителей для кристаллизации)	Соответствует структуре соединения 5 (0.005 экв. IPA присутствует)
Термаль- ный	DSC при 10 °C/ мин	Эндотермическое событие с началом при 155.4 °C (71.9 Дж/г); Широкое эндотермическое событие при 232.2 °C (205.0 Дж/г)	Эндотерма при 129.0 °C (-46 Дж/г), Эндотерма разрушения при ~ 200 °C	Небольшие эндотермы в интервале 65-85°C и 100-120 °C, Множественные эндотермы при 125 - 140 °C (-53 Дж/г)
	DSC при 50 °C/ мин	Не проводилась	Не проводилась	Широкие эндотермы в интервале 65-95°C и 110-125 °C, Эндотерма 129.3 °C (- 29 Дж/г)

	mDSC	Не проводилась	Не проводилась	Обратимый скачкообразное изменение 60-80 °С, Эндотерма при 131.9 °С (-31.14 Дж/г); Необратимый Эндотерма 60-80°С, Эндотерма при 105-120 °С и Множественные события при 130-135 °С
	TGA	0.25% (30-150 °С); 4.3% (150-250 °С)	0.1% (50-150 °С)	0.2% (50-150 °С)
		Начало разрушения при ~ 300 °С	Начало разрушения при ~ 200 °С	Начало разрушения при ~ 200 °С
ВЭЖХ		99.2% по площади	97.2% по площади	97.9% по площади
GVS		Около 1.6% поглощение воды в 0-90% диапазоне RH; (Нет гистерезиса образца)	Около 1.3 % поглощение воды в 0-90% диапазоне RH; (Нет гистерезиса образца)	Около 0.7 % поглощение воды в 0-90% диапазоне RH; (Нет гистерезиса образца)
XRPD после GVS		Нет изменения	Нет изменения	Нет изменения
SEM			Агломераты вплоть до 200 мкм по размеру	Агломераты вплоть до 200 мкм по размеру
FT-IR			Спектральная модель 1 Характерные полосы / см ⁻¹ : 3363, 3151, 2234, 2218, 1607, 1512, 1504, 1251, 1097, 972, 831, 818	Спектральная модель 1 Характерные полосы / см ⁻¹ : 3393, 3150, 2230, 1608, 1512, 1504, 1252, 1096, 972, 832, 820

Пример 12.

Взаимосвязь формы 1 и формы 2 с точки зрения термодинамической стабильности.

Плавление формы 1 соединения 5, как определили согласно DSC, происходит при 129,0°С с энтальпией -46 Дж/н. Эндотерма плавления не был определен для формы 2, так как она трансформируется в форму 1 при нагревании при различных скоростях. Сравнительные эксперименты на суспензии проводили, чтобы определить наиболее стабильную форму при 5, 25 и 50°С. Эти эксперименты осуществляли в IPA, этаноле и толуоле. Чтобы осуществить эти эксперименты твердую смесь форм 1 и 2 (≤18 мг на образец) суспендировали в соответствующем насыщенном растворе соединения 5 и перемешивали при желаемой температуре. Насыщенные растворы соединения 5 получили при 50°С посредством растворения 40, 60 и 200 мг образца в 1,4 мл IPA, 0,8 мл этанола и 0,8 мл толуола соответственно. Суспензии отфильтровали, высушили на воздухе и проанализировали посредством XRPD после перемешивания в течение до 10 дней при желаемой температуре. В табл. 4 показаны результаты для сравнительных экспериментов на суспензии. Все эксперименты, за исключением тех, которые осуществляли в IPA при 5°С, дали чистую форму 1. В эксперименте в IPA при 5°С сохранилась смесь форм 1 и 2 через 10 дней перемешивания. Форма 1, таким образом, является термодинамически стабильной формой пары форма 1/форма 2 в исследованном диапазоне температур.



5

характеризующийся по меньшей мере одним из

(i) порошковой дифракционной рентгенограммы, имеющей пики, выраженные в градусах $2-\theta \pm 0,2^\circ$, при каждом из 10,9, 14,0, 15,9, 19,7 и 23,2;

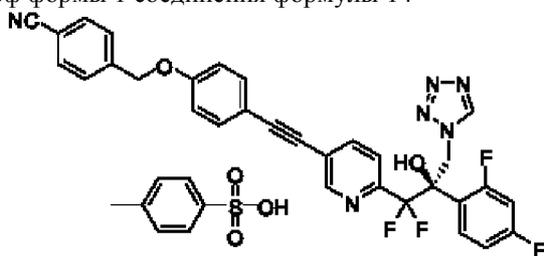
или

(ii) DSC термограммы, показывающей эндотерму при 65-85°C.

8. Полиморф по п.7, характеризующийся порошковой дифракционной рентгенограммой, имеющей два или более пиков, выраженных в градусах $2-\theta \pm 0,2^\circ$, и выбранных из пиков, обозначенных на рентгенограмме на фиг. 8.

9. Полиморф по п.7, где полиморф содержит менее 1,0% воды в нем.

10. Безводный полиморф формы 1 соединения формулы 14



14

характеризующийся по меньшей мере одним из

(i) порошковой дифракционной рентгенограммы, имеющей пики, выраженные в градусах $2-\theta \pm 0,2^\circ$, при каждом из 4,8, 8,8, 10,6, 18,5 и 23,7;

или

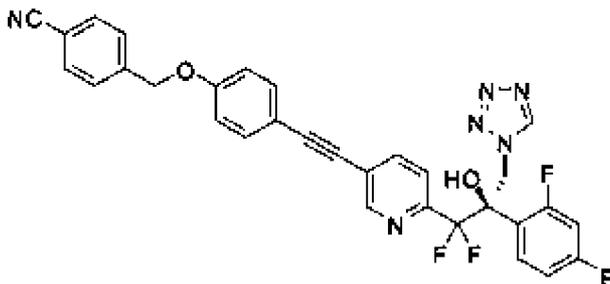
(ii) DSC термограммы, показывающей эндотерму при 155-160°C.

11. Полиморф по п.10, характеризующийся порошковой дифракционной рентгенограммой, имеющей два или более пиков, выраженных в градусах $2-\theta \pm 0,2^\circ$ и выбранных из пиков, обозначенных на рентгенограмме на фиг. 3.

12. Полиморф по п.10, характеризующийся точкой плавления около 158°C.

13. Полиморф по п.10, где полиморф содержит менее 1,0% воды в нем.

14. Способ получения безводного полиморфа формы 1 соединения 5 по п.1



Б

включающий суспендирование соединения формулы 5 в растворителе или смеси растворителей и выделение полученного твердого вещества, где растворитель или смесь растворителей выбирают из группы, состоящей из органического растворителя, растворителя, содержащего по меньшей мере один кислород, и углеводородного растворителя.

15. Способ по п.14, в котором соединение, суспендированное в растворителе или смеси растворителей, находится в одной из аморфной, сольватной или гидратной форм.

16. Способ по п.14, в котором растворителем является органический растворитель или смесь растворителей содержит по меньшей мере один органический растворитель.

17. Способ по п.14, в котором растворитель или смесь растворителей содержит по меньшей мере

один кислород.

18. Способ по п.17, в котором растворитель или смесь растворителей содержит ацетон, метилэтилкетон, н-пропанол, изопропанол, н-бутанол, изо-бутанол, втор-бутанол или трет-бутанол.

19. Способ по п.14, содержащий два или более растворителей.

20. Способ по п.19, в котором один растворитель содержит по меньшей мере один кислород и одним растворителем является углеводород.

21. Способ по п.20, в котором растворителем, содержащим по меньшей мере один кислород, является ацетон, метилэтилкетон, н-пропанол, изопропанол, н-бутанол, изо-бутанол, втор-бутанол или трет-бутанол.

22. Способ по п.20, в котором углеводородным растворителем является н-пентан, н-гептан, н-гексан, циклогексан или метилциклогексан.

23. Способ по п.20, в котором одним растворителем является ацетон и одним растворителем является н-гептан.

24. Способ по п.14, дополнительно включающий нагревание при температуре по меньшей мере 40°C.

25. Способ по п.14, в котором выделенное твердое вещество сушат при температуре 50°C или выше.

26. Способ по п.14, содержащий один растворитель.

27. Способ по п.26, в котором растворителем является углеводородный растворитель.

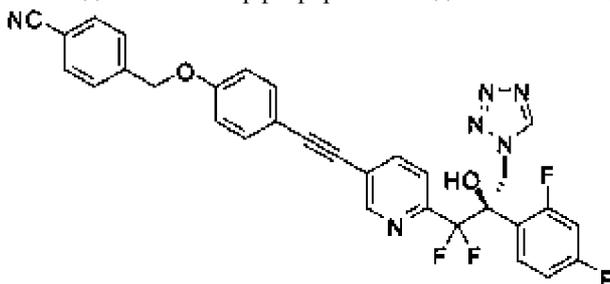
28. Способ по п.27, в котором углеводородным растворителем является н-пентан, н-гептан, н-гексан, циклогексан, толуол или метилциклогексан.

29. Способ по п.27, в котором углеводородным растворителем является толуол.

30. Способ по п.29, дополнительно включающий нагревание при температуре по меньшей мере 40°C.

31. Способ по п.29, в котором выделенное твердое вещество сушат при температуре 50°C или выше.

32. Способ получения безводного полиморфа формы 2 соединения 5 по п.7



Б

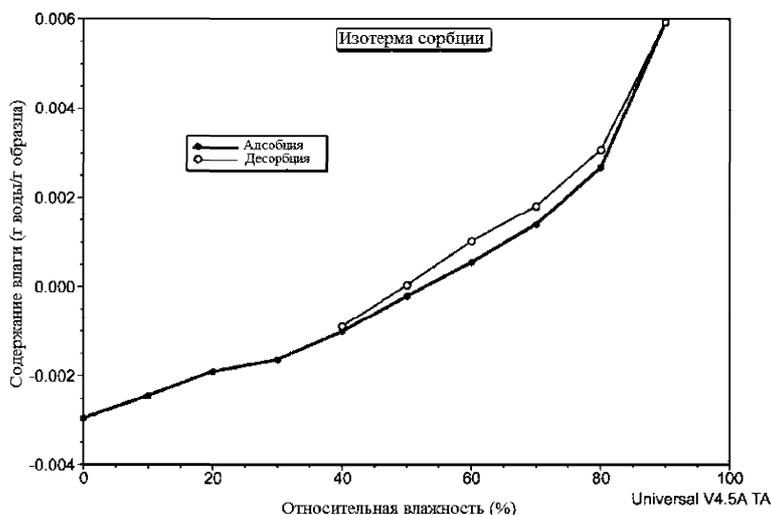
включающий суспендирование соединения формулы 5 в растворителе и выделение полученного твердого вещества, где растворитель содержит по меньшей мере один кислород.

33. Способ по п.32, в котором соединение, суспендированное в растворителе, находится в одной из аморфной, сольватной или гидратной форм.

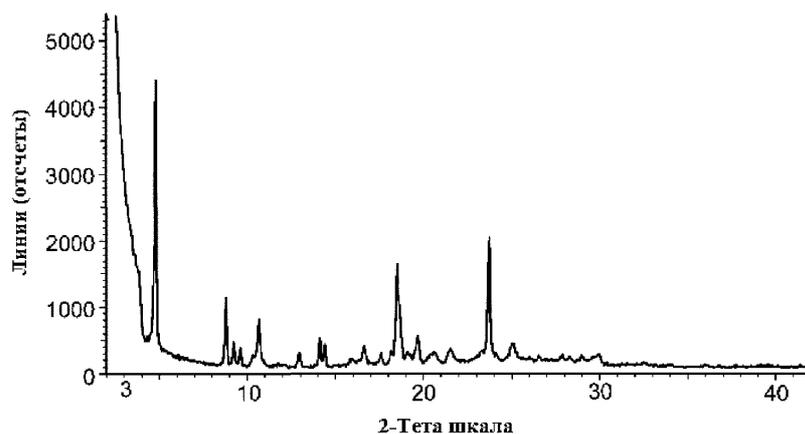
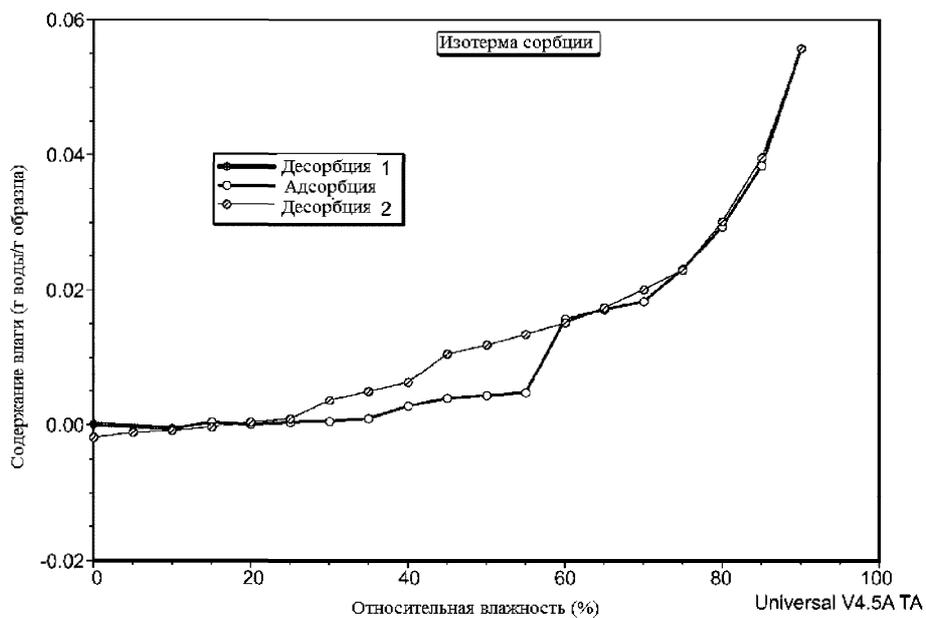
34. Способ по п.32, в котором растворитель представляет собой изопропанол.

35. Способ по п.32, дополнительно включающий нагревание при температуре по меньшей мере 30°C.

36. Способ по п.32, в котором выделенное твердое вещество сушат при температуре 25°C.



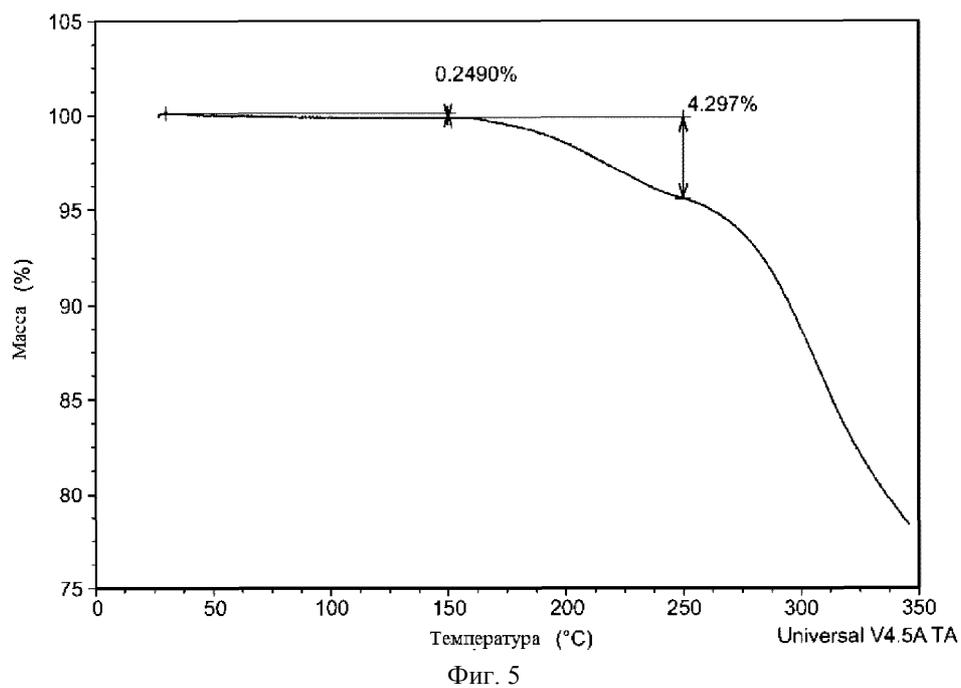
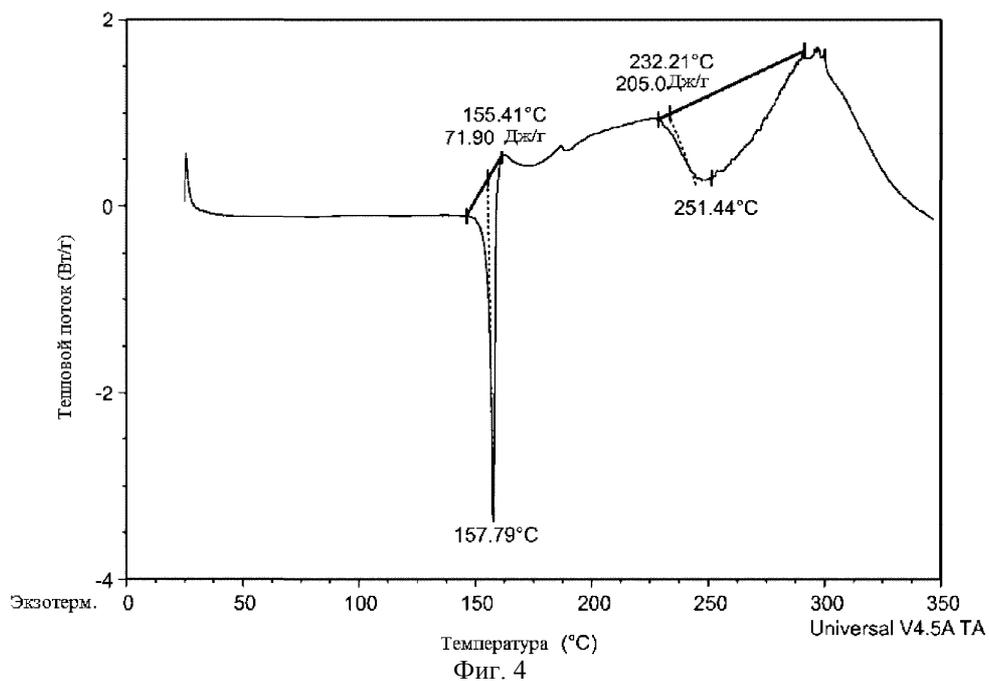
Фиг. 1

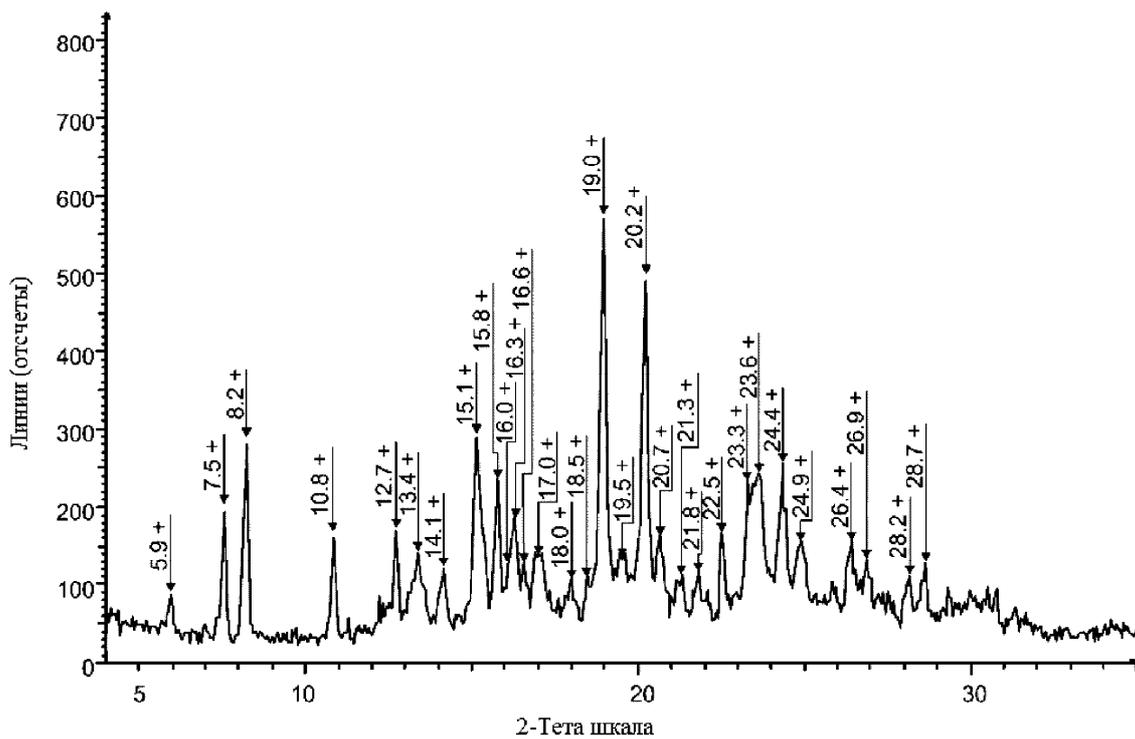


Угол 2-Тета °	Интенсивность %	Угол 2-Тета °	Интенсивность %
4.8	100.0	18.5	37.1
8.8	25.7	19.1	6.9
9.2	10.5	19.6	12.6
9.6	8.5	20.6	7.1
10.3	6.0	21.5	8.2
10.6	18.5	23.3	7.5
12.9	6.6	23.7	46.4
14.1	11.6	25.1	9.9
14.4	9.7	26.0	5.4
14.9	2.4	26.5	5.9
15.1	2.6	27.9	6.1
16.0	4.9	28.3	5.6
16.6	9.1	29.0	6.0
17.6	6.5	30.0	6.4
18.1	7.3		

Фиг. 3

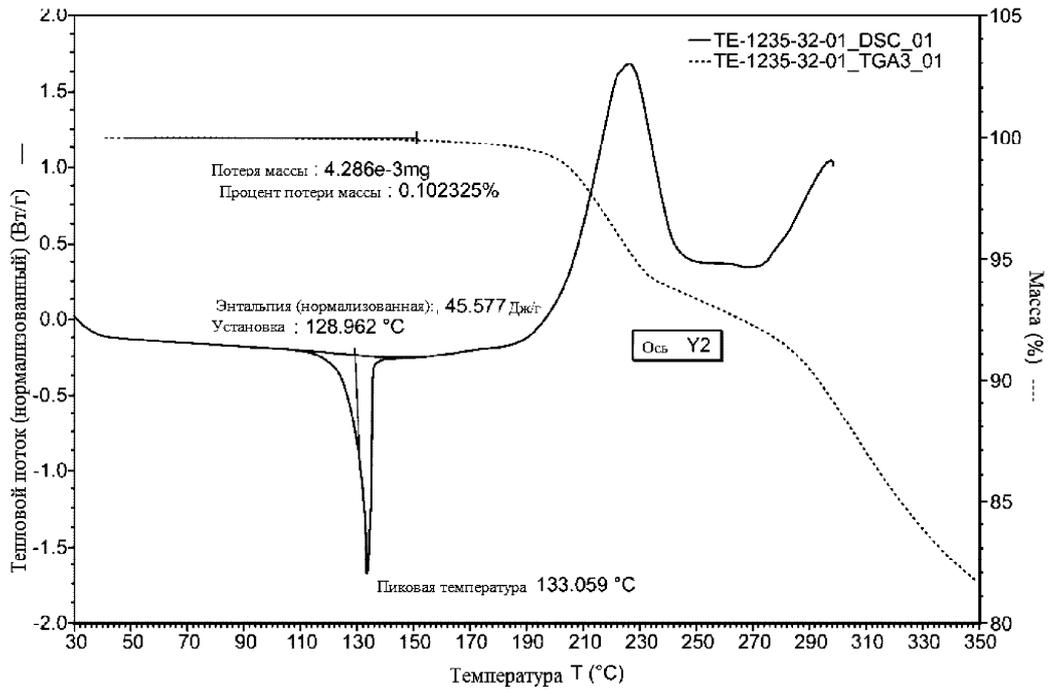
037521



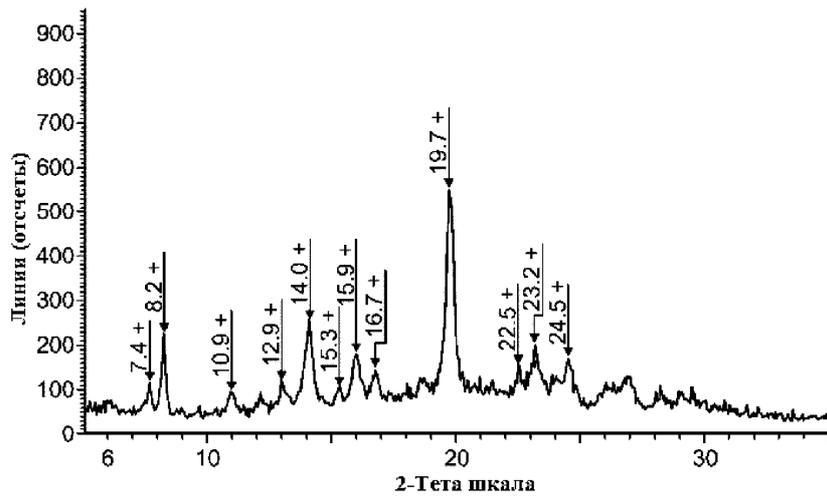


Угол 2-Тета °	Интенсивность %
5.9	15
7.5	34
8.2	49
10.8	28
12.7	30
13.4	25
14.1	21
15.1	51
15.8	41
16	22
16.3	32
16.6	22
17.0	25
18.0	19
18.5	19
19	100
19.5	23
20.2	86
20.7	28
21.3	19
21.8	20
22.5	29
23.3	41
23.6	42
24.4	44
24.9	27
26.4	27
26.9	23
28.2	19
28.7	21

Фиг. 6

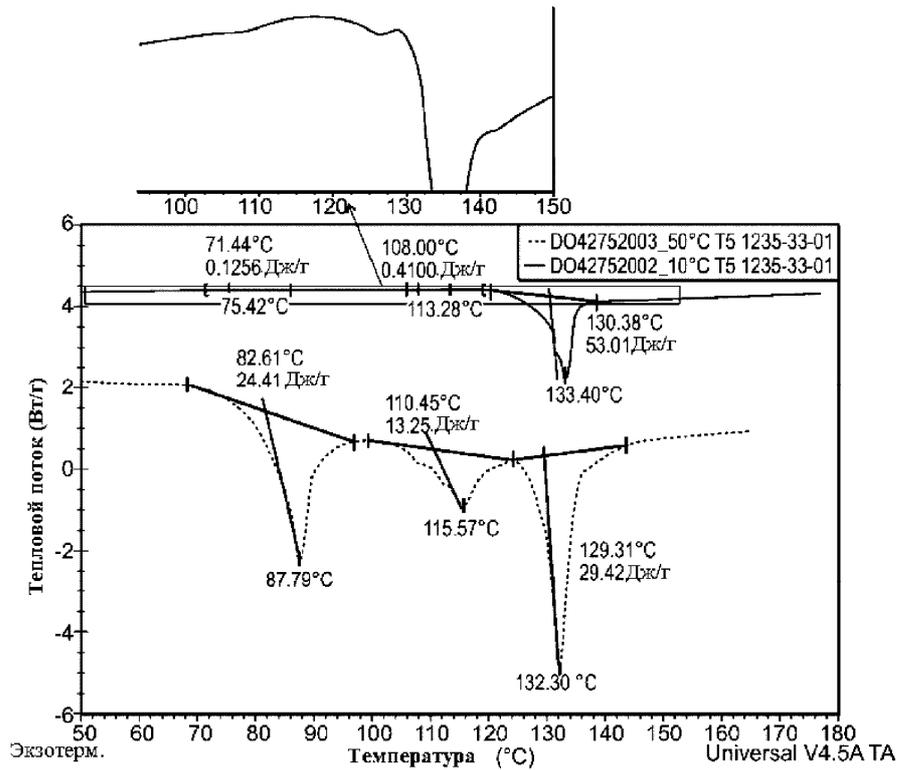


Фиг. 7

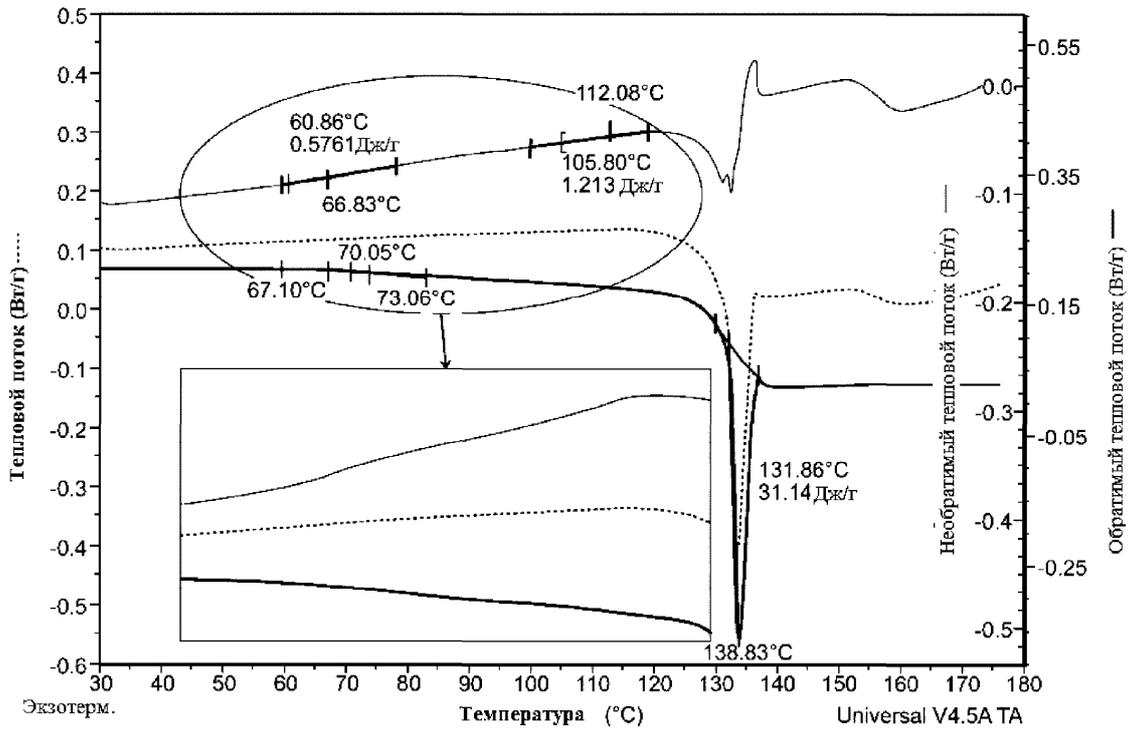


Угол 2-Тета °	Интенсивность %
7.6	19
8.2	39
10.9	16
12.9	20
14.0	46
15.3	18
15.9	31
16.7	24
19.7	100
22.5	26
23.2	35
24.5	30

Фиг. 8



Фиг. 9



Фиг. 10

