

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202191381 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.08.04

(51) Int. Cl. C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.11.15

(54) УЛУЧШЕННЫЙ СИНТЕЗ КЛЮЧЕВОГО ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ СОЕДИНЕНИЯ, ПРЕДСТАВЛЯЮЩЕГО СОБОЙ ИНГИБИТОР G12C KRAS

(31) 62/768,802

(32) 2018.11.16

(33) US

(86) PCT/US2019/061815

(87) WO 2020/102730 2020.05.22

(71) Заявитель:

ЭМДЖЕН ИНК. (US)

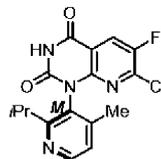
(72) Изобретатель:

Парсонз Эндрю Томас, Кочрен Брайан
МакНейл, Повазиник IV Уильям,
Капорини Марк Энтони (US)

(74) Представитель:

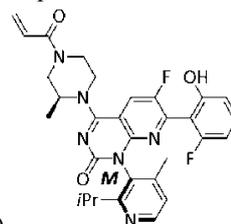
Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к улучшенному, эффективному, масштабируемому способу получения промежуточных соединений, как, например, соединение 5M, характеризующееся



структурой (I), применимых для синтеза соединений

, которые нацеливаются на



мутации G12C KRAS, как, например, характеризующиеся структурой (II)

A1

202191381

202191381

A1

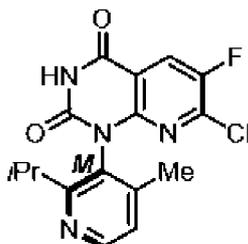
ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-568376EA/042

УЛУЧШЕННЫЙ СИНТЕЗ КЛЮЧЕВОГО ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ СОЕДИНЕНИЯ, ПРЕДСТАВЛЯЮЩЕГО СОБОЙ ИНГИБИТОР G12C KRAS

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к улучшенному, эффективному, масштабируемому способу получения промежуточных соединений, таких как соединение



5M, характеризующееся структурой , применимых для синтеза соединений, которые подавляют мутации G12C KRAS.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Мутации гена KRAS распространены при раке поджелудочной железы, аденокарциноме легкого, колоректальном раке, раке желчного пузыря, раке щитовидной железы и раке желчных протоков. Мутации KRAS также наблюдаются у приблизительно 25% пациентов с NSCLC, и некоторые исследования указывают на то, что мутации KRAS являются негативным прогностическим фактором у пациентов с NSCLC. Недавно было обнаружено, что мутации гомолога вирусного онкогена V-Ki-ras2 саркомы крыс Кирстен (KRAS) придают устойчивость к видам терапии, целенаправленно воздействующим на рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), при колоректальном раке; соответственно, мутационный статус KRAS может предоставлять важную информацию перед назначением терапии с использованием ТКИ. В совокупности в медицине существует необходимость в новых способах лечения пациентов с раком поджелудочной железы, аденокарциномой легкого или колоректальным раком, особенно для тех, у кого были диагностированы такие виды рака, характеризующиеся мутацией KRAS, и в том числе для тех, у кого наблюдалось прогрессирование после химиотерапии.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На фиг. 1 показана кристаллическая конфигурация композиции 4a.

На фиг. 2-1 показано перекрытие порошковых рентгенограмм для рацематов диона типов А-Е.

На фиг. 2-2 показано перекрытие порошковых рентгенограмм для сокристалла (1S)-(-)-камфановой кислоты.

На фиг. 2-3 показано перекрытие порошковых рентгенограмм для сокристалла (+)-2,3-добензил-D-винной кислоты.

На фиг. 2-4 показано перекрытие порошковых рентгенограмм для сокристалла D-(+)-яблочной кислоты.

На фиг. 2-5 показано перекрывание порошковых рентгенограмм для сокристалла М-диона при различных температурах.

На фиг. 2-6 показано перекрывание порошковых рентгенограмм для сокристалла Р-диона при различных температурах.

На фиг. 2-7 показано перекрывание порошковых рентгенограмм для смеси сокристалла М-диона и сокристалла Р-диона при различных температурах.

На фиг. 2-8 показано перекрывание порошковых рентгенограмм для рацемата диона при различных температурах (I/II).

На фиг. 2-9 показано перекрывание порошковых рентгенограмм для рацемата диона при различных температурах (I/II).

На фиг. 2-10 показана тройная фазовая диаграмма для сокристаллов М/Р-диона.

На фиг. 2-11 показана тройная фазовая диаграмма для М/Р-диона.

На фиг. 3-1 показана порошковая рентгенограмма для рацемата диона типа А.

На фиг. 3-2 показано перекрывание кривых TGA/DSC для рацемата диона типа А.

На фиг. 3-3 показан спектр ^1H ЯМР для рацемата диона типа А.

На фиг. 3-4 показано полученное посредством PLM изображение рацемата диона типа А.

На фиг. 3-5 показана порошковая рентгенограмма для рацемата диона типа В.

На фиг. 3-6 показано перекрывание кривых TGA/DSC для рацемата диона типа В.

На фиг. 3-7 показан спектр ^1H ЯМР для рацемата диона типа В.

На фиг. 3-8 показана порошковая рентгенограмма для рацемата диона типа С.

На фиг. 3-9 показано перекрывание кривых TGA/DSC для рацемата диона типа С.

На фиг. 3-10 показан спектр ^1H ЯМР для рацемата диона типа С.

На фиг. 3-11 показана порошковая рентгенограмма для рацемата диона типа D.

На фиг. 3-12 показано перекрывание кривых TGA/DSC для рацемата диона типа D.

На фиг. 3-13 показан спектр ^1H ЯМР для рацемата диона типа D.

На фиг. 3-14 показана порошковая рентгенограмма для рацемата диона типа E.

На фиг. 3-15 показано перекрывание кривых TGA/DSC для рацемата диона типа E.

На фиг. 3-16 показан спектр ^1H ЯМР для рацемата диона типа E.

На фиг. 3-17 показана порошковая рентгенограмма для сокристалла М-диона типа А.

На фиг. 3-18 показано перекрывание кривых TGA/DSC для сокристалла М-диона типа А.

На фиг. 3-19 показан спектр ^1H ЯМР для сокристалла М-диона типа А.

На фиг. 3-20 показана порошковая рентгенограмма для сокристалла Р-диона типа А.

На фиг. 3-21 показано перекрывание кривых TGA/DSC для сокристалла Р-диона типа А.

На фиг. 3-22 показан спектр ^1H ЯМР для сокристалла Р-диона типа А.

На фиг. 3-23 показано перекрывание порошковых рентгенограмм для форм рацемата диона.

На фиг. 3-24 показаны порошковые рентгенограммы для конкурентных образцов взвеси.

На фиг. 3-25 показано перекрытие порошковых рентгенограмм для полученного сокристалла Р-диона.

На фиг. 3-26 показано перекрытие спектров ^1H ЯМР для сокристаллов М/Р-диона.

На фиг. 3-27 показано перекрытие порошковых рентгенограмм для полученного сокристалла Р-диона.

На фиг. 4-1 показана диаграмма взаимного преобразования кристаллических форм сокристалла М-диона с DBTA.

На фиг. 5-1 показано перекрытие порошковых рентгенограмм для кристаллических форм сокристалла М-диона с DBTA (типы А-Е).

На фиг. 5-2 показано перекрытие порошковых рентгенограмм для кристаллических форм сокристалла М-диона с DBTA (типы F-K).

На фиг. 5-3 показано перекрытие порошковых рентгенограмм для кристаллических форм сокристалла М-диона с DBTA (типы L-Q).

На фиг. 5-4 показана порошковая рентгенограмма для типа А.

На фиг. 5-5 показаны кривые TGA/DSC для типа А.

На фиг. 5-6 показан спектр ^1H ЯМР для типа А.

На фиг. 5-7 показано перекрытие порошковой рентгенограммы для типа В.

На фиг. 5-8 показаны кривые TGA/DSC для типа В.

На фиг. 5-9 показан спектр ^1H ЯМР для типа В.

На фиг. 5-10 показана порошковая рентгенограмма для типа С.

На фиг. 5-11 показаны кривые TGA/DSC для типа С.

На фиг. 5-12 показан спектр ^1H ЯМР для типа С.

На фиг. 5-13 показана порошковая рентгенограмма для типа D.

На фиг. 5-14 показаны кривые TGA/DSC для типа D.

На фиг. 5-15 показан спектр ^1H ЯМР для типа D.

На фиг. 5-16 показана порошковая рентгенограмма для типа E.

На фиг. 5-17 показаны кривые TGA/DSC для типа E.

На фиг. 5-18 показан спектр ^1H ЯМР для типа E.

На фиг. 5-19 показана порошковая рентгенограмма для типа F.

На фиг. 5-20 показаны кривые TGA/DSC для типа F.

На фиг. 5-21 показан спектр ^1H ЯМР для типа F.

На фиг. 5-22 показана порошковая рентгенограмма для типа G.

На фиг. 5-23 показаны кривые TGA/DSC для типа G.

На фиг. 5-24 показан спектр ^1H ЯМР для типа G.

На фиг. 5-25 показана порошковая рентгенограмма для типа H.

На фиг. 5-26 показаны кривые TGA/DSC для типа H.

На фиг. 5-27 показан спектр ^1H ЯМР для типа H.

На фиг. 5-28 показана порошковая рентгенограмма для типа I.

На фиг. 5-29 показаны кривые TGA/DSC для типа I.

На фиг. 5-30 показан спектр ^1H ЯМР для типа I.

На фиг. 5-31 показана порошковая рентгенограмма для типа J.

На фиг. 5-32 показаны кривые TGA/DSC для типа J.

На фиг. 5-33 показан спектр ^1H ЯМР для типа J.

На фиг. 5-34 показана порошковая рентгенограмма для типа K.

На фиг. 5-35 показаны кривые TGA/DSC для типа K.

На фиг. 5-36 показан спектр ^1H ЯМР для типа K.

На фиг. 5-37 показана порошковая рентгенограмма для типа L.

На фиг. 5-38 показаны кривые TGA/DSC для типа L.

На фиг. 5-39 показан спектр ^1H ЯМР для типа L.

На фиг. 5-40 показана порошковая рентгенограмма для типа M.

На фиг. 5-41 показаны кривые TGA/DSC для типа M.

На фиг. 5-42 показан спектр ^1H ЯМР для типа M.

На фиг. 5-43 показана порошковая рентгенограмма для типа N.

На фиг. 5-44 показаны кривые TGA/DSC для типа N.

На фиг. 5-45 показан спектр ^1H ЯМР для типа N.

На фиг. 5-46 показана порошковая рентгенограмма для типа O.

На фиг. 5-47 показаны кривые TGA/DSC для типа O.

На фиг. 5-48 показан спектр ^1H ЯМР для типа O.

На фиг. 5-49 показана порошковая рентгенограмма для типа P.

На фиг. 5-50 показаны кривые TGA/DSC для типа P.

На фиг. 5-51 показан спектр ^1H ЯМР для типа P.

На фиг. 5-52 показана порошковая рентгенограмма для типа Q.

На фиг. 5-53 показаны кривые TGA/DSC для типа Q.

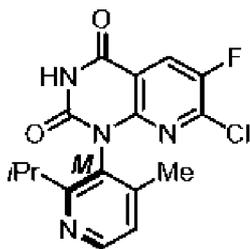
На фиг. 5-54 показан спектр ^1H ЯМР для типа Q.

На фиг. 6-1 показаны результаты HPLC для M-5 при разделении с использованием 1,3-дифенил-3-оксопропансульфоновой кислоты.

На фиг. 6-2 показаны результаты HPLC для 5 (избыток P-атропоизомера) при разделении с использованием 1,3-дифенил-3-оксопропансульфоновой кислоты.

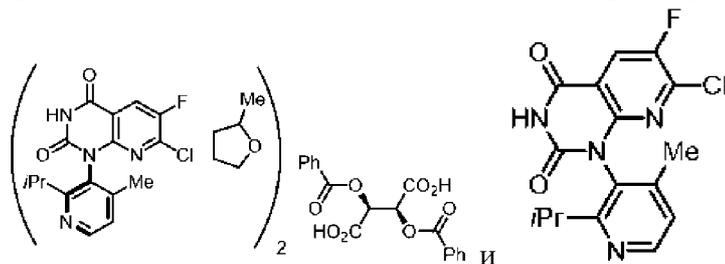
КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к улучшенному получению соединения, характеризующегося следующей химической структурой:

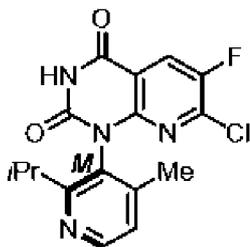


и его ключевых промежуточных соединений, т. е. композиций и соединений,

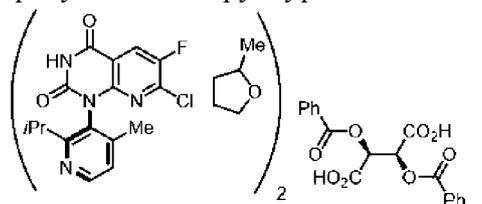
характеризующихся следующими химическими структурами:



Настоящее изобретение дополнительно относится к способу получения соединения 5M, характеризующегося следующей химической структурой:



Настоящее изобретение дополнительно относится к композиции, характеризующейся структурой



ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Определения

Аббревиатуры. Следующие аббревиатуры могут применяться в данном документе

ACN	ацетонитрил
AcOH	уксусная кислота
водн или водн.	водный
BOC или Boc	трет-бутилоксикарбонил
BuOH	n-бутанол
BuOAc	ацетат бутанола
cpme	циклопентилметилловый эфир
CHCl ₃	трихлорметан
DCE	1,2-дихлорэтан
DABCO	1,4-диазабцикло[2.2.2]октан
DCM	дихлорметан
DMA	N, N-диметилацетамид
DMAP	4-диметиламинопиридин

DME	1,2-диметоксиэтан
DMF	N, N-диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
Dppf, DPPF или dppf	1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
экв или экв. или эквив.	эквивалент
ESI или ES	ионизация электрораспылением
Et	этил
Et ₂ O	диэтиловый эфир
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
г	грамм
ч.	час
H ₂ O	вода
HPLC	жидкостная хроматография при высоком давлении
iPr	изопропил
IPA	изопропиловый спирт
IPAc	изопропилацетат
iPr ₂ NEt или DIPEA	N-этилдиизопропиламин (основание Хунига)
KHMDS	гексаметилдисилазид калия
KOAc	ацетат калия
LDA	диизопропиламид лития
реагент Лоуссона	2,4-бис(4-метоксифенил)-2,4-дитиоксо-1,3,2,4-дитиадифосфетан, 2,4-бис-(4-метоксифенил)-1,3-дитиа-2,4-дифосфетан-2,4-дисульфид
LC MS, LCMS, LC-MS или LC/MS	масс-спектрометрия с жидкостной хроматографией
LG	уходящая группа (например, галоген, мезилат, трифлат)
LHMDS или LiHMDS	гексаметилдисилазид лития
масса/заряд	масса, деленная на заряд
Me	метил
MeCN	ацетонитрил
MeOH	метанол
Met	металлические частицы, предназначенные для реакций кросс-сочетания (например, MgX, ZnX, SnR ₃ , SiR ₃ , B(OR) ₂)

2-MeTHF	2-метилтетрагидрофуран
мг	миллиграмм
мин.	минут
MIBK	4-метил-2-пентанон
мл	миллилитров
MS	масс-спектры
MTBE	метил-трет-бутиловый эфир
n-BuLi	n-бутиллитий
NaHMDS	гексаметилдисилазид натрия
NBS	N-бромсукцинимид
NCS	N-хлорсукцинимид
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
Pd ₂ (dba) ₃	трис(добензилиденацетон)дипалладий(0)
Pd(dppf)Cl ₂ ·DCM	[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном
Pd(PPh ₃) ₄	тетракис(трифенилфосфин)палладий(0)
Ph	фенил
PR или PG или защ. группа	защитная группа
rbf	круглодонная колба
RP-HPLC	жидкостная хроматография при высоком давлении с обращенной фазой
RT или к. т.	комнатная температура
нас. или насыщ.	насыщенный
SFC	сверхкритическая флюидная хроматография
SPhos Pd G3 или SPhos G3	(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил) [2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) метансульфонат
TBAF	тетра-n-бутиламмония фторид
TBTU	N, N,N',N'-тетраметил-O-(бензотриазол-1-ил)урония тетрафторборат
t-BuOH	<i>трет</i> -бутанол
TEA или Et ₃ N	триметиламин
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран

УФ	ультрафиолет
XRPD	рентгеновская порошковая дифрактометрия

Применение форм единственного числа, множественного числа и аналогичных ссылок в контексте описания настоящего изобретения (особенно в контексте формулы изобретения) должно толковаться как охватывающее как формы единственного числа, так и формы множественного числа, если не указано иное. Перечисление диапазонов значений в данном документе предназначено лишь для того, чтобы служить кратким способом обращения по отдельности к каждому отдельному значению, попадающему в данный диапазон, если не указано иное в данном документе, и каждое отдельное значение включено в описание, как если бы оно было отдельно указано в данном документе. Применение любого и всех примеров или иллюстративных формулировок (например, "такой как"), представленных в данном документе, предназначено для лучшего иллюстрирования настоящего изобретения и не является ограничением объема настоящего изобретения, если не заявлено иное. Ни одна формулировка в описании не должна истолковываться как указывающая на какой-либо незаявленный элемент как существенный для практической реализации настоящего изобретения.

Применяемый в данном документе термин "алкил" относится к C₁-C₈углеводородным группам с прямой и разветвленной цепью, включая без ограничения метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, 2,2-диметилпропил, н-гексил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 2,2-диметилбутил, 2,3-диметилбутил, 3,3-диметилбутил и 2-этилбутил. Термин C_{m-n} означает, что алкильная группа содержит от "m" до "n" атомов углерода. Термин "алкилен" относится к алкильной группе, имеющей заместитель. Алкильная (например, метил) или алкиленовая (например, -CH₂-) группа может быть замещена одним или несколькими и, как правило, одним - тремя заместителями, независимо выбранными, например, из галогена, трифторметила, трифторметокси, гидроксид, алкокси, нитро, циано, алкиламино, C₁-алкила, C₂-алкенила, C₂-алкинила, -NC, amino, -CO₂H, -CO₂C₁-C₈алкила, -OCOC₁-C₈алкила, C₃-C₁₀циклоалкила, C₃-C₁₀гетероциклоалкила, C₅-C₁₀арила и C₅-C₁₀гетероарила. Термин "галогеналкил", в частности, относится к алкильной группе, где по меньшей мере один, например один - шесть, или все атомы водорода в алкильной группе замещены атомами галогена.

Термины "алкенил" и "алкинил" указывают на алкильную группу, которая дополнительно содержит соответственно двойную связь или тройную связь.

Применяемый в данном документе термин "галоген" относится к фтору, хлору, бром и йоду. Термин "алкокси" определен как -OR, где R представляет собой алкил.

Применяемый в данном документе термин "амино" или "амин" взаимозаменяемо относится к -NR₂-группе, где каждый R представляет собой, например, H или заместитель. В некоторых вариантах осуществления аминогруппа дополнительно замещена с образованием иона аммония, например, NR₃⁺. Аммонийные фрагменты, в частности, включены в определение "амино" или "амин". Заместители могут представлять собой,

например, алкил, алкокси, циклоалкил, гетероциклоалкил, амид или карбоксилат. R-группа может быть дополнительно замещена, например, одной или несколькими, например, одной - четырьмя группами, выбранными из галогена, циано, алкенила, алкинила, алкила, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, мочевины, карбонила, карбоксилата, амина и амида. "Амидная" или "амидо-" группа взаимозаменяемо относится к группе, аналогичной аминной или аминогруппе, но дополнительно содержащей C(O), например -C(O)NR₂.

Применяемый в данном документе термин "арил" относится к C₆₋₁₄моноциклической или полициклической ароматической группе, предпочтительно C₆₋₁₀моноциклической или бициклической ароматической группе или к C₁₀₋₁₄полициклической ароматической группе. Примеры арильных групп включают без ограничения фенил, нафтил, флуоренил, азуленил, антрил, фенантрил, пиренил, бифенил и терфенил. Арил также относится к C₁₀₋₁₄бициклическим и трициклическим углеродным кольцам, где одно кольцо является ароматическим, а другие являются насыщенными, частично ненасыщенными или ароматическими, например, дигидронафтил, инденил, инданил или тетрагидронафтил (тетралинил). Если не указано иное, арильная группа может быть незамещенной или может быть замещена одной или несколькими и, в частности, одной - четырьмя группами, независимо выбранными, например, из галогена, C₁₋₈алкила, C₂₋₈алкенила, C₂₋₈алкинила, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, -CN, -NC, -OH, алкокси, амино, -CO₂H, -CO₂C₁₋₈алкила, -OCOC₁₋₈алкила, C₃₋₁₀циклоалкила, C₃₋₁₀гетероциклоалкила, C₅₋₁₀арила и C₅₋₁₀гетероарила.

Применяемый в данном документе термин "циклоалкил" относится к моноциклическому или полициклическому неароматическому карбоциклическому кольцу, где полициклическое кольцо может быть конденсированным, соединенным мостиковой связью кольцом или спирокольцом. Карбоциклическое кольцо может содержать от 3 до 10 углеродных атомов кольца. Предусмотренные карбоциклические кольца включают без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил и циклононил.

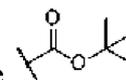
Применяемый в данном документе термин "гетероциклоалкил" означает моноциклическую или полициклическую (например, бициклическую), насыщенную или частично ненасыщенную кольцевую систему, содержащую 3 или более (например, от 3 до 12, от 4 до 10, от 4 до 8 или от 5 до 7) атомов в общей сложности, из которых один - пять (например, 1, 2, 3, 4 или 5) атомов независимо выбраны из азота, кислорода и серы. Неограничивающие примеры гетероциклоалкильных групп включают азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, дигидропирролил, морфолинил, тиоморфолинил, дигидропиридинил, оксациклогептил, диоксациклогептил, тиациклогептил и диазациклогептил.

Если не указано иное, циклоалкильная или гетероциклоалкильная группа может быть незамещенной или может быть замещена одной или несколькими и, в частности, одной - четырьмя группами. Некоторые предусмотренные заместители включают галоген, C₁₋₈алкил, C₂₋₈алкенил, C₂₋₈алкинил, -OCF₃, -NO₂, -CN, -NC, -OH, алкокси, амино, -CO₂H, -

CO₂C₁-C₈алкил, -OCOC₁-C₈алкил, C₃-C₁₀циклоалкил, C₃-C₁₀гетероциклоалкил, C₅-C₁₀арил и C₅-C₁₀гетероарил.

Применяемый в данном документе термин "гетероарил" относится к моноциклической или полициклической кольцевой системе (например, бициклической), содержащей от одного до трех ароматических колец и содержащей от одного до четырех (например, 1, 2, 3 или 4) гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы в ароматическом кольце. В некоторых вариантах осуществления гетероарильная группа содержит от 5 до 20, от 5 до 15, от 5 до 10 или от 5 до 7 атомов кольца. Гетероарил также относится к C₁₀₋₁₄бициклическим и трициклическим кольцам, где одно кольцо является ароматическим, а другие являются насыщенными, частично ненасыщенными или ароматическими. Примеры гетероарильных групп включают без ограничения фуранил, имидазолил, изотиазолил, изоксазолил, оксадиазолил, оксазолил, пиразинил, пиразолил, пиридазинил, пиридил, пиримидинил, пирролил, тиadiaзолил, тиазолил, тиенил, тетразолил, триазинил, триазолил, бензофуранил, бензимидазолил, бензоизоксазолил, бензопиранил, бензотиадиазолил, бензотиазолил, бензотиенил, бензотиофенил, бензотриазолил, бензоксазолил, фуропиридил, имидазопиридинил, имидазотиазолил, индолизинил, индолил, индазолил, изобензофуранил, изобензотиенил, изоиндолил, изохинолинил, изотиазолил, нафтиридинил, оксазолопиридинил, фталазинил, птеридинил, пуридил, пиридопиридил, пирролопиридил, хинолинил, хиноксалинил, хиназолинил, тиadiaзолопиридинил и тиенопиридил. Если не указано иное, гетероарильная группа может быть незамещенной или может быть замещена одним или несколькими и, в частности, одним - четырьмя или одним или двумя заместителями. Предусмотренные заместители включают галоген, C₁₋₈алкил, C₂₋₈алкенил, C₂₋₈алкинил, -OCF₃, -NO₂, -CN, -NC, -OH, алкокси, amino, -CO₂H, -CO₂C₁-C₈алкил, -OCOC₁-C₈алкил, C₃-C₁₀циклоалкил, C₃-C₁₀гетероциклоалкил, C₅-C₁₀арил и C₅-C₁₀гетероарил.

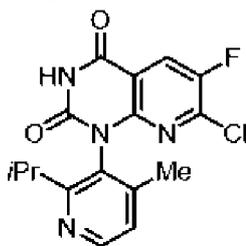
Применяемый в данном документе термин Вос относится к структуре



ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

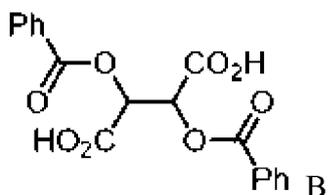
Вариант осуществления 1

В одном варианте осуществления настоящего изобретения в настоящем изобретении предусматривается композиция, при этом композиция содержит соединение формулы 4,



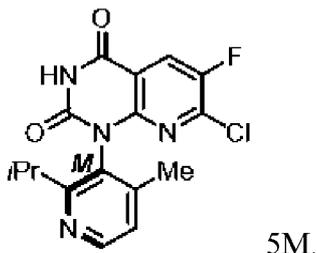
4,

и соединение формулы В,



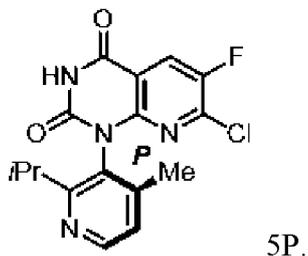
Вариант осуществления 2

В другом варианте осуществления настоящего изобретения в настоящем изобретении предусматривается композиция согласно варианту осуществления 1, где соединение формулы 4 представляет собой соединение формулы 5M:



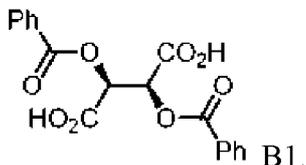
Вариант осуществления 3

В другом варианте осуществления настоящего изобретения в настоящем изобретении предусматривается композиция согласно варианту осуществления 1, где соединение формулы 4 представляет собой соединение формулы 5P:



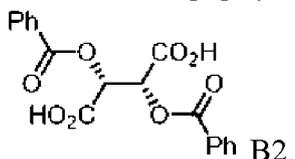
Вариант осуществления 4

В другом варианте осуществления настоящего изобретения в настоящем изобретении предусматривается композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-3, где соединение формулы B представляет собой соединение формулы B1:



Вариант осуществления 5

В другом варианте осуществления настоящего изобретения в настоящем изобретении предусматривается композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-3, где соединение формулы B представляет собой соединение формулы B2:

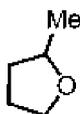


Вариант осуществления 6

В другом варианте осуществления настоящего изобретения в настоящем изобретении предусматривается композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-5, где композиция предусматривает соотношение соединения формулы 4 и соединения формулы В, составляющее 2 к 1.

Вариант осуществления 7

В другом варианте осуществления настоящего изобретения в настоящем изобретении предусматривается композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-6, где композиция дополнительно содержит 2-метилтетрагидрофуран, характеризующийся формулой

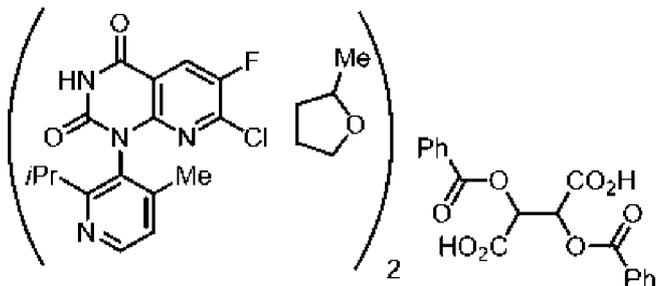


Вариант осуществления 8

В другом варианте осуществления настоящего изобретения в настоящем изобретении предусматривается композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-7, где соотношение 2-метилтетрагидрофурана и соединения формулы В составляет 2 к 1.

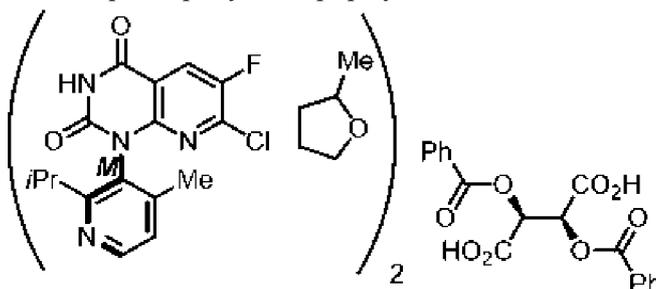
Вариант осуществления 9

В другом варианте осуществления настоящего изобретения в настоящем изобретении предусматривается композиция согласно варианту осуществления 1, где композиция характеризуется формулой



Вариант осуществления 10

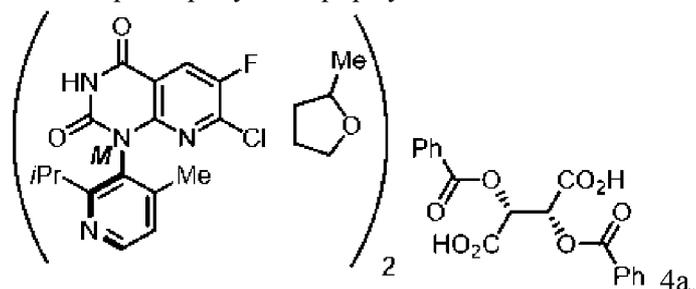
В другом варианте осуществления настоящего изобретения в настоящем изобретении предусматривается композиция согласно варианту осуществления 9, где композиция характеризуется формулой



Вариант осуществления 11

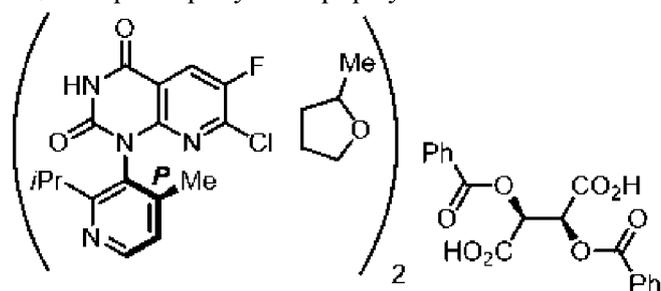
В другом варианте осуществления настоящего изобретения в настоящем

изобретении предусматривается композиция согласно варианту осуществления 9, где композиция характеризуется формулой



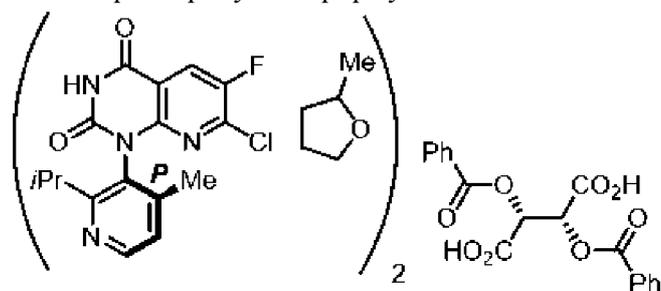
Вариант осуществления 12

В другом варианте осуществления настоящего изобретения в настоящем изобретении предусматривается композиция согласно варианту осуществления 9, где композиция характеризуется формулой



Вариант осуществления 13

В другом варианте осуществления настоящего изобретения в настоящем изобретении предусматривается композиция согласно варианту осуществления 9, где композиция характеризуется формулой

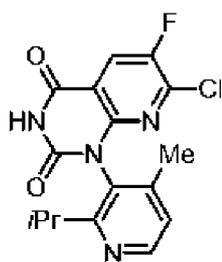


Вариант осуществления 14

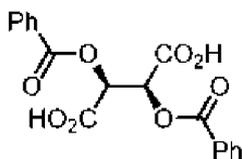
В другом варианте осуществления настоящего изобретения в настоящем изобретении предусматривается композиция согласно любому из вариантов осуществления 1-13, где композиция находится в кристаллическом состоянии.

Вариант осуществления 15

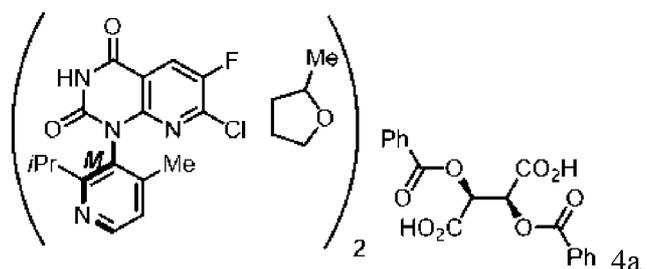
В другом варианте осуществления настоящего изобретения в настоящем изобретении предусматривается способ получения композиции формулы 4а, при этом способ включает осуществление реакции соединения 4, характеризующегося следующей химической структурой:



4, с соединением В1, характеризующимся формулой



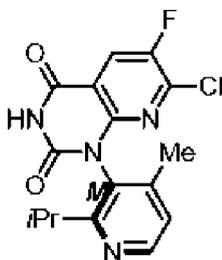
в присутствии 2-метилтетрагидрофурана с образованием композиции формулы 4а,



характеризующейся структурой

Вариант осуществления 16

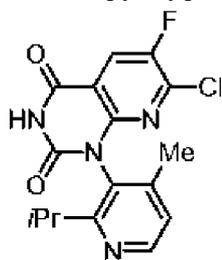
В другом варианте осуществления настоящего изобретения в настоящем изобретении предусматривается способ получения соединения формулы 5M, характеризующегося следующей химической структурой:



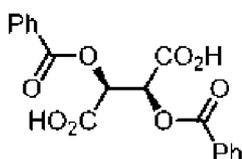
5M,

при этом способ включает:

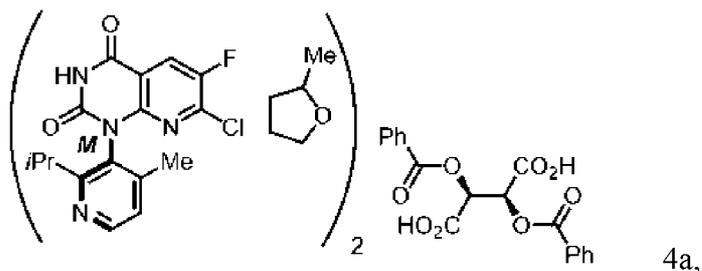
а) осуществление реакции соединения 4, характеризующегося следующей химической структурой:



4, с соединением В1, характеризующимся формулой



в присутствии 2-метилтетрагидрофурана с образованием композиции формулы 4а,



характеризующейся структурой
представленной в виде кристаллов;

b) выделение композиции 4а и

c) обработку выделенной композиции 4а основанием с получением соединения формулы 5M.

Вариант осуществления 17

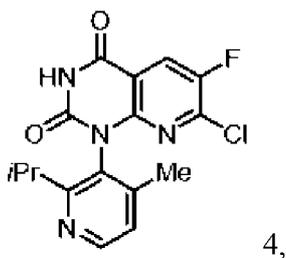
В другом варианте осуществления настоящего изобретения в настоящем изобретении предусматривается способ согласно варианту осуществления 16, где основание представляет собой Na_2HPO_4 .

Вариант осуществления 18

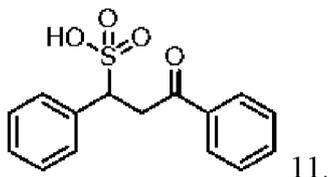
В другом варианте осуществления настоящего изобретения в настоящем изобретении предусматривается способ согласно варианту осуществления 16, где основание представляет собой NaHCO_3 .

Вариант осуществления 19

В другом варианте осуществления настоящего изобретения в настоящем изобретении предусматривается композиция, при этом композиция содержит соединение формулы 4,

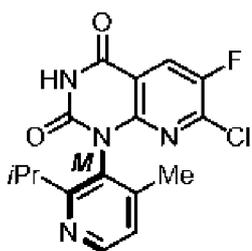


и соединение формулы 11,



Вариант осуществления 20

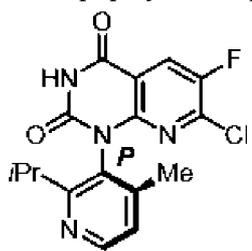
В другом варианте осуществления настоящего изобретения в настоящем изобретении предусматривается композиция согласно варианту осуществления 19, где соединение формулы 4 представляет собой соединение формулы 5M:



5M.

Вариант осуществления 21

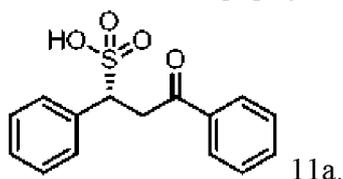
В другом варианте осуществления настоящего изобретения в настоящем изобретении предусматривается композиция согласно варианту осуществления 19, где соединение формулы 4 представляет собой соединение формулы 5P:



5P.

Вариант осуществления 22

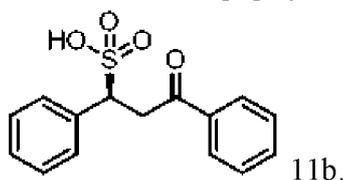
В другом варианте осуществления настоящего изобретения в настоящем изобретении предусматривается композиция согласно любому из вариантов осуществления 19-21, где соединение формулы 11 представляет собой соединение формулы 11a:



11a.

Вариант осуществления 23

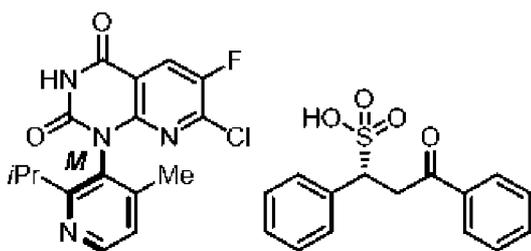
В другом варианте осуществления настоящего изобретения в настоящем изобретении предусматривается композиция согласно любому из вариантов осуществления 19-21, где соединение формулы 11 представляет собой соединение формулы 11b:



11b.

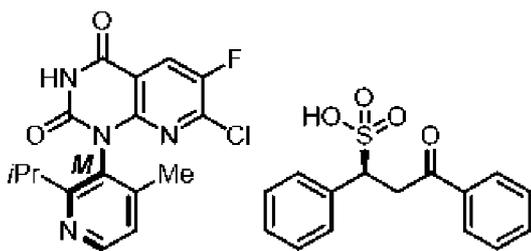
Вариант осуществления 24

В другом варианте осуществления настоящего изобретения в настоящем изобретении предусматривается композиция согласно варианту осуществления 19, где композиция характеризуется формулой



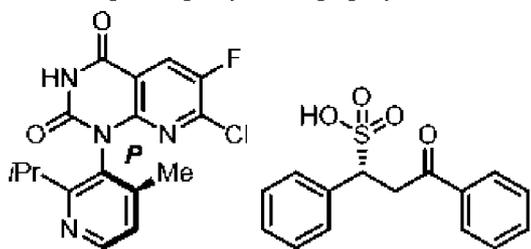
Вариант осуществления 25

В другом варианте осуществления настоящего изобретения в настоящем изобретении предусматривается композиция согласно варианту осуществления 19, где композиция характеризуется формулой



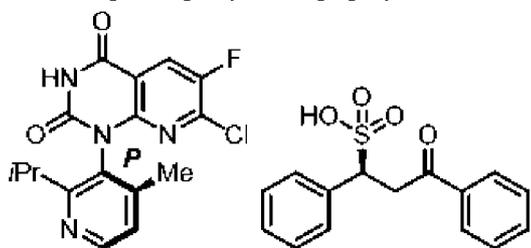
Вариант осуществления 26

В другом варианте осуществления настоящего изобретения в настоящем изобретении предусматривается композиция согласно варианту осуществления 19, где композиция характеризуется формулой



Вариант осуществления 27

В другом варианте осуществления настоящего изобретения в настоящем изобретении предусматривается композиция согласно варианту осуществления 19, где композиция характеризуется формулой

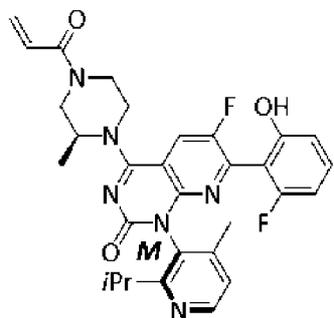


Вариант осуществления 28

В другом варианте осуществления настоящего изобретения в настоящем изобретении предусматривается композиция согласно любому из вариантов осуществления 19-27, где композиция предусматривает соотношение соединения формулы 4 и соединения формулы 11, составляющее 1 к 1.

Вариант осуществления 29

В другом варианте осуществления настоящего изобретения в настоящем изобретении предусматривается способ согласно варианту осуществления 16, где соединение формулы 5M применяют для получения соединения, характеризующегося



формулой 9:

9.

Вариант осуществления 30

Способ согласно варианту осуществления 29, где способ дополнительно включает смешивание соединения формулы 9 с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом с получением фармацевтической композиции.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением

В данном документе предусмотрены ингибиторы KRAS, характеризующиеся структурами, рассмотренными более подробно ниже.

Соединения, раскрытые в данном документе, включают все фармацевтически приемлемые меченные изотопами соединения, при этом один или несколько атомов соединений, раскрытых в данном документе, заменены атомами, имеющими такое же атомное число, но атомную массу или массовое число, отличные от атомной массы или массового числа, обычно обнаруживаемых в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в раскрытые соединения, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора, хлора и йода, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I и ^{125}I соответственно. Такие меченные радиоактивным изотопом соединения могут применяться для способствования определению или измерению эффективности соединений посредством описания, например, места или механизма действия или аффинности связывания с фармакологически важным местом действия. Некоторые меченные изотопами соединения по настоящему изобретению, например, соединения, в которые включен радиоактивный изотоп, являются применимыми в исследованиях распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях. Радиоактивные изотопы тритий, т. е. ^3H , и углерод-14, т. е. ^{14}C , являются, в частности, применимыми для данной цели с учетом легкости их введения и готовых средств для их обнаружения.

Замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, т. е. ^2H , может предоставлять некоторые терапевтические преимущества, возникающие вследствие более высокой устойчивости к инактивации в процессе метаболизма, например, повышенный период полувыведения *in vivo* или сниженные требования к дозировке, и, следовательно,

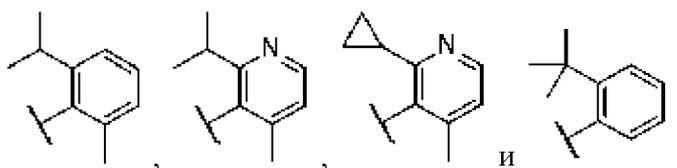
является более предпочтительным в некоторых обстоятельствах.

Замещение позитронно-активными изотопами, такими как ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O и ^{13}N , может применяться в исследованиях с использованием позитронно-эмиссионной томографии (PET) для определения степени занятости рецептора субстратом. Меченные изотопами соединения со структурой (I), как правило, могут быть получены с помощью традиционных методик, известных специалистам в данной области техники, или с помощью способов, аналогичных способам, описанным в разделах Препараты и Примеры, как изложено ниже, с применением соответствующего меченного изотопом реагента вместо немеченого реагента, используемого ранее.

Меченные изотопами соединения, раскрытые в данном документе, как правило, могут быть получены с помощью традиционных методик, известных специалистам в данной области техники, или с помощью способов, аналогичных способам, описанным в прилагаемых примерах и схемах, с применением соответствующего меченного изотопом реагента вместо немеченого реагента, используемого ранее.

Некоторые из соединений, раскрытые в данном документе, могут существовать в виде стереоизомеров (т. е. изомеров, которые отличаются лишь пространственным расположением атомов), включая оптические изомеры и конформационные изомеры (или конформеры). Соединения, раскрытые в данном документе, включают все стереоизомеры как в виде чистых препаратов отдельных стереоизомеров, так и в виде обогащенных препаратов каждого стереоизомера, и как рацемические смеси таких стереоизомеров, так и отдельные диастереомеры и энантиомеры, которые могут быть разделены в соответствии со способами, которые известны специалистам в данной области техники. Кроме того, соединения, раскрытые в данном документе, включают все таутомерные формы соединений.

Некоторые из соединений, раскрытых в данном документе, могут существовать в виде атропоизомеров, которые являются конформационными стереоизомерами, которые возникают, когда вращение вокруг одинарной связи в молекуле предотвращается или сильно замедляется в результате стерических взаимодействий с другими частями молекулы. Соединения, раскрытые в данном документе, включают все атропоизомеры как в виде чистых препаратов отдельных атропоизомеров, так и в виде обогащенных препаратов каждого атропоизомера или неспецифическую смесь каждого атропоизомера. В тех случаях, если вращательный барьер вокруг одинарной связи достаточно высок, и взаимопревращение между конформациями является достаточно медленным, то могут допускаться разделение и выделение изомерных видов молекул. Например, группы, такие



как без ограничения следующие группы:

могут демонстрировать ограниченное вращение.

Термин "моногидрат" означает соль соединения 9, имеющую приблизительно одну связанную молекулу воды. Специалистам в данной области будет понятно, что точное количество связанных молекул воды может незначительно изменяться в любой момент времени при изменяющихся температуре, давлении и другом влиянии окружающей среды. Предполагается, что все незначительные изменения количества связанных молекул воды входят в объем настоящего изобретения.

Термин "дигидрат" означает соль соединения 9, имеющую приблизительно две связанные молекулы воды. Специалистам в данной области будет понятно, что точное количество связанных молекул воды может незначительно изменяться в любой момент времени при изменяющихся температуре, давлении и другом влиянии окружающей среды. Предполагается, что все незначительные изменения количества связанных молекул воды входят в объем настоящего изобретения.

Термин "сокристалл" означает кристаллический материал, содержащий два или более соединений при температуре окружающей среды (от 20°C до 25°C, предпочтительно 20°C), из которых по меньшей мере два удерживаются вместе за счет слабого взаимодействия, где по меньшей мере одно из соединений является сокристаллообразователем, а другое является соединением 5. Слабое взаимодействие определяется как взаимодействие, которое не является ни ионным, ни ковалентным и включает, например, водородные связи, силы Ван-дер-Ваальса и π - π -взаимодействия.

Термин "аморфная форма" или "аморфный" означает материал, который лишен дальнего порядка и вследствие этого не демонстрирует отчетливых пиков дифракции рентгеновских лучей, то есть пика дифракции Брэгга. Порошковая рентгенограмма аморфного материала характеризуется одним или несколькими аморфными гало.

Термин "аморфное гало" представляет собой примерно колоколообразный максимум на порошковой рентгенограмме аморфного вещества.

Термин "по сути чистый" относится к твердой форме соединения 9, имеющей чистоту более приблизительно 95%, в частности, более приблизительно 99,5%, более конкретно, более приблизительно 99,8% и, еще более конкретно, более приблизительно 99,9%.

Термин "пациент" означает животных, таких как собаки, кошки, коровы, лошади, овцы и люди. Конкретными пациентами являются млекопитающие. Термин пациент включает самцов и самок.

Термины "лечение", "лечить" или "осуществление лечения" и т. п. включают предупреждающее (например, профилактическое) и паллиативное лечение.

Термин "вспомогательное вещество" означает любые фармацевтически приемлемую добавку, носитель, разбавитель, вспомогательное средство или другой ингредиент, отличный от активного фармацевтического ингредиента (API), которые, как правило, включают для составления и/или введения пациенту.

Фармацевтические композиции, введение доз и пути введения

Также в данном документе предусмотрены фармацевтические композиции, которые

содержат соединение, раскрытое в данном документе, вместе с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, таким как, например, разбавитель или носитель. Соединения и фармацевтические композиции, подходящие для применения в настоящем изобретении, предусматривают таковые, где соединение может быть введено в эффективном количестве для достижения своего предназначения. Введение соединения описано более подробно ниже.

Подходящие фармацевтические составы могут быть определены специалистом в данной области техники в зависимости от пути введения и необходимой дозы. См., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 1435-712 (18th ed., Mack Publishing Co, Истон, Пенсильвания, 1990 г.). Составы могут влиять на физическое состояние, стабильность, скорость *in vivo* высвобождения и скорость *in vivo* выведения введенных средств. В зависимости от пути введения подходящая доза может быть рассчитана в соответствии с весом тела, площадью поверхности тела или размером органов. Специалисты в данной области техники обычно проводят дальнейшее уточнение расчетов, необходимых для определения соответствующей лечебной дозы, без излишних экспериментов, особенно с учетом информации о дозе и анализов, раскрытых в данном документе, а также фармакокинетических данных, которые можно получить в клинических испытаниях на животных или людях.

Фразы "фармацевтически приемлемый" или "фармакологически приемлемый" относятся к молекулярным веществам и композициям, которые не вызывают нежелательных, аллергических или других неблагоприятных реакций при введении животному или человеку. Применяемый в данном документе термин "фармацевтически приемлемый" включает все возможные растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые средства, изотонические средства и средства, замедляющие абсорбцию, и т. п. Применение таких вспомогательных веществ для фармацевтически активных веществ широко известно в уровне техники. За исключением случаев, когда какие-либо традиционные среды или средство несовместимы с терапевтическими композициями, предполагается их применение в терапевтических композициях. Дополнительные активные ингредиенты также могут быть включены в композиции. В иллюстративных вариантах осуществления состав может содержать сухую кукурузную патоку, высокоолеиновое сафлоровое масло, кокосовое масло, соевое масло, L-лейцин, трехосновный фосфат кальция, L-тирозин, L-пролин, L-лизина ацетат, ДАТЕМ (эмульгатор), L-глутамин, L-валин, двухосновный фосфат калия, L-изолейцин, L-аргинин, L-аланин, глицин, L-аспарагин моногидрат, L-серин, цитрат калия, L-треонин, цитрат натрия, хлорид магния, L-гистидин, L-метионин, аскорбиновую кислоту, карбонат кальция, L-глутаминовую кислоту, L-цистина дигидрохлорид, L-триптофан, L-аспарагиновую кислоту, холинхлорид, таурин, м-инозитол, сульфат железа(II), аскорбилпальмитат, сульфат цинка, L-карнитин, альфа-токоферилацетат, хлорид натрия, ниацинамид, смешанные токоферолы, пантотенат кальция, сульфат меди(II), тиаминхлорид гидрохлорид, витамин А пальмитат, сульфат марганца, рибофлавин, пиридоксин

гидрохлорид, фолиевую кислоту, бета-каротин, иодид калия, филлохинон, биотин, селенат натрия, треххлористый хром, молибдат натрия, витамин D3 и цианокобаламин.

Соединение может присутствовать в фармацевтической композиции в виде фармацевтически приемлемой соли. Применяемая в данном документе фраза "фармацевтически приемлемые соли" включает, например, соли присоединения основания и соли присоединения кислоты.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения основания могут быть образованы с помощью металлов или аминов, таких как щелочные и щелочноземельные металлы или органические амины. Фармацевтически приемлемые соли соединений также могут быть получены с помощью фармацевтически приемлемого катиона. Подходящие фармацевтически приемлемые катионы широко известны специалистам в данной области техники и включают щелочной, щелочноземельный, аммонийный катионы и катионы четвертичного аммония. Также возможным является использование карбонатов или гидрокарбонатов. Примеры металлов, применяемых в качестве катионов, представляют собой натрий, калий, магний, аммоний, кальций или трехвалентное железо и т. п. Примеры подходящих аминов включают изопропиламин, триметиламин, гистидин, N, N'-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаин, холин, диэтанолламин, дициклогексиламин, этилендиамин, N-метилглюкамин и прокаин.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты включают соли неорганических или органических кислот. Примеры подходящих солей присоединения кислоты включают гидрохлориды, формиаты, ацетаты, цитраты, салицилаты, нитраты, фосфаты. Другие подходящие фармацевтически приемлемые соли широко известны специалистам в данной области техники и включают, например, соли, образованные с помощью муравьиной, уксусной, лимонной, щавелевой, винной или миндальной кислот, с помощью хлористоводородной кислоты, бромистоводородной кислоты, серной кислоты или фосфорной кислоты; с помощью органических карбоновых, сульфоновых, сульфо- или фосфокилот или N-замещенных сульфаминовых кислот, например, уксусной кислоты, трифторуксусной кислоты (TFA), пропионовой кислоты, гликолевой кислоты, янтарной кислоты, малеиновой кислоты, гидроксималеиновой кислоты, метилмалеиновой кислоты, фумаровой кислоты, яблочной кислоты, винной кислоты, молочной кислоты, щавелевой кислоты, глюконовой кислоты, глюкаровой кислоты, глюкуроновой кислоты, лимонной кислоты, бензойной кислоты, коричной кислоты, миндальной кислоты, салициловой кислоты, 4-аминосалициловой кислоты, 2-феноксibenзойной кислоты, 2-ацетоксибензойной кислоты, эмбоновой кислоты, никотиновой кислоты или изоникотиновой кислоты и с помощью аминокислот, таких как 20 альфа-аминокислот, вовлеченные в синтез белков в природе, например, глутаминовая кислота или аспарагиновая кислота, а также с помощью фенилуксусной кислоты, метансульфоновой кислоты, этансульфоновой кислоты, 2-гидроксиэтансульфоновой кислоты, этан-1,2-дисульфоновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты, 4-метилбензолсульфоновой кислоты, нафталин-2-сульфоновой кислоты, нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты, 2- или

3-фосфоглицерата, глюкозо-6-фосфата, N-циклогексилсульфаминовой кислоты (с образованием цикламатов) или с помощью других кислотных органических соединений, таких как аскорбиновая кислота.

Фармацевтические композиции, содержащие соединения, раскрытые в данном документе, могут быть изготовлены традиционным способом, например, посредством способов традиционного смешивания, растворения, гранулирования, изготовления драже, растирания в порошок, эмульгирования, инкапсуляции, захвата или лиофилизации. Надлежащий состав зависит от выбранного пути введения.

Подходящие композиции для перорального введения могут быть легко составлены путем объединения соединения, раскрытого в данном документе, с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, такими как носители, широко известные в уровне техники. Такие вспомогательные вещества и носители позволяют составлять соединения по настоящему изобретению в виде таблеток, пилюль, драже, капсул, жидкостей, гелей, сиропов, взвесей, суспензий и т. п. для перорального приема внутрь пациентом, который подлежит лечению. Фармацевтические препараты для перорального применения могут быть получены путем добавления к соединению, раскрытому в данном документе, твердого вспомогательного вещества, необязательно измельчения полученной смеси и обработки смеси гранул после добавления при необходимости подходящих вспомогательных средств с получением таблеток или ядер драже. Подходящие вспомогательные вещества включают, например, наполнители и целлюлозные препараты. При необходимости могут быть добавлены вещества для улучшения распадаемости таблеток. Фармацевтически приемлемые ингредиенты хорошо известны для различных типов составов и могут представлять собой, например, связующие (например, природные или синтетические полимеры), смазывающие вещества, поверхностно-активные вещества, подсластители и ароматизирующие средства, материалы для нанесения покрытия, консерванты, красители, загустители, вспомогательные средства, антимикробные средства, антиоксиданты и носители для различных типов составов.

Если терапевтически эффективное количество соединения, раскрытого в данном документе, вводят перорально, то композиция, как правило, находится в форме твердого состава (например, таблетки, капсулы, пилюли, порошок или пастилки) или жидкого состава (например, водной суспензии, раствора, настойки или сиропа).

При введении в форме таблетки композиция может дополнительно содержать функциональное твердое вещество и/или твердый носитель, такой как желатин или вспомогательное средство. Таблетка, капсула и порошок могут содержать от приблизительно 1 до приблизительно 95% соединения и предпочтительно от приблизительно 15 до приблизительно 90% соединения.

При введении в форме жидкости или суспензии могут быть добавлены функциональная жидкость и/или жидкий носитель, такой как вода, углеводородный носитель или масла животного или растительного происхождения. Жидкая форма композиции может дополнительно содержать физиологический раствор, растворы

сахарных спиртов, растворы декстрозы или других сахаридов или гликоли. При введении в форме жидкости или суспензии композиция может содержать от приблизительно 0,5 до приблизительно 90% по весу соединения, раскрытого в данном документе, и предпочтительно от приблизительно 1 до приблизительно 50% соединения, раскрытого в данном документе. В одном варианте осуществления предусмотрено, что жидкий носитель является неводным или по сути неводным. Композиция, предназначенная для введения в форме жидкости, может поставляться в виде быстрорастворимого твердого состава или суспензии для растворения непосредственно перед введением.

Если терапевтически эффективное количество соединения, раскрытого в данном документе, вводят посредством внутривенной, кожной или подкожной инъекции, композиция находится в форме апиrogenного, приемлемого для парентерального введения водного раствора. Получение таких приемлемых для парентерального введения растворов, имеющих соответствующие рН, изотоничность, стабильность и т. п., находится в пределах квалификации специалиста в данной области. Предпочтительная композиция для внутривенной, кожной или подкожной инъекции, как правило, содержит в дополнение к соединению, раскрытому в данном документе, изотоническую среду-носитель. Такие композиции могут быть получены для введения в виде растворов свободного основания или фармакологически приемлемых солей в воде, соответствующим образом смешанных с поверхностно-активным веществом, таким как гидроксипропилцеллюлоза. Дисперсии также могут быть получены в глицерине, жидких полиэтиленгликолях и их смесях, а также в маслах. В обычных условиях хранения и применения такие препараты могут необязательно содержать консервант для предотвращения роста микроорганизмов.

Инъекционные композиции могут включать стерильные водные растворы, суспензии или дисперсии и стерильные порошки для немедленного получения стерильных инъекционных растворов, суспензий или дисперсий. Во всех вариантах осуществления форма должна быть стерильной и должна быть текучей до такой степени, чтобы ее можно было легко вводить шприцем. Она должна быть устойчивой в условиях изготовления и хранения и должна противостоять загрязняющему действию микроорганизмов, таких как бактерии и грибы, благодаря необязательному включению консерванта. Носитель может представлять собой растворитель или дисперсионную среду, содержащую, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и т. п.), их подходящие смеси, а также растительные масла. В одном варианте осуществления предусмотрено, что носитель является неводным или по сути неводным. Надлежащая текучесть может поддерживаться, например, путем применения покрытия, такого как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц соединения в варианте осуществления в виде дисперсии и путем использования поверхностно-активных веществ. Предотвращение воздействия микроорганизмов может быть вызвано различными антибактериальными и противогрибковыми средствами, например, парабенами, хлорбутанолом, фенолом, сорбиновой кислотой, тиомерсалом и т. п. Во множестве вариантов осуществления будет предпочтительным включение изотонических средств,

например, сахаров или хлорида натрия. Пролонгированная абсорбция инъекционных композиций может быть достигнута путем применения в композициях средств замедляющих абсорбцию, например моностеарата алюминия и желатина.

Стерильные инъекционные растворы получают путем дополнения по мере необходимости активных соединений в требуемом количестве в соответствующем растворителе различными другими ингредиентами, перечисленными выше, с последующей стерилизацией путем фильтрации. Как правило, дисперсии получают путем включения различных стерилизованных активных ингредиентов в стерильную среду-носитель, которая содержит основную дисперсионную среду и требуемые другие ингредиенты из перечисленных выше. В варианте осуществления, представляющем собой стерильные порошки, предназначенные для получения стерильных инъекционных растворов, предпочтительные способы получения представляют собой методики вакуумной сушки и лиофильной сушки, которые обеспечивают получение порошка активного ингредиента плюс любого дополнительного необходимого ингредиента из его предварительно стерильно отфильтрованного раствора.

Составы с медленным высвобождением или замедленным высвобождением также могут быть получены с целью достижения контролируемого высвобождения активного соединения в контакте с жидкостями организма в желудочно-кишечном тракте и для обеспечения по сути постоянного и эффективного уровня активного соединения в плазме крови. Например, высвобождение может контролироваться одним или несколькими из растворения, диффузии и ионного обмена. Кроме того, подход с медленным высвобождением может усиливать абсорбцию через насыщаемые или ограничивающие пути в желудочно-кишечном тракте. Например, для данной цели соединение может быть встроено в полимерную матрицу из биологически разлагаемого полимера, водорастворимого полимера или смеси обоих и необязательно подходящих поверхностно-активных веществ. В данном контексте встраивание может означать включение микрочастиц в матрицу полимеров. Составы с контролируемым высвобождением также получают путем инкапсуляции диспергированных микрочастиц или эмульгированных микрокапель с помощью известных технологий дисперсионного или эмульсионного покрытия.

Для введения путем ингаляции соединения по настоящему изобретению удобно доставлять в форме подачи распыляемого аэрозоля из упаковок под давлением или с помощью небулайзера с использованием подходящего пропеллента. В варианте осуществления аэрозоля под давлением единица дозирования может быть определена путем предоставления клапана для доставки отмеренного количества. Для применения в ингаляторе или инсуффляторе могут быть составлены капсулы и картриджи, например, из желатина, содержащие порошковую смесь соединения и подходящей порошковой основы, такой как лактоза или крахмал.

Соединения, раскрытые в данном документе, могут быть составлены для парентерального введения путем инъекции (например, путем болюсной инъекции или

непрерывной инфузии). Составы для инъекции могут быть представлены в стандартной лекарственной форме (например, в ампулах или в многодозовых контейнерах) с добавленным консервантом. Композиции могут принимать формы, такие как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных средах-носителях, и могут содержать вспомогательные средства для составления, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие средства.

Фармацевтические составы, предназначенные для парентерального введения, включают водные растворы соединений в водорастворимой форме. Кроме того, суспензии соединений могут быть получены в виде соответствующих масляных инъекционных суспензий. Подходящие липофильные растворители или среды-носители включают жирные масла или синтетические сложные эфиры жирной кислоты. Водные инъекционные суспензии могут содержать вещества, которые повышают вязкость суспензии. Необязательно суспензия также может содержать подходящие стабилизаторы или средства, которые повышают растворимость соединений и обеспечивают получение высококонцентрированных растворов. Альтернативно композиция по настоящему изобретению может находиться в форме порошка, предназначенного для разбавления подходящей средой-носителем (например, стерильной апиrogenной водой) перед применением.

Соединения, раскрытые в данном документе также могут быть составлены в композиции для ректального введения, такие как суппозитории или удерживающие клизмы (например, содержащие традиционные суппозиторные основы). В дополнение к составам, описанным ранее, соединения также могут быть составлены в виде депо-препарата. Такие составы длительного действия можно вводить путем имплантации (например, подкожно или внутримышечно) или путем внутримышечной инъекции. Так, например, соединения могут быть составлены с использованием подходящих полимерных или гидрофобных материалов (например, в виде эмульсии в приемлемом масле) или ионообменных смол или в виде умеренно растворимых производных, например, в виде умеренно растворимой соли.

В частности, соединение, раскрытое в данном документе, можно вводить перорально, буккально или сублингвально в форме таблеток, содержащих вспомогательные вещества, такие как крахмал или лактоза, или в капсулах или вагинальных суппозиториях, либо отдельно, либо в смеси со вспомогательными веществами, или в форме настоек или суспензий, содержащих ароматизирующие или красящие средства. Такие жидкие препараты могут быть получены с использованием фармацевтически приемлемых добавок, таких как суспендирующие средства. Соединение также можно вводить парентерально, например внутривенно, внутримышечно, подкожно или интракоронарно. Для парентерального введения соединение лучше всего применять в форме стерильного водного раствора, который может содержать другие вещества, например соли или сахарные спирты, такие как маннит или глюкоза, для придания раствору изотоничности с кровью.

Для ветеринарного применения соединение, раскрытое в данном документе, вводят в виде подходящего приемлемого состава в соответствии с обычной ветеринарной

практикой. Ветеринарный врач может легко определить режим дозирования и путь введения, который наиболее подходит для конкретного животного.

В некоторых вариантах осуществления все необходимые компоненты для лечения нарушения, связанного с KRAS, с применением соединения, раскрытого в данном документе, либо отдельно, либо в комбинации с другим средством, или для вмешательства, традиционно выполняемого для лечения такого заболевания, могут быть упакованы в набор. Конкретно, в настоящем изобретении предусмотрен набор для применения при терапевтическом вмешательстве при заболевании, содержащий упакованный комплект лекарственных препаратов, которые включают соединение, раскрытое в данном документе, а также буферы и другие компоненты, предназначенные для получения доставляемых форм указанных лекарственных препаратов, и/или устройства для доставки таких лекарственных препаратов, и/или любые средства, которые применяют в комбинированной терапии с соединением, раскрытым в данном документе, и/или инструкции для лечения заболевания, находящиеся в упаковке с лекарственными препаратами. Инструкции могут быть зафиксированы на любом материальном носителе, таком как печатная бумага или считываемый компьютером магнитный или оптический носитель, или инструкции могут предоставляться в виде ссылки на удаленный компьютерный источник данных, такой как страница всемирной компьютерной сети, доступная через интернет.

"Терапевтически эффективное количество" означает количество, эффективное для лечения или предупреждения развития или для уменьшения выраженности существующих симптомов у субъекта, лечение которого осуществляют. Определение эффективных количеств находится в пределах компетенции специалистов в данной области, особенно в свете подробного раскрытия, представленного в данном документе. Как правило, "терапевтически эффективная доза" относится к такому количеству соединения, которое приводит к достижению необходимого эффекта. Например, в одном предпочтительном варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения, раскрытого в данном документе, снижает активность KRAS на по меньшей мере 5% по сравнению с контролем, на по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85% или на по меньшей мере 90%.

Количество вводимого соединения может зависеть от субъекта, лечение которого осуществляют, от возраста, состояния здоровья, пола и веса субъекта, вида одновременного лечения (если оно применяется), тяжести заболевания, характера необходимого эффекта, способа и частоты лечения и решения лечащего врача. Частота введения доз также может зависеть от фармакодинамических эффектов в отношении давления кислорода в артериальной крови. Однако наиболее предпочтительная доза может быть адаптирована в отношении отдельного субъекта, как это понятно и может быть определено специалистом в данной области без излишних экспериментов. Обычно это предусматривает

корректировку стандартной дозы (например, снижение дозы, если пациент имеет низкий вес тела).

Хотя индивидуальные потребности варьируются, определение оптимальных диапазонов эффективных количеств соединения находится в пределах квалификации специалистов в данной области. Для введения человеку при радикальном или профилактическом лечении состояний и нарушений, идентифицированных в данном документе, например, типичные дозы соединений по настоящему изобретению могут составлять от приблизительно 0,05 мг/кг/сутки до приблизительно 50 мг/кг/сутки, например по меньшей мере 0,05 мг/кг, по меньшей мере 0,08 мг/кг, по меньшей мере 0,1 мг/кг, по меньшей мере 0,2 мг/кг, по меньшей мере 0,3 мг/кг, по меньшей мере 0,4 мг/кг или по меньшей мере 0,5 мг/кг и предпочтительно 50 мг/кг или меньше, 40 мг/кг или меньше, 30 мг/кг или меньше, 20 мг/кг или меньше или 10 мг/кг или меньше, что может составлять, например, от приблизительно 2,5 мг/сутки (0,5 мг/кг x 5 кг) до приблизительно 5000 мг/сутки (50 мг/кг x 100 кг). Например, дозы соединений могут составлять от приблизительно 0,1 мг/кг/сутки до приблизительно 50 мг/кг/сутки, от приблизительно 0,05 мг/кг/сутки до приблизительно 10 мг/кг/сутки, от приблизительно 0,05 мг/кг/сутки до приблизительно 5 мг/кг/сутки, от приблизительно 0,05 мг/кг/сутки до приблизительно 3 мг/кг/сутки, от приблизительно 0,07 мг/кг/сутки до приблизительно 3 мг/кг/сутки, от приблизительно 0,09 мг/кг/сутки до приблизительно 3 мг/кг/сутки, от приблизительно 0,05 мг/кг/сутки до приблизительно 0,1 мг/кг/сутки, от приблизительно 0,1 мг/кг/сутки до приблизительно 1 мг/кг/сутки, от приблизительно 1 мг/кг/сутки до приблизительно 10 мг/кг/сутки, от приблизительно 1 мг/кг/сутки до приблизительно 5 мг/кг/сутки, от приблизительно 1 мг/кг/сутки до приблизительно 3 мг/кг/сутки, от приблизительно 3 мг/сутки до приблизительно 500 мг/сутки, от приблизительно 5 мг/сутки до приблизительно 250 мг/сутки, от приблизительно 10 мг/сутки до приблизительно 100 мг/сутки, от приблизительно 3 мг/сутки до приблизительно 10 мг/сутки или от приблизительно 100 мг/сутки до приблизительно 250 мг/сутки. Такие дозы могут быть введены в однократной дозе или они могут быть поделены на несколько доз.

Способы применения ингибиторов G12C KRAS

В настоящем изобретении предусмотрен способ подавления RAS-опосредованной сигнальной системы клетки, предусматривающий приведение клетки в контакт с эффективным количеством одного или нескольких соединений, раскрытых в данном документе. Подавление RAS-опосредованной передачи сигнала может быть оценено и продемонстрировано широким спектром путей, известных из уровня техники. Неограничивающие примеры включают демонстрацию (a) снижения GTPазной активности RAS; (b) снижения аффинности связывания GTP или повышения аффинности связывания GDP; (c) повышения K_{off} GTP или снижения K_{off} GDP; (d) снижения уровней молекул, опосредующих передачу сигнала, расположенных ниже в пути RAS, например, снижения уровней pMEK, pERK или pAKT; и/или (e) снижения степени связывания комплекса RAS с расположенными ниже в пути сигнальными молекулами, включая без ограничения Raf.

Наборы и коммерчески доступные анализы могут быть использованы для определения одного или нескольких из вышеуказанных.

В раскрытии также предусмотрены способы применения соединений или фармацевтических композиций по настоящему изобретению для лечения болезненных состояний, включая без ограничения состояния, связанные с мутацией G12C KRAS, HRAS или NRAS (например, рак).

В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ лечения рака, причем способ предусматривает введение эффективного количества любой из вышеуказанных фармацевтических композиций, содержащих соединение, раскрытое в данном документе, субъекту, нуждающемуся в этом. В некоторых вариантах осуществления рак опосредован мутацией G12C KRAS, HRAS или NRAS. В различных вариантах осуществления рак представляет собой рак поджелудочной железы, колоректальный рак или рак легкого. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак желчного пузыря, рак щитовидной железы и рак желчных протоков.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, при этом указанный способ предусматривает определение того, есть ли у субъекта мутация G12C KRAS, HRAS или NRAS, и, если у субъекта определено наличие мутации G12C KRAS, HRAS или NRAS, то - введение субъекту терапевтически эффективной дозы по меньшей мере одного соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

Раскрытые соединения подавляют независимый от якорных белков рост клеток и, следовательно, имеют потенциал к подавлению метастазирования опухолей. Соответственно, в другом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ подавления метастазирования опухолей, причем способ предусматривает введение эффективного количества соединения, раскрытого в данном документе.

Мутации G12C KRAS, HRAS или NRAS также были идентифицированы при гемобластозах (например, виды рака, при которых поражается кровь, костный мозг и/или лимфатические узлы). Соответственно, некоторые варианты осуществления направлены на введение раскрытых соединений (например, в форме фармацевтической композиции) пациенту, нуждающемуся в лечении гемобластоза. Такие формы рака включают без ограничения лейкозы и лимфомы. Например, раскрытые в настоящем документе соединения могут использоваться для лечения заболеваний, таких как острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелогенный лейкоз (AML), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), лимфома из малых лимфоцитов (SLL), хронический миелолейкоз (CML), острый моноцитарный лейкоз (AMoL) и/или другие виды лейкоза. В других вариантах осуществления соединения применимы для лечения лимфом, таких как все подтипы лимфомы Ходжкина или неходжкинских лимфом. В различных вариантах осуществления соединения применимы для лечения злокачественных новообразований из плазматических клеток, таких как множественная миелома, лимфома из клеток мантийной зоны и макроглобулинемия Вальденстрема.

Определение того, предусматривает ли опухоль или рак мутацию G12C KRAS, HRAS или NRAS, может быть выполнено путем оценки нуклеотидной последовательности, кодирующей белок KRAS, HRAS или NRAS, путем оценки аминокислотной последовательности белка KRAS, HRAS или NRAS или путем оценки характеристик предполагаемого мутантного белка KRAS, HRAS или NRAS. Последовательность дикого типа KRAS, HRAS или NRAS человека известна в уровне техники (например № доступа NP203524).

Способы выявления мутации в нуклеотидной последовательности KRAS, HRAS или NRAS известны специалистам в данной области техники. Такие способы включают без ограничения анализы, в которых используется полимеразная цепная реакция-полиморфизм длин рестрикционных фрагментов (PCR-RFLP), анализы, в которых используется полимеразная цепная реакция-одноцепочечный конформационный полиморфизм (PCR-SSCP), анализы в которых используется ПЦР в режиме реального времени, секвенирование продуктов ПЦР, анализы, в которых используется проводимая в отношении мутантного аллеля специфическая ПЦР-амплификация (MASA), прямое секвенирование, реакции удлинения праймера, электрофорез, лигирование олигонуклеотидных зондов, гибридизационные анализы, анализы TaqMan, SNP-генотипирование, анализы плавления с высокой разрешающей способностью и микроматричные анализы. В некоторых вариантах осуществления образцы оценивают в отношении мутаций G12C KRAS, HRAS или NRAS с помощью ПЦР в режиме реального времени. При ПЦР в режиме реального времени применяют флуоресцентные зонды, специфичные в отношении мутаций G12C KRAS, HRAS или NRAS. Когда присутствует мутация, зонд связывается и выявляется флуоресценция. В некоторых вариантах осуществления мутацию G12C KRAS, HRAS или NRAS идентифицируют с применением способа прямого секвенирования специфических участков (например, экзон 2 и/или экзон 3) в гене KRAS, HRAS или NRAS. Данная методика позволит идентифицировать все возможные мутации в секвенированном участке.

Способы выявления мутации в белке KRAS, HRAS или NRAS известны специалистам в данной области техники. Такие способы включают без ограничения выявление мутантных KRAS, HRAS или NRAS с применением связывающего средства (например, антитела), специфичного в отношении мутантного белка, электрофорез белков и Вестерн-блоттинг, а также прямое секвенирование пептида.

В способах определения того, предусматривает ли опухоль или рак мутацию G12C KRAS, HRAS или NRAS, может использоваться ряд образцов. В некоторых вариантах осуществления образец отбирают у субъекта, имеющего опухоль или рак. В некоторых вариантах осуществления образец представляет собой свежий образец опухоли/рака. В некоторых вариантах осуществления образец представляет собой замороженный образец опухоли/рака. В некоторых вариантах осуществления образец представляет собой фиксированный в формалине образец, залитый в парафин. В некоторых вариантах осуществления образец представляет собой образец циркулирующих опухолевых клеток (СТК). В некоторых вариантах осуществления образец перерабатывается в клеточный

лизат. В некоторых вариантах осуществления образец перерабатывается в ДНК или РНК.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения гиперпролиферативного нарушения у млекопитающего, который предусматривает введение указанному млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления указанный способ относится к лечению субъекта, который страдает от рака, такого как острый миелоидный лейкоз, рак у подростков, рак надпочечников в детском возрасте, виды рака, связанные со СПИДом (например, лимфома и саркома Капоши), рак анального канала, рак червеобразного отростка, астроцитомы, атипичный тератоид, базально-клеточный рак, рак желчных протоков, рак мочевого пузыря, рак кости, глиома ствола головного мозга, опухоль головного мозга, рак молочной железы, бронхиальные опухоли, лимфома Беркитта, карциноидная опухоль, атипичный тератоид, эмбриональные опухоли, эмбрионально-клеточная опухоль, первичная лимфома, рак шейки матки, виды рака в детском возрасте, хордома, опухоли сердца, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелолейкоз (CML), хронические миелолиферативные нарушения, рак толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингиома, кожная Т-клеточная лимфома, внепеченочная протоковая карцинома *in situ* (DCIS), эмбриональные опухоли, рак CNS, рак эндометрия, эпендимомы, рак пищевода, эстезионейробластома, саркома Юинга, внечерепная эмбрионально-клеточная опухоль, внегонадная эмбрионально-клеточная опухоль, рак глаза, фиброзная гистиоцитома кости, рак желчного пузыря, рак ЖКТ, карциноидная опухоль ЖКТ, желудочно-кишечные стромальные опухоли (GIST), эмбрионально-клеточная опухоль, гестационная трофобластическая опухоль, волосатоклеточный лейкоз, рак головы и шеи, рак сердца, рак печени, лимфома Ходжкина, гипофарингеальный рак, внутриглазная меланома, опухоли островков поджелудочной железы, нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, рак почки, рак гортани, рак губ и полости рта, рак печени, лобулярная карцинома *in situ* (LCIS), рак легкого, лимфома, метастатический плоскоклеточный рак шеи со скрытым первичным заболеванием, срединная карцинома, рак ротовой полости, синдромы множественных эндокринных неоплазий, множественная миелома/неоплазия плазматических клеток, фунгоидный микоз, миелодиспластические синдромы, миелодиспластические/миелолиферативные неоплазии, множественная миелома, карцинома из клеток Меркеля, злокачественная мезотелиома, злокачественная фиброзная гистиоцитома кости и остеосаркома, рак полости носа и околоносовых пазух, рак носоглотки, нейробластома, неходжкинская лимфома, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), рак полости рта, рак губ и полости рта, рак ротоглотки, рак яичников, рак поджелудочной железы, папилломатоз, параганглиома, рак околоносовых пазух и полости носа, рак околощитовидной железы, рак полового члена, рак глотки, плевропульмональная бластома, первичная лимфома центральной нервной системы (CNS), рак предстательной железы, рак прямой кишки, переходно-клеточный рак, ретинобластома, рабдомиосаркома, рак слюнной железы, рак кожи, рак желудка (ЖКТ), мелкоклеточный рак легкого, рак тонкого кишечника, саркома мягких тканей, Т-клеточная

лимфома, рак яичка, рак горла, тимома и рак вилочковой железы, рак щитовидной железы, переходно-клеточный рак почечной лоханки и мочеточника, трофобластическая опухоль, необычные виды рака у детей, рак мочеиспускательного канала, саркома матки, рак влагалища, рак вульвы или вирус-индуцированный рак. В некоторых вариантах осуществления указанный способ относится к лечению неракового гиперпролиферативного нарушения, такого как доброкачественная гиперплазия кожи (например, псориаз), рестеноз или нарушение, связанное с предстательной железой (например, доброкачественная гипертрофия предстательной железы (BPH)).

В некоторых вариантах осуществления способы лечения направлены на лечение видов рака легкого, причем способы предусматривают введение эффективного количества любого из вышеописанных соединений (или фармацевтической композиции, содержащей его) субъекту, нуждающемуся в этом. В некоторых вариантах осуществления рак легкого представляет собой немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), например аденокарциному, плоскоклеточный рак легкого или крупноклеточный рак легкого. В некоторых вариантах осуществления рак легкого представляет собой мелкоклеточный рак легкого. Другие виды рака легкого, которые можно лечить с помощью раскрытых соединений, включают без ограничения железистые опухоли, карциноидные опухоли и недифференцированные виды рака.

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрены способы модулирования активности G12C-мутантного белка KRAS, HRAS или NRAS, осуществляемые путем приведения белка в контакт с эффективным количеством соединения по настоящему изобретению. Модуляция может представлять собой подавление или активацию активности белка. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены способы подавления активности белка, осуществляемые путем приведения G12C-мутантного белка KRAS, HRAS или NRAS в контакт с эффективным количеством соединения по настоящему изобретению в растворе. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены способы подавления активности G12C-мутантного белка KRAS, HRAS или NRAS, осуществляемые путем приведения клетки, ткани или органа, которые экспрессируют белок, представляющий интерес, в контакт. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены способы подавления активности белка у субъекта, включая без ограничения грызунов и млекопитающих (например, человека), осуществляемые путем введения субъекту эффективного количества соединения по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления процент модуляции превышает 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или 90%. В некоторых вариантах осуществления процент подавления превышает 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или 90%.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены способы подавления активности G12C KRAS, HRAS или NRAS в клетке, осуществляемые путем приведения указанной клетки в контакт с количеством соединения по настоящему изобретению, достаточным для подавления активности G12C KRAS, HRAS или NRAS в

указанной клетке. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены способы подавления активности G12C KRAS, HRAS или NRAS в ткани, осуществляемые путем приведения указанной ткани в контакт с количеством соединения по настоящему изобретению, достаточным для подавления активности G12C KRAS, HRAS или NRAS в указанной ткани. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены способы подавления активности G12C KRAS, HRAS или NRAS в организме, осуществляемые путем приведения указанного организма в контакт с количеством соединения по настоящему изобретению, достаточным для подавления активности G12C KRAS, HRAS или NRAS в указанном организме. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены способы подавления активности G12C KRAS, HRAS или NRAS у животного, осуществляемые путем приведения указанного животного в контакт с количеством соединения по настоящему изобретению, достаточным для подавления активности G12C KRAS, HRAS или NRAS у указанного животного. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены способы подавления активности G12C KRAS, HRAS или NRAS у млекопитающего, осуществляемые путем приведения указанного млекопитающего в контакт с количеством соединения по настоящему изобретению, достаточным для подавления активности G12C KRAS, HRAS или NRAS у указанного млекопитающего. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены способы подавления активности G12C KRAS, HRAS или NRAS у человека, осуществляемые путем приведения указанного человека в контакт с количеством соединения по настоящему изобретению, достаточным для подавления активности G12C KRAS, HRAS или NRAS у указанного человека. В настоящем изобретении предусмотрены способы лечения заболевания, опосредованного активностью G12C KRAS, HRAS или NRAS у субъекта, нуждающегося в таком лечении.

Комбинированная терапия

В настоящем изобретении также предусмотрены способы осуществления вариантов комбинированной терапии, в которых средство, о котором известно, что оно модулирует другие пути, или другие компоненты того же пути, или даже перекрывающиеся наборы целевых ферментов применяются в комбинации с соединением по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой солью. В одном аспекте такая терапия включает без ограничения комбинацию одного или нескольких соединений по настоящему изобретению с химиотерапевтическими средствами, терапевтическими антителами и лучевой терапией, предназначенную для обеспечения синергетического или аддитивного терапевтического эффекта.

Множество химиотерапевтических веществ в настоящее время известны в уровне техники и могут быть применены в комбинации с соединениями по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления химиотерапевтическое вещество выбрано из группы, состоящей из ингибиторов митоза, алкилирующих средств, антиметаболитов, интеркалирующих антибиотиков, ингибиторов факторов роста, ингибиторов клеточного цикла, ферментов, ингибиторов топоизомеразы, модификаторов

биологического ответа, антигормонов, ингибиторов ангиогенеза и антиандрогенов. Неограничивающими примерами являются химиотерапевтические средства, цитотоксические средства и непептидные малые молекулы, такие как Gleevec® (иматиниб мезилат), Kyprolis® (карфилзомиб), Velcade® (бортезомиб), Casodex (бикалутамид), Iressa® (гефитиниб), Venclexta™ (венетоклакс) и Adriamycin™ (доксорубицин), а также множество химиотерапевтических средств. Неограничивающие примеры химиотерапевтических средств включают алкилирующие средства, такие как тиотепа и циклофосфамид (Cytosan™); алкилсульфонаты, такие как бусульфан, импросульфан и пипосульфан; азиридины, такие как бензодопа, карбоквон, метуредопа и уредопа; этиленимины и метиламеламины, в том числе альтретамин, триэтиленмеламин, триэтиленфосфорамид, триэтилентиофосфорамид и триметилломеламин; азотистые иприты, такие как хлорамбуцил, хлорнафазин, хлорциклофосфамид, эстрамустин, ифосфамид, мехлорэтамин, мехлорэтамину оксида гидрохлорид, мелфалан, новэмбихин, фенестерин, преднимустин, трофосфамид, урациловый иприт; нитрозомочевинны, такие как кармустин, хлорзотоцин, фотемустин, ломустин, нимустин, ранимустин; антибиотики, такие как аклациномицины, актиномицин, антрамицин, азасерин, блеомицины, кактиномицин, калихимицин, карабицин, карминомицин, карцинофилин, Casodex™, хромомицины, дактиномицин, даунорубицин, деторубицин, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцин, доксорубицин, эпирубицин, эсорубицин, идарубицин, марцелломицин, митомицины, микофеноловая кислота, ногаламицин, оливомицины, пепломицин, потфирамицин, пуромицин, квеламицин, родорубицин, стрептонигрин, стрептозоцин, туберцидин, убенимекс, циностаин, зорубицин; антиметаболиты, такие как метотрексат и 5-фторурацил (5-FU); аналоги фолиевой кислоты, такие как деноптерин, метотрексат, птероптерин, триметотрексат; аналоги пуринов, такие как флударабин, 6-меркаптопурин, тиамиприн, тиогуанин; аналоги пиримидинов, такие как анцитабин, азациитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабин, дидеоксиуридин, доксифлуридин, эноцитабин, флоксуридин; андрогены, такие как калустерон, дромостанолон пропионат, эпитиостанол, мепитиостан, тестолактон; ингибиторы синтеза гормонов коры надпочечников, такие как аминоглютетимид, митотан, трилостан; компенсаторы фолиевой кислоты, такие как фролиновая кислота; ацеглатон; альдофосфамид гликозид; аминоклевулиновая кислота; амсакрин; бестрабуцил; бисантрен; эдатраксат; дефофамин; демеколцин; диазиквон; элфомитин; эллиптиния ацетат; этоглюцид; нитрат галлия; гидроксимочевина; лентинан; лонидамин; митогуазон; митоксантрон; мопидамол; нитракрин; пентостатин; фенамет; пирарубицин; подофиллиновая кислота; 2-этилгидразид; прокарбазин; PSK; разоксан; сизофиран; спирогерманий; тенуазонозная кислота; триазиквон; 2,2',2"-трихлортриэтиламин; уретан; виндезин; дакарбазин; манномустин; митобронитол; митолактол; пипоброман; гацитозин; арабинозид ("Ага-С"); циклофосфамид; тиотепа; таксаны, например паклитаксел и доцетаксел; ретиноевая кислота; эсперамицины; капецитабин и фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любого из приведенных выше.

Также в качестве подходящих химиотерапевтических веществ, улучшающих состояние клеток, включены антигормональные средства, которые действуют для регулирования или ингибирования действия гормонов на опухоли, такие как антиэстрогены, в том числе, например, тамоксифен, (Nolvadex™), ралоксифен, ингибирующие ароматазу 4(5)-имидазолы, 4-гидрокситамоксифен, триоксифен, кеоксифен, LY 117018, онапристон и торемифен (фарестон); а также антиандрогены, такие как флутамид, нилутамид, бикалутамид, лейпролид и гозерелин; хлорамбуцил; гемцитабин; 6-тиогуанин; меркаптопурин; метотрексат; аналоги платины, такие как цисплатин и карбоплатин; винбластин; платина; этопозид (VP-16); ифосфамид; митомицин С; митоксантрон; винкристин; винорелбин; навелбин; новантрон; тенипозид; дауномицин; аминоптерин; кселода; ибандронат; камптотецин-11 (CPT-11); ингибитор топоизомеразы RFS 2000; дифторметилорнитин (DMFO).

При необходимости соединения или фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно применять в комбинации с обычно прописываемыми противораковыми лекарственными средствами, такими как Herceptin®, Avastin®, Erbitux®, Rituxan®, Taxol®, Arimidex®, Taxotere®, ABVD, авицин, абаговомаб, акридина карбоксамид, адекватумаб, 17-N-аллиламино-17-деметоксигелданамицин, альфарадин, альвоцидид, 3-аминопиридин-2-карбоксальдегид тиосемикарбазон, амонафид, антрацендион, иммунотоксины к CD22, противоопухолевые, антитуморогенные травы, апазиков, атипримод, азатиоприн, белотекан, бендамустин, BIBW 2992, бирикодар, бросталлицин, бриостатин, бутионин сульфоксимин, CBV (химиотерапия), каликулин, неспецифические противоопухолевые средства клеточного цикла, дихлоруксусная кислота, дискодермолид, эльсамитруцин, эноцитабин, эпотилон, эрибулин, эверолимус, эксатекан, эксисулинд, ферругинол, фородезин, фосфэстрол, режим химиотерапии ICE, IT-101, имексон, имиквимод, индолокарбазол, ирофулвен, ланиквидар, ларотаксел, леналидомид, лукантон, луртотекан, мафосфамид, митозоломид, нафоксидин, недаплатин, олапариб, ортатаксел, PAC-1, экстракт азимины, пиксантрон, ингибитор протеасомы, ребеккамицин, резиквимод, рубитекан, SN-38, салиноспорамид А, сапацитабин, Stanford V, свайнсонин, талапорфин, тариквидар, тегафур-урацил, темодар, тесетаксел, триплатины тетранитрат, трис(2-хлорэтил)амин, троксацитабин, урамустин, вадимезан, винфлуниин, ZD6126 или зосуквидар.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способу применения соединений или фармацевтических композиций, предусмотренных в данном документе, в комбинации с лучевой терапией для подавления аномального роста клеток или лечения гиперпролиферативного нарушения у млекопитающего. Методики применения лучевой терапии известны из уровня техники, и данные методики можно применять в комбинированной терапии, описанной в данном документе. Введение соединения по настоящему изобретению в данной комбинированной терапии может быть определено, как описано в данном документе.

Лучевую терапию можно применять посредством одного из нескольких способов

или комбинации способов, включая без ограничения наружную лучевую терапию, внутреннюю лучевую терапию, лучевую терапию, обеспечиваемую имплантатом, стереотаксическую радиохиргию, системную лучевую терапию, радиотерапию и постоянную или временную внутритканевую брахитерапию. Применяемый в данном документе термин "брахитерапия" относится к лучевой терапии, осуществляемой посредством пространственно ограниченного радиоактивного материала, вводимого в организм в опухоль или вблизи нее или в другое место пролиферативной вследствие заболевания ткани. Термин без ограничения предназначен для включения воздействия радиоактивных изотопов (например, At-211, I-131, I-125, Y-90, Re-186, Re-188, Sm-153, Bi-212, P-32 и радиоактивных изотопов Lu). Подходящие источники излучения для применения в качестве средства, улучшающего состояние клеток, по настоящему изобретению включают как твердые вещества, так и жидкости. В качестве неограничивающего примера источником излучения может быть радионуклид, такой как I-125, I-131, Yb-169, Ir-192 в качестве твердого источника, I-125 в качестве твердого источника, или другие радионуклиды, которые излучают фотоны, бета-частицы, гамма-излучение или другие лучи, оказывающие терапевтическое действие. Радиоактивный материал также может представлять собой текучую среду, полученную из любого раствора радионуклида(радионуклидов), например, раствора I-125 или I-131, или радиоактивная текучая среда может быть получена с использованием взвеси подходящей текучей среды, содержащей небольшие частицы твердых радионуклидов, таких как Au-198, Y-90. Более того, радионуклид(радионуклиды) может(могут) быть включен(включены) в состав геля или радиоактивных микросфер.

Соединения или фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно применять в комбинации с определенным количеством одного или нескольких веществ, выбранных из антиангиогенных средств, ингибиторов передачи сигнала, антипролиферативных средств, ингибиторов гликолиза или ингибиторов аутофагии.

Антиангиогенные средства, такие как ингибиторы MMP-2 (матриксной металлопротеиназы 2), ингибиторы MMP-9 (матриксной металлопротеиназы 9) и ингибиторы COX-11 (циклооксигеназы 11), можно применять в сочетании с соединением по настоящему изобретению и фармацевтическими композициями, описанными в данном документе. Антиангиогенные средства включают, например, рапамицин, темсиролимус (CCI-779), эверолимус (RAD001), сорафениб, сунитиниб и бевацизумаб. Примеры применимых ингибиторов COX-II включают алекоксиб, валдекоксиб и рофекоксиб. Примеры применимых ингибиторов матриксной металлопротеиназы описаны в WO 96/33172, WO 96/27583, публикации заявки на европейский патент EP0818442, публикации заявки на европейский патент EP1004578, WO 98/07697, WO 98/03516, WO 98/34918, WO 98/34915, WO 98/33768, WO 98/30566, публикации заявки на европейский патент 606046, публикации заявки на европейский патент 931788, WO 90/05719, WO 99/52910, WO 99/52889, WO 99/29667, WO1999007675, публикации заявки на европейский патент EP1786785, публикации заявки на европейский патент № EP1181017, публикации заявки на

патент США № US20090012085, публикации заявки на патент США US5863949, публикации заявки на патент США US5861510 и публикации заявки на европейский патент EP0780386, все из которых включены в данный документ во всей своей полноте посредством ссылки. Предпочтительными ингибиторами MMP-2 и MMP-9 являются таковые, которые имеют небольшую активность ингибирования MMP-1 или не имеют ее. Более предпочтительными являются ингибиторы, которые селективно ингибируют MMP-2 и/или MMP-9 по сравнению с другими матриксными металлопротеиназами (т. е. MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12 и MMP-13). Некоторыми конкретными примерами ингибиторов MMP, применимых в настоящем изобретении, являются AG-3340, RO 32-3555 и RS 13-0830.

Соединения по настоящему изобретению также можно применять в вариантах совместной терапии с другими противораковыми средствами, такими как ацеманнан, акларубицин, альдеслейкин, алемтузумаб, алитретиноин, альтретамин, амифостин, аминоклевулиновая кислота, амрубицин, амсакрин, анагрелид, анастрозол, ANKER, анцестим, арглабин, триоксид мышьяка, BAM 002 (Novelos), бексаротен, бикалутамид, броксуридин, капецитабин, целмолейкин, цетрореликс, кладрибин, клотримазол, цитарабин оксифосфат, DA 3030 (Dong-A), даклизумаб, денилейкин дифтитокс, деслорелин, дексразоксан, дилазеп, доцетаксел, докозанол, доксеркальциферол, доксифлуридин, доксорубицин, бромокриптин, кармустин, цитарабин, фторурацил, НИТ-диклофенак, интерферон альфа, даунорубицин, доксорубицин, третиноин, эдельфозин, эдрекломаб, эфлорнитин, эмитефур, эпирубицин, эпозтин бета, этопозида фосфат, экземестан, экзисулинд, фадрозол, филграстим, финастерид, флударабина фосфат, форместан, фотемустин, нитрат галлия, гемцитабин, гемтузумаб зогамицин, комбинация гимерацил/отерацил/тегафур, гликопин, гозерелин, гептаплатин, хорионический гонадотропин человека, зародышевый альфа-фетопроtein человека, ибандроновая кислота, идарубицин, (имиквимод, интерферон альфа, интерферон альфа природный, интерферон альфа-2, интерферон альфа-2a, интерферон альфа-2b, интерферон альфа-N1, интерферон альфа-n3, интерферон альфакон-1, интерферон-альфа, природный интерферон-бета, интерферон-бета-1a, интерферон бета-1b, интерферон-гамма, природный интерферон гамма-1a, интерферон гамма-1b, интерлейкин-1 бета, йобенгуан, иринотекан, ирсогладин, ланреотид, LC 9018 (Yakult), лефлуномид, ленограстим, лентинана сульфат, летрозол, лейкоцитарный альфа-интерферон, лейпрорелин, левамизол+фторурацил, лиарозол, лобоплатин, лонидамин, ловастатин, мазопрокол, меларсопрол, метоклопрамид, мифепристон, милтефозин, миримостим, некомплементарная двухцепочечная РНК, митогуазон, митолактол, митоксантрон, молграмостим, нафарелин, налоксон+пентазоцин, нартограстим, недаплатин, нилутамид, носкапин, новый эритропозз-стимулирующий белок, октреотид NSC 631570, опрелвекин, озатерон, оксалиплатин, паклитаксел, памидроновая кислота, пегаспаргаза, пегинтерферон-альфа-2b, натрия пентозана полисульфат, пентостатин, пицибанил, пирарубицин, антитимоцитарные поликлональные антитела кролика, полиэтиленгликоль интерферон-альфа-2a, порфимер натрия,

ралоксифен, ралтитрексед, разбуриказа, рения Re 186 этидронат, RII ретинамид, ритуксимаб, ромуртид, самария (153 Sm) лексидронам, сарграмостим, сизофиран, собузоксан, сонермин, стронция-89 хлорид, сурамин, тазонермин, тазаротен, тегафур, темопорфин, темозоломид, тенипозид, тетрахлордекаоксид, талидомид, тимальфазин, тиротропин альфа, топотекан, торемифен, тоситумомаб-иод 131, трастузумаб, треосульфат, третиноин, трилостан, триметрексат, трипторелин, фактор некроза опухоли альфа, природный, убенимекс, вакцина от рака мочевого пузыря, вакцина Маруямы, вакцина на основе лизата меланомы, валрубидин, вертепорфин, винорелбин, вирулизин, зиностатин, стимуламер или золедроновая кислота; абареликс; AE 941 (Aetema), амбамустин, антисмысловый олигонуклеотид, bcl-2 (Genta), APC 8015 (Dendreon), цетуксимаб, децитабин, дексаминоглутетимид, диазиквон, EL 532 (Elan), EM 800 (Endorecherche), энилурацил, этанидазол, фенретинид, филграстим SD01 (Amgen), фулвестрант, галоцитабин, иммуноген гастрин 17, HLA-B7 для генной терапии (Vical), гранулоцитарный макрофаговый колониестимулирующий фактор, гистамин дигидрохлорид, ибритумомаб, тиуксетан, иломастат, IM 862 (Cytran), интерлейкин-2, ипроксифен, LDI 200 (Milkhaus), леридистим, линтузумаб, моноклональное антитело CA 125 (Biomira), противораковые моноклональные антитела (Japan Pharmaceutical Development), моноклональные антитела HER-2 и Fc (Medarex), идиотипическое моноклональное антитело 105AD7 (CRC Technology), идиотипическое моноклональное антитело CEA (Trilex), моноклональное антитело LYM-1-иод 131 (Techniclone), моноклональное антитело к полиморфному эпителиальному муцину, меченное иттрием 90 (Antisoma), маримастат, меногарил, митумомаб, мотексафин гадолиний, MX 6 (Galderma), неларабин, нолатрексед, белок P 30, пегвизомант, пеметрексед, порфирамицин, приномастат, RL 0903 (Shire), рубитекан, сатраплатин, фенилацетат натрия, спарфозиновая кислота, SRL 172 (SR Pharma), SU 5416 (SUGEN, в настоящее время Pfizer, Inc.), TA 077 (Tanabe), тетратиомолибдат, талибластин, тромбopoэтин, этилэтиопурпурин олова, тирапазамин, противораковая вакцина (Biomira), противомеланомная вакцина (Нью-Йоркский университет), противомеланомная вакцина (институт Слоуна-Кеттеринга), вакцина на основе онколизата меланомы (Нью-Йоркский медицинский колледж), вакцина на основе лизатов клеток вирусной меланомы (Королевская больница Ньюкасла) или валсподар.

Соединения по настоящему изобретению можно дополнительно применять с ингибиторами VEGFR. Другие соединения, описанные в следующих патентах и заявках на патенты, можно применять в комбинированной терапии: US 6258812, US 2003/0105091, WO 01/37820, US 6235764, WO 01/32651, US 6630500, US 6515004, US 6713485, US 5521184, US 5770599, US 5747498, WO 02/68406, WO 02/66470, WO 02/55501, WO 04/05279, WO 04/07481, WO 04/07458, WO 04/09784, WO 02/59110, WO 99/45009, WO 00/59509, WO 99/61422, US 5990141, WO 00/12089 и WO 00/02871.

В некоторых вариантах осуществления комбинация предусматривает композицию по настоящему изобретению в комбинации с по меньшей мере одним антиангиогенным средством. К таким средствам относятся без ограничения полученные *in vitro*

синтетическим путем химические композиции, антитела, антигенсвязывающие участки, радионуклиды, а также их комбинации и конъюгаты. Средство может представлять собой агонист, антагонист, аллостерический модулятор, токсин или, более широко, может действовать ингибирующим или стимулирующим образом на свою мишень (например, активация или ингибирование рецептора или фермента) и тем самым способствует гибели клеток или останавливает клеточный рост.

Иллюстративные антиангиогенные средства включают ERBITUX™ (IMC-C225), средства, ингибирующие KDR (рецептор домена киназы) (например, антитела и антигенсвязывающие участки, которые специфически связываются с рецептором домена киназы), средства, представляющие собой антитела к VEGF (например, антитела и антигенсвязывающие участки, которые специфически связываются с VEGF, или растворимые рецепторы VEGF или их лигандсвязывающий участок), такие как AVASTIN™ или VEGF-TRAP™, и средства, представляющие собой антитела к рецептору VEGF (например, антитела или антигенсвязывающие участки, которые специфически связываются с ним), средства, ингибирующие EGFR (например, антитела или антигенсвязывающие участки, которые специфически связываются с ним), такие как Vectibix (панитумумаб), IRESSA™ (гефитиниб), TARCEVA™ (эрлотиниб), средства, представляющие собой антитела к Ang1 и Ang2 (например, антитела или антигенсвязывающие участки, которые специфически связываются с ним или с их рецепторами, например, Tie2/Tek), а также ингибирующие средства, представляющие собой антитела к Tie2-киназе (например, антитела или антигенсвязывающие участки, которые специфически связываются с ней). Фармацевтические композиции по настоящему изобретению также могут содержать одно или несколько средств (например, антитела, антигенсвязывающие участки или растворимые рецепторы), которые специфически связываются и ингибируют активность факторов роста, таких как антагонисты фактора роста гепатоцитов (HGF, также известного как рассеивающий фактор) и антитела или антигенсвязывающие участки, которые специфически связываются с его рецептором "c-met".

Другие антиангиогенные средства включают кампат, IL-8, B-FGF, антагонисты Tek (Ceretti et al., публикация заявки на патент США № 2003/0162712, патент США № 6413932), средства, представляющие собой антитела к TWEAK (например, специфически связывающиеся антитела или антигенсвязывающие участки или антагонисты растворимого рецептора TWEAK, см. Wiley, патент США № 6727225), домен дизинтегрин ADAM в качестве антагониста связывания интегрин с его лигандами (Fanslow et al., публикация заявки на патент США № 2002/0042368), специфически связывающиеся антитела к eph-рецептору и/или антитела к эфрину или антигенсвязывающие участки (патенты США №№ 5981245, 5728813, 5969110, 6596852, 6232447, 6057124 и члены их патентного семейства) и антагонисты, представляющие собой антитела к PDGF-BB (например, специфически связывающиеся антитела или антигенсвязывающие участки), а также антитела или антигенсвязывающие участки, специфически связывающиеся с PDGF-BB-лигандами, и

средства, представляющие собой ингибиторы PDGFR-киназы (например, антитела или антигенсвязывающие участки, которые специфически связываются с ней).

Дополнительные антиангиогенные/противоопухолевые средства включают: SD-7784 (Pfizer, США); циленгитид (Merck KGaA, Германия, EPO 770622); пегаптаниб октанатрия (Gilead Sciences, США); альфа-статин (BioActa, Великобритания); M-PGA (Celgene, США, US 5712291); илломастат (Arriva, США, US 5892112); эмаксаниб (Pfizer, США, US 5792783); ваталаниб (Novartis, Швейцария); 2-метоксиэстрадиол (EntreMed, в настоящее время CASI Pharmaceuticals, США); TLC ELL-12 (Elan, Ирландия); анекортав ацетат (Alcon, США); моноклональное антитело альфа-D148 (Amgen, США); CEP-7055 (Cephalon, США); моноклональное антитело к Vn (Crucell, Нидерланды) DAC:антиангиоген (ConjuChem, Канада); ангиоцидин (InKine Pharmaceutical, США); KM-2550 (Kyowa Hakko, Япония); SU-0879 (Pfizer, США); CGP-79787 (Novartis, Швейцария, EP 970070); технология ARGENT (Ariad, США); YIGSR-Stealth (Johnson & Johnson, США); фрагмент фибриногена-E (BioActa, Великобритания); ингибитор ангиогенеза (Trigen, Великобритания); ТВС-1635 (Encysive Pharmaceuticals, США); SC-236 (Pfizer, США); АВТ-567 (Abbott, США); метастатин (EntreMed, США); ингибитор ангиогенеза (Трипер, Швеция); маспин (Sosei, Япония); 2-метоксиэстрадиол (Oncology Sciences Corporation, США); ER-68203-00 (IVAX, США); бенефин (Lane Labs, США); Tz-93 (Tsumura, Япония); TAN-1120 (Takeda, Япония); FR-111142 (Fujisawa, Япония, JP 02233610); тромбоцитарный фактор 4 (RepliGen, США, EP 407122); антагонист фактора роста сосудистого эндотелия (Borean, Дания); бевацизумаб (pINN), (Genentech, США); ингибиторы ангиогенеза (SUGEN, США); XL 784 (Exelixis, США); XL 647 (Exelixis, США); моноклональное антитело, альфа5бета3 интегрин второго поколения (Applied Molecular Evolution, США и MedImmune, США); средство для генной терапии ретинопатии (Oxford BioMedica, Великобритания); энзастаурина гидрохлорид (USAN) (Lilly, США); CEP 7055 (Cephalon, США и Sanofi-Synthelabo, Франция); BC 1 (Институт исследований злокачественных опухолей Генуи, Италия); ингибитор ангиогенеза (Alchemia, Австралия); антагонист VEGF (Regeneron, США); антиангиогенные препараты на основе гBPI 21 и BPI (ХОМА, США); PI 88 (Progen, Австралия); циленгитид (pINN) (Merck KGaA, Германия; Мюнхенский технический университет, Германия, Клиника и исследовательский фонд Скриппса, США); цетуксимаб (INN) (Aventis, Франция); AVE 8062 (Ajinomoto, Япония); AS 1404 (Лаборатория онкологических исследований, Новая Зеландия); SG 292 (Telios, США); эндостатин (Бостонская детская больница, США); ATN 161 (Attenuon, США); ангиостатин (Бостонская детская больница, США); 2-метоксиэстрадиол (Бостонская детская больница, США); ZD 6474 (AstraZeneca, Великобритания); ZD 6126 (Angiogene Pharmaceuticals, Великобритания); PPI 2458 (Praecis, США); AZD 9935 (AstraZeneca, Великобритания); AZD 2171 (AstraZeneca, Великобритания); ваталаниб (pINN) (Novartis, Швейцария и Schering AG, Германия); ингибиторы сигнального пути тканевого фактора (EntreMed, США); пегаптаниб (Pinn) (Gilead Sciences, США); ксанторизол (Университет Енсе, Южная Корея); генноинженерная вакцина, VEGF-2 (Клиника и исследовательский фонд Скриппса, США);

SPV5.2 (Supratek, Канада); SDX 103 (Калифорнийский университет в Сан-Диего, США); PX 478 (ProlX, США); метастатин (EntreMed, в настоящее время CASI Pharmaceuticals, США); тропонин I (Гарвардский университет, США); SU 6668 (SUGEN, в настоящее время Pfizer, Inc., США); OXI 4503 (OXiGENE, США); о-гуанидины (Dimensional Pharmaceuticals, США); мотупорамин С (Университет Британской Колумбии, Канада); CDP 791 (Celltech Group, Великобритания); атипримод (pINN) (GlaxoSmithKline, Великобритания); E 7820 (Eisai, Япония); CYC 381 (Гарвардский университет, США); AE 941 (Aeterna, Канада); вакцина от ангиогенеза (EntreMed, в настоящее время CASI Pharmaceuticals, США); ингибитор активатора плазминогена урокиназы (Dendreon, США); оглуфанид (pINN) (Melmotte, США); ингибиторы HIF-1альфа (Xenova, Великобритания); CEP 5214 (Cephalon, США); BAY RES 2622 (Bayer, Германия); ангиоцидин (InKine, США); A6 (Angstrom, США); KR 31372 (Корейский исследовательский институт химической технологии, Южная Корея); GW 2286 (GlaxoSmithKline, Великобритания); EHT 0101 (ExonHit, Франция); CP 868596 (Pfizer, США); CP 564959 (OSI, США); CP 547632 (Pfizer, США); 786034 (GlaxoSmithKline, Великобритания); KRN 633 (Kirin Brewery, Япония); система внутриглазной доставки лекарственных средств, 2-метоксиэстрадиол (EntreMed, США); ангинекс (Маастрихтский университет, Нидерланды, и Миннесотский университет, США); АВТ 510 (Abbott, США); AAL 993 (Novartis, Швейцария); VEGI (ProteomTech, США); ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (Национальный институт старения, США); SU 11248 (Pfizer, США и SUGEN США); АВТ 518 (Abbott, США); YH16 (Yantai Rongchang, Китай); S-3APG (Бостонская детская больница, США и EntreMed, США); моноклональное антитело, KDR (ImClone Systems, США); моноклональное антитело, альфа5бета1 (Protein Design, США); ингибитор киназы KDR (Celltech Group, Великобритания, и Johnson & Johnson, США); GFB 116 (Южно-Флоридский университет, США, и Йельский университет, США); CS 706 (Sankyo, Япония); пролекарство комбретастатин А4 (университет штата Аризона, США); хондроитиназа АС (IBEX, Канада); BAY RES 2690 (Bayer, Германия); AGM 1470 (Гарвардский университет, США, Takeda, Япония, и TAP, США); AG 13925 (Agouron, США); тетраптомолибдат (Мичиганский университет, США); GCS 100 (Университет Уэйна, США) CV 247 (Ivy Medical, UK); CKD 732 (Chong Kun Dang, Южная Корея); моноклональное антитело, фактор роста сосудистого эндотелия (Xenova, Великобритания); ирсогладин (INN) (Nippon Shinyaku, Япония); RG 13577 (Aventis, Франция); WX 360 (Wilex, Германия); скваламин (pINN) (Genaera, США); RPI 4610 (Sirna, США); средство терапии рака (Marinova, Австралия); ингибиторы гепараназы (InSight, Израиль); KL 3106 (Kolon, Южная Корея); хонокиол (Университет Эмори, США); ZK CDK (Schering AG, Германия); ZK Angio (Schering AG, Германия); ZK 229561 (Novartis, Швейцария, и Schering AG, Германия); XMP 300 (ХОМА, США); VGA 1102 (Taisho, Япония); модуляторы рецепторов VEGF (Фармакопоя США); антагонисты VE-кадгерина-2 (ImClone Systems, США); вазостатин (Национальный институт здоровья, США); вакцина Flk-1 (ImClone Systems, США); TZ 93 (Tsumura, Япония); тумстатин (больница Бет-Изрэйел, США); укороченный растворимый FLT 1 (рецептор 1 фактора роста сосудистого

эндотелия) (Merck & Co, США); лиганды Tie-2 (Regeneron, США) и ингибитор тромбоспондина 1 (Фонд здоровья, образования и исследований Аллегейни, США).

Ингибиторы аутофагии включают без ограничения хлорохин, 3-метиладенин, гидроксихлорохин (Plaquenil™), бафиломицин А1, 5-амино-4-имидазолкарбоксамидрибозид (AICAR), токсины водорослей, подавляющие аутофагию, которые ингибируют протеинфосфатазы типа 2А или типа 1, аналоги сАМР и лекарственные средства, которые повышают уровни сАМР, такие как аденозин, LY204002, N6-меркаптопуририбозид и винбластин. Кроме того, также можно применять антисмысловую или siRNA, которая ингибирует экспрессию белков, в том числе без ограничения ATG5 (которые вовлечены в аутофагию).

Дополнительные фармацевтически активные соединения/средства, которые можно применять в лечении видов рака и которые можно применять в комбинации с одним или несколькими соединениями по настоящему изобретению включают эпоэтин альфа, дарбэпоэтин альфа, панитумумаб, пэгфилграстим, палифермин, филграстим, деносумаб, анцестим, AMG 102, AMG 176, AMG 386, AMG 479, AMG 655, AMG 745, AMG 951 и AMG 706 или их фармацевтически приемлемые соли.

В некоторых вариантах осуществления композицию, представленную в данном документе, вводят совместно с химиотерапевтическим средством. Подходящие химиотерапевтические средства могут включать природные продукты, такие как алкалоиды барвинка (например, винбластин, винкристин и винорелбин), паклитаксел, эпидиподофиллотоксины (например, этопозид и тенипозид), антибиотики (например, дактиномицин (актиномицин D), даунорубицин, доксорубицин и идарубицин), антрациклины, митоксантрон, блеомицины, пликамицин (митрамицин), митомицин, ферменты (например, L-аспарагиназа, которая системно метаболизирует L-аспарагин и лишает его клетки, которые не обладают способностью синтезировать собственный аспарагин), антитромбоцитарные средства, антипролиферативные/антимитотические алкилирующие средства, такие как азотистые иприты (например, мехлорэтамин, циклофосфамид и аналоги, мелфалан и хлорамбуцил), этиленимины и метилмеламины (например, гексаметилмеламин и тиотепа), ингибиторы CDK (например, селициклиб, UCN-01, P1446A-05, PD-0332991, динациклиб, P27-00, AT-7519, RGB286638 и SCH727965), алкилсульфонаты (например, бусульфан), производные нитрозомочевины (например, кармустин (BCNU) и аналоги, а также стрептозоцин), тразенес-дакарбазинин (DTIC), антипролиферативные/антимитотические антиметаболиты, такие как аналоги фолиевой кислоты (например, метотрексат), пиримидиновые аналоги (например, фторурацил, флоксуридин и цитарабин), пуриновые аналоги и родственные ингибиторы (например, меркаптопурин, тиогуанин, пентостатин и 2-хлордезоксаденозин), ингибиторы ароматазы (например, анастрозол, экземестан и летрозол) и координационные комплексы платины (например, цисплатин и карбоплатин), прокарбазин, гидроксимочевина, митотан, аминоклутетимид, ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC) (например, трихостатин, натрия бутират, апицидан, субероиланилидгидроаминовая кислота, вориносат, LBH 589,

ромидепсин, АСУ-1215 и панобиностат), ингибиторы mTog (например, темсиролимус, эверолимус, ридафоролимус и сиролимус), ингибиторы KSP(Eg5) (например, Agra 520), связывающиеся с ДНК средства (например, Zalypsis), ингибитор PI3K дельта (например, GS-1101 и TGR-1202), ингибитор PI3K дельта и гамма (например, CAL-130), ингибитор мультикиназы (например, TG02 и сорафениб), гормоны (например, эстроген) и агонисты гормонов, такие как агонисты релизинг-фактора лютеинизирующего гормона (LHRH) (например, гозерелин, лейпролид и трипторелин), BAFF-нейтрализующее антитело (например, LY2127399), ингибиторы ИКК, ингибиторы p38MAPK, антитела к IL-6 (например, CNT0328), ингибиторы теломеразы (например, GRN 163L), ингибиторы авроракиназы (например, MLN8237), моноклональные антитела поверхности клеток (например, антитела к CD38 (HUMAX-CD38), антитела к CS1 (например, элотузумаб), ингибиторы HSP90 (например, 17 AAG и KOS 953), ингибиторы P13K/Akt (например, перифозин), ингибитор Akt (например, GSK-2141795), ингибиторы PKC (например, энзастаурин), разновидности FTI (например, Zarnestra™), антитела к CD138 (например, BT062), ингибитор специфичной киназы Torc1/2 (например, INK128), ингибитор киназы (например, GS-1101), ER/UPR нацеливающее средство (например, MKC-3946), ингибитор cFMS (например, ARRY-382), ингибитор JAK1/2 (например, CYT387), ингибитор PARP (например, олапариб и велипариб (ABT-888)), антагонист BCL-2. Другие химиотерапевтические средства могут включать мехлорэтамин, камптотецин, ифосфамид, тамоксифен, ралоксифен, гемцитабин, навелбин, сорафениб или любой аналог или производный вариант вышеуказанных.

Соединения по настоящему изобретению также можно применять в комбинации с лучевой терапией, гормональной терапией, хирургией и иммунотерапией, при этом такие виды терапии широко известны специалистам в данной области техники.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию, представленную в данном документе, вводят совместно со стероидом. Подходящие стероиды могут включать без ограничения 21-ацетоксипрегненолон, алклометазон, алгестон, амцинонид, беклометазон, бетаметазон, будесонид, хлорпреднизон, клобетазол, клокортолон, клопреднол, кортикостерон, кортизон, кортивазол, дефлазакорт, десонид, дезоксиметазон, дексаметазон, дифлоразон, дифлукортолон, дифупреднат, эноксолон, флуазакорт, флуклоронид, флуметазон, флунизолид, флуопинолон ацетонид, флуоцинонид, флуокортин бутил, флуокортолон, флуорометолон, флуперолона ацетат, флупреднидена ацетат, флупреднизолон, флурандренолид, флутиказона пропионат, формокортал, галцинонид, галобетазол, галометазон, гидрокортизон, лотепреднол этабонат, мазипредон, медризон, мепреднизон, метилпреднизолон, мометазона фураат, параметазон, предникарбат, преднизолон, преднизолон 25-диэтиламиноацетат, преднизолон натрия фосфат, преднизон, преднивал, преднилиден, римексолон, тиксокортол, триамцинолон, триамцинолон ацетонид, триамцинолон бенетонид, триамцинолон гексацетонид, а также их соли и/или производные. В конкретном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению также можно применять в комбинации с дополнительными

фармацевтически активными средствами, которые лечат тошноту. Примеры средств, которые можно применять для лечения тошноты, включают дронабинол, гранисетрон, метоклопрамид, ондансетрон и прохлорпемазин или их фармацевтически приемлемые соли.

Соединения по настоящему изобретению также можно применять в комбинации с дополнительным фармацевтически активным соединением, которое нарушает или ингибирует сигнальные пути RAS-RAF-ERK или PI3K-AKT-TOR. В других таких комбинациях дополнительное фармацевтически активное соединение представляет собой антагонист PD-1 и PD-L1. Соединения или фармацевтические композиции по настоящему раскрытию также можно применять в комбинации с количеством одного или нескольких веществ, выбранных из ингибиторов EGFR, ингибиторов MEK, ингибиторов PI3K, ингибиторов AKT, ингибиторов TOR, ингибиторов Mcl-1, ингибиторов BCL-2, ингибиторов SHP2, ингибиторов протеасом и иммунных терапевтических препаратов, включая моноклональные антитела, иммуномодулирующие имиды (IMiD), средства, представляющие собой антитела к PD-1, PDL-1, CTLA4, LAG1 и OX40, агонисты GITR, CAR-T-клетки и BiTE.

Ингибиторы EGFR включают без ограничения низкомолекулярные антагонисты, ингибиторы на основе антител или специфические антисмысловые нуклеотид или siRNA. Применимые ингибиторы EGFR на основе антител включают цетуксимаб (эрбитукс), панитумумаб (вектибикс), залутумумаб, нимотузумаб и матузумаб. Низкомолекулярные антагонисты EGFR включают гефитиниб, эрлотиниб (тарцева) и совсем недавно разработанный лапатиниб (тайкерб). См., например, Yan L, et. al., *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics In Oncology Therapeutic Antibody Development*, BioTechniques 2005; 39(4): 565-8 и Paez J G, et. al., *EGFR Mutations In Lung Cancer Correlation With Clinical Response To Gefitinib Therapy*, Science 2004; 304(5676): 1497-500.

Неограничивающие примеры низкомолекулярных ингибиторов EGFR включают любой из ингибиторов EGFR, описанных в следующих патентных публикациях, и все фармацевтически приемлемые соли и сольваты указанных ингибиторов EGFR: заявка на европейский патент EP 520722, опубликованная 30 декабря 1992 г.; заявка на европейский патент EP 566226, опубликованная 20 октября 1993 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 96/33980, опубликованная 31 октября 1996 г.; патент США № 5747498, выданный 5 мая 1998 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 96/30347, опубликованная 3 октября 1996 г.; заявка на европейский патент EP 787772, опубликованная 6 августа 1997 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 97/30034, опубликованная 21 августа 1997 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 97/30044, опубликованная 21 августа 1997 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 97/38994, опубликованная 23 октября 1997 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 97/49688, опубликованная 31 декабря 1997 г.; заявка на европейский патент EP 837063, опубликованная 22 апреля 1998 г.; публикация поданной согласно РСТ

международной заявки WO 98/02434, опубликованная 22 января 1998 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 97/38983, опубликованная 23 октября 1997 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 95/19774, опубликованная 27 июля 1995 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 95/19970, опубликованная 27 июля 1995 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 97/13771, опубликованная 17 апреля 1997 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 98/02437, опубликованная 22 января 1998 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 98/02438, опубликованная 22 января 1998 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 97/32881, опубликованная 12 сентября 1997 г.; заявка на патент Германии DE 19629652, опубликованная 29 января 1998 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 98/33798, опубликованная 6 августа 1998 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 97/32880, опубликованная 12 сентября 1997 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 97/32880, опубликованная 12 сентября 1997 г.; заявка на европейский патент EP 682027, опубликованная 15 ноября 1995 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 97/02266, опубликованная 23 января 1997 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 97/27199, опубликованная 31 июля 1997 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 98/07726, опубликованная 26 февраля 1998 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 97/34895, опубликованная 25 сентября 1997 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 96/31510', опубликованная 10 октября 1996 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 98/14449, опубликованная 9 апреля 1998 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 98/14450, опубликованная 9 апреля 1998 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 98/14451, опубликованная 9 апреля 1998 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 95/09847, опубликованная 13 апреля 1995 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 97/19065, опубликованная 29 мая 1997 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 98/17662, опубликованная 30 апреля 1998 г.; патент США № 5789427, выданный 4 августа 1998 г.; патент США № 5650415, выданный 22 июля 1997 г.; патент США № 5656643, выданный 12 августа 1997 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 99/35146, опубликованная 15 июля 1999 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 99/35132, опубликованная 15 июля 1999 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 99/07701, опубликованная 18 февраля 1999 г.; и публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 92/20642, опубликованная 26 ноября 1992 г. Дополнительные неограничивающие примеры низкомолекулярных ингибиторов EGFR включают любой из ингибиторов EGFR, описанный в Traxler, P., 1998, Exp. Opin. Ther. Patents 8(12):1599-1625.

Ингибиторы EGFR на основе антител включают любое антитело к EGFR или

фрагмент антитела, которые могут частично или полностью блокировать активацию EGFR с помощью его природного лиганда. Неограничивающие примеры ингибиторов EGFR на основе антител включают таковые, описанные в Modjtahedi, H., et al., 1993, Br. J. Cancer 67:247-253; Teramoto, T., et al., 1996, Cancer 77:639-645; Goldstein et al., 1995, Clin. Cancer Res. 1:1311-1318; Huang, S. M., et al., 1999, Cancer Res. 59:1236-1243. Таким образом, ингибитор EGFR может представлять собой моноклональное антитело Mab E7.6.3 (Yang, 1999 выше) или Mab C225 (№ доступа ATCC HB-8508) или антитело или фрагмент антитела, характеризующиеся специфичностью связывания с ним.

Ингибиторы KRAS^{G12C} по настоящему изобретению можно применять в комбинации с ингибиторами MEK. Конкретные ингибиторы MEK, которые можно применять в комбинациях с настоящим изобретением, включают PD-325901, траметиниб, пимасертиб, MEK162 [также известный как биниметиниб], TAK-733, GDC-0973 и AZD8330. Конкретный ингибитор MEK, который можно применять вместе с ингибитором KRAS^{G12C} в комбинациях по настоящему изобретению, представляет собой траметиниб (торговое название: Mekinist[®], коммерчески доступный от Novartis Pharmaceuticals Corp.). Другой конкретный ингибитор MEK представляет собой N-(((2R)-2,3-дигидроксипропил)окси)-3,4-дифтор-2-((2-фтор-4-йодфенил)амино)бензамид, также известный как AMG 1009089, 1009089 или PD-325901. Другой конкретный ингибитор MEK, который можно применять в комбинациях по настоящему изобретению, включает кобиметиниб. Ингибиторы MEK включают без ограничения CI-1040, AZD6244, PD318088, PD98059, PD334581, RDEA119, ARRY-142886 и ARRY-438162.

PI3K ингибиторы включают без ограничения вортманнин, 17-гидроксивортманниновые аналоги, описанные в WO 06/044453, 4-[2-(1H-индазол-4-ил)-6-[[4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил]метил]тиено[3,2-d]пиримидин-4-ил]морфолин (также известный как GDC 0941 и описанный в PCT-публикациях №№ WO 09/036082 и WO 09/055730), 2-метил-2-[4-[3-метил-2-оксо-8-(хинолин-3-ил)-2,3-дигидроимидазо[4,5-c]хинолин-1-ил]фенил]пропионитрил (также известный как BEZ 235 или NVP-BEZ 235 и описанный в PCT-публикации № WO 06/122806), (S)-1-(4-((2-(2-аминопиримидин-5-ил)-7-метил-4-морфолинотиено[3,2-d]пиримидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-гидроксипропан-1-он (описанный в PCT-публикации № WO 2008/070740), LY294002 (2-(4-морфолинил)-8-фенил-4H-1-бензопиран-4-он, доступный от Axon Medchem), PI 103 гидрохлорид (3-[4-(4-морфолинилпиридо-[3',2':4,5]фууро[3,2-d]пиримидин-2-ил]фенол гидрохлорид, доступный от Axon Medchem), PIK 75 (N'-[(1E)-(6-бромимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)метил]-N,2-диметил-5-нитробензолсульфоно-гидразид гидрохлорид, доступный от Axon Medchem), PIK 90 (N-(7,8-диметокси-2,3-дигидро-имидазо[1,2-c]хиназолин-5-ил)-никотинамид, доступный от Axon Medchem), GDC-0941 бисмезилат (2-(1H-индазол-4-ил)-6-(4-метансульфонил-пиперазин-1-илметил)-4-морфолин-4-ил-тиено[3,2-d]пиримидинбисмезилат, доступный от Axon Medchem), AS-252424 (5-[1-[5-(4-фтор-2-гидроксифенил)-фуран-2-ил]-мет-(Z)-илиден]-тиазолидин-2,4-дион, доступный от

Axon Medchem) и TGX-221 (7-метил-2-(4-морфолинил)-9-[1-(фениламино)этил]-4Н-пиридо-[1,2-а]пиримидин-4-он, доступный от Axon Medchem), XL-765 и XL-147. Другие ингибиторы PI3K включают деметоксиридиин, перифосин, CAL101, PX-866, BEZ235, SF1126, INK1117, IPI-145, BKM120, XL147, XL765, паломид 529, GSK1059615, ZSTK474, PWT33597, IC87114, TG100-115, CAL263, PI-103, GNE-477, CUDC-907 и AEZS-136.

Ингибиторы АКТ включают без ограничения Akt-1-1 (ингибирует Akt1) (Barnett et al. (2005) *Biochem. J.*, 385 (Pt. 2), 399-408); Akt-1-1,2 (ингибирует Akt1 и 2) (Barnett et al. (2005) *Biochem. J.* 385 (Pt. 2), 399-408); API-59CJ-Ome (например, Jin et al. (2004) *Br. J. Cancer* 91, 1808-12); 1-Н-имидазо[4,5-с]пиридиниловые соединения (например, WO 05011700); индол-3-карбинол и его производные (например, патент США № 6656963; Sarkar and Li (2004) *J Nutr.* 134(12 Suppl), 3493S-3498S); перифосин (например, мешает мембранной локализации Akt; Dasmahapatra et al. (2004) *Clin. Cancer Res.* 10(15), 5242-52, 2004); эфир фосфатидилинозитола, липидные аналоги (например, Gills and Dennis (2004) *Expert. Opin. Investig. Drugs* 13, 787-97); и трицирибин (TCN или API-2 или NCI идентификатор: NSC 154020; Yang et al. (2004) *Cancer Res.* 64, 4394-9).

Ингибиторы TOR включают без ограничения AP-23573, CCI-779, эверолимус, RAD-001, рапамицин, темсиролимус, АТР-конкурентные ингибиторы TORC1/TORC2, включая PI-103, PP242, PP30 и Torin 1. Другие ингибиторы TOR в энхансере FKBP12; рапамицины и их производные, включая: CCI-779 (темсиролимус), RAD001 (эверолимус; WO 9409010) и AP23573; рапалоги, например, как раскрыто в WO 98/02441 и WO 01/14387, например, AP23573, AP23464 или AP23841; 40-(2-гидроксиэтил)рапамицин, 40-[3-гидрокси(гидроксиметил)метилпропаноат]-рапамицин (также называемый CC1779), 40-эпи-(тетразолит)-рапамицин (также называемый АВТ578), 32-деоксоррапамицин, 16-пентинилокси-32(S)-дигидрорапамицин и другие производные, раскрытые в WO 05005434; производные, раскрытые в патенте США № 5258389, WO 94/090101, WO 92/05179, патенте США № 5118677, патенте США № 5118678, патенте США № 5100883, патенте США № 5151413, патенте США № 5120842, WO 93/111130, WO 94/02136, WO 94/02485, WO 95/14023, WO 94/02136, WO 95/16691, WO 96/41807, WO 96/41807 и патенте США № 5256790; фосфор-содержащие рапамициновые производные (например, WO 05016252); 4Н-1-бензопиран-4-оновые производные (например, предварительная заявка на патент США № 60/528340).

Ингибиторы MCL-1 включают без ограничения AMG-176, MIK665 и S63845. Белок 1 клеток миелоидного лейкоза (MCL-1) является одним из ключевых антиапоптотических членов семейства белков В-клеточной лимфомы 2 (BCL-2). Сверхэкспрессия MCL-1 была тесно связана с прогрессированием опухоли, а также с устойчивостью не только к традиционным химиотерапевтическим средствам, но также и к нацеливаемым терапевтическим средствам, включая ингибиторы BCL-2, такие как АВТ-263.

Ингибиторы KRAS^{G12C} также можно применять в комбинации с ингибиторами SHP2 в настоящем изобретении. Ингибиторы SHP2, которые можно применять в комбинациях по настоящему изобретению, включают без ограничения SHP099 и RMC-4550 или RMC-4630

от Revolutions Medicines в Редвуд-Сити, Калифорния.

Ингибиторы протеасом включают без ограничения Kyprolis[®](карфилзомиб), Velcade[®](бортезомиб) и опрозомиб.

Иммунные терапевтические препараты включают без ограничения средства, представляющие собой антитела к PD-1, средства, представляющие собой антитела к PDL-1, средства, представляющие собой антитела к CTLA-4, средства, представляющие собой антитела к LAG1, и средства, представляющие собой антитела к OX40.

Моноклональные антитела включают без ограничения Darzalex[®] (даратумумаб), Herceptin[®] (трастузумаб), Avastin[®] (бевацизумаб), Rituxan[®] (ритуксумаб), Lucentis[®] (ранибизумаб) и Eylea[®] (афлиберцепт).

Иммуномодулирующие средства (IMiD) представляют собой класс иммуномодулирующих лекарственных средств (лекарственных средств, которые регулируют иммунные ответы), содержащих имидную группу. Класс IMiD включает талидомид и его аналоги (леналидомид, помалидомид и апремиласт).

Ингибиторы, направленные против PD-1, включая без ограничения антитела, включают без ограничения пембролизумаб (Keytruda[®]) и ниволумаб (Opdivo[®]). Иллюстративные антитела к PD-1 и способы их применения описаны Goldberg et al., *Blood* 110(1):186-192 (2007), Thompson et al., *Clin. Cancer Res.* 13(6):1757-1761 (2007) и Korman et al., международная заявка № PCT/JP2006/309606 (публикация № WO 2006/121168 A1), каждый из которых прямо включен посредством ссылки в данном документе. Включают: Yervoy[™] (ипилилумаб) или тремелилумаб (к CTLA-4), галиксимаб (к B7.1), BMS-936558 (к PD-1), MK-3475 (к PD-1), AMP224 (к B7DC), BMS-936559 (к B7-H1), MPDL3280A (к B7-H1), MEDI-570 (к ICOS), AMG557 (к B7H2), MGA271 (к B7H3), IMP321 (к LAG-3), BMS-663513 (к CD137), PF-05082566 (к CD137), CDX-1127 (к CD27), антитела к OX40 (Providence Health Services), huMAbOX40L (к OX40L), атацицепт (к TACI), CP-870893 (к CD40), лукатумумаб (к CD40), дацетузумаб (к CD40), муромонаб-CD3 (к CD3), ипилумаб (к CTLA-4). Иммунные терапевтические препараты также включают генетически сконструированные Т-клетки (например, клетки CAR-T) и биспецифические антитела (например, BiTE).

Агонисты GITR включают без ограничения слитые белки GITR и антитела к GITR (например, бивалентные антитела к GITR), такие как белок слияния GITR, описанный в патенте США № 6111090box.c, европейском патенте № 090505B1, патенте США № 8586023, PCT-публикациях №№ WO 2010/003118 и 2011/090754, или антитело к GITR, описанное, например, в патенте США № 7025962, европейском патенте № 1947183B1, патенте США № 7812135, патенте США № 8388967, патенте США № 8591886, европейском патенте № EP 1866339, PCT-публикации № WO 2011/028683, PCT-публикации № WO 2013/039954, PCT-публикации № WO 2005/007190, PCT-публикации № WO 2007/133822, PCT-публикации № WO 2005/055808, PCT-публикации № WO 99/40196, PCT-публикации № WO 2001/03720, PCT-публикации № WO 99/20758, PCT-публикации № WO 2006/083289, PCT-публикации № WO 2005/115451, патенте США № 7618632 и PCT-публикации № WO

2011/051726.

Соединения, описанные в данном документе, можно применять в комбинации со средствами, раскрытыми в данном документе, или другими подходящими средствами в зависимости от состояния, лечение которого осуществляют. Следовательно, в некоторых вариантах осуществления одно или несколько соединений по настоящему изобретению будут вводить совместно с другими средствами, описанными выше. При применении в комбинированной терапии соединения, описанные в данном документе, вводят одновременно или раздельно со вторым средством. Данное введение в комбинации может включать одновременное введение двух средств в одной и той же лекарственной форме, одновременное введение в отдельных лекарственных формах и раздельное введение. То есть соединение, описанное в данном документе, и любое из средств, описанных выше, могут быть составлены вместе в одной и той же лекарственной форме и введены одновременно. Альтернативно соединение по настоящему изобретению и любое из средств, описанных выше, можно вводить одновременно, при этом оба средства присутствуют в отдельных составах. В другом альтернативном варианте за введением соединения по настоящему изобретению может сразу следовать введение любого из средств, описанных выше, или наоборот. В некоторых вариантах осуществления протокола раздельного введения соединения по настоящему изобретению и любое из средств, описанных выше, вводят с интервалом в несколько минут, или с интервалом в несколько часов, или с интервалом в несколько дней.

Поскольку в одном аспекте настоящего изобретения предусмотрено лечение заболевания/состояний с помощью комбинации фармацевтически активных соединений, которые можно вводить раздельно, настоящее изобретение дополнительно относится к объединению отдельных фармацевтических композиций в форме набора. Набор содержит две отдельные фармацевтические композиции: соединение по настоящему изобретению и второе фармацевтическое соединение. Набор содержит контейнер для содержания отдельных композиций, такой как разделенный на части флакон или пакет из фольги, разделенный на части. Дополнительные примеры контейнеров включают шприцы, коробки и мягкие резервуары. В некоторых вариантах осуществления набор содержит инструкции по применению отдельных компонентов. Форма набора особенно предпочтительна, когда отдельные компоненты предпочтительно вводят в разных лекарственных формах (например, перорально и парентерально), вводят с различными интервалами между введением лекарственного средства, или когда подбор дозы отдельных компонентов комбинации будет назначаться специалистом в области здравоохранения, который прописывает лечение.

Все патенты и другие публикации, изложенные в данном документе, включены в данный документ посредством ссылки.

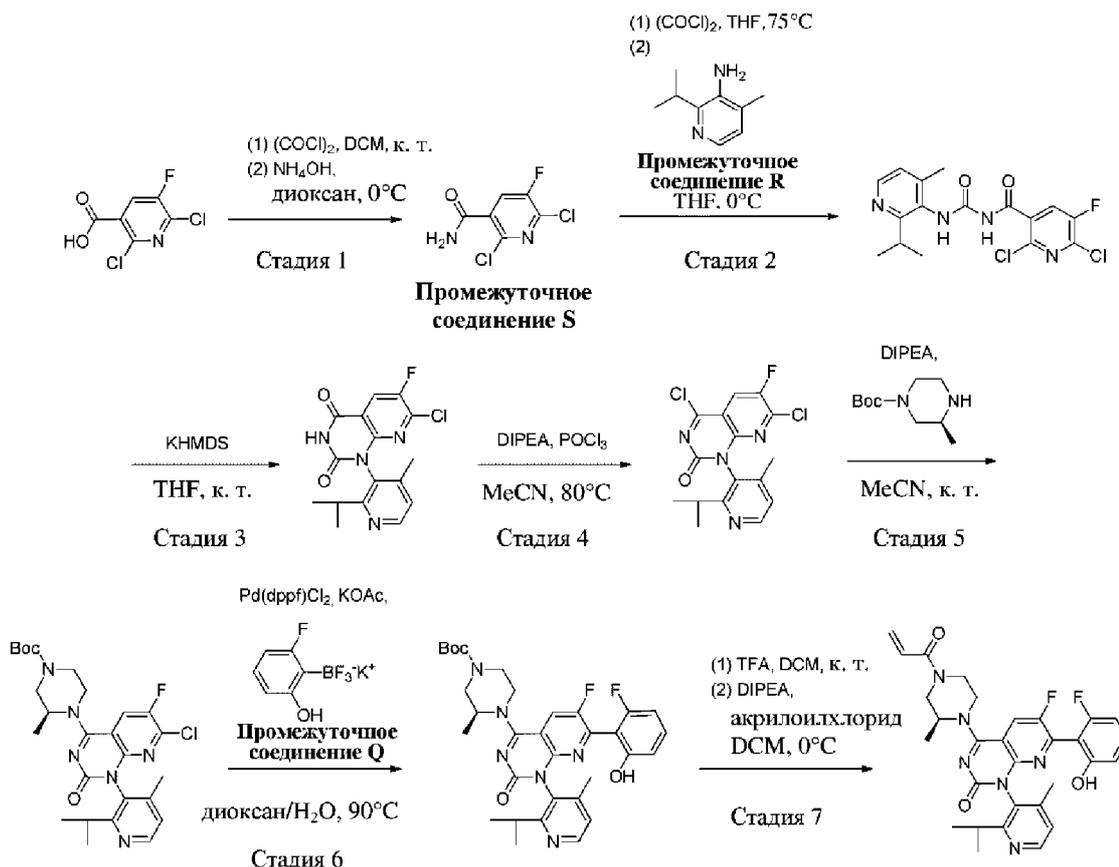
Способы, представленные ниже, иллюстрируют конкретные варианты осуществления настоящего изобретения. Такие способы предназначены для иллюстрации и не предназначены для ограничения объема формулы изобретения каким-либо образом.

Соответствующие способы по настоящему изобретению

Следующие промежуточные соединения, относящиеся к 6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(4-метил-2-(2-пропанил)-3-пиридинил)-4-((2*S*)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2(1*H*)-ону, являются иллюстративными примерами настоящего изобретения и не предназначены для истолкования в качестве ограничивающих объем настоящего изобретения.

Синтез соединения 9 и соответствующих промежуточных соединений описан в заявке на патент США с серийным № 15/984855, поданной 21 мая 2018 г., которая испрашивает приоритет и испрашивает преимущество по предварительной заявке США № 62/509629, поданной 22 мая 2017 г., которые включены в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте для всех целей.

6-Фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(4-метил-2-(2-пропанил)-3-пиридинил)-4-((2*S*)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2(1*H*)-он получали с использованием следующего способа, в котором изомеры конечного продукта выделяли посредством хиральной хроматографии.



Стадия 1: 2,6-дихлор-5-фторникотинамид (промежуточное соединение S). К смеси 2,6-дихлор-5-фтор-никотиновой кислоты (4,0 г, 19,1 ммоль, AstaTech Inc., Бристоль, Пенсильвания) в дихлорметане (48 мл) добавляли оксалилхлорид (2 М раствор в DCM, 11,9 мл, 23,8 ммоль) с последующим добавлением каталитического количества DMF (0,05 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем концентрировали. Остаток растворяли в 1,4-диоксане (48 мл) и охлаждали до 0°C.

Медленно добавляли раствор гидроксида аммония (28,0-30% в пересчете на NH₃, 3,6 мл, 28,6 ммоль) с помощью шприца. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, а затем концентрировали. Остаток разбавляли с помощью смеси 1:1 EtOAc/гептан и встряхивали в течение 5 мин, затем фильтровали. Отфильтрованные твердые вещества удаляли, и оставшийся исходный раствор частично концентрировали до половины объема и фильтровали. Отфильтрованные твердые вещества промывали с помощью гептана и высушивали в печи с пониженным давлением (45°C) в течение ночи с получением 2,6-дихлор-5-фторникотинамида. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,23 (d, *J*=7,9 Гц, 1 H) 8,09 (br s, 1 H) 7,93 (br s, 1 H). *масса/заряд* (ESI, +ve ион): 210,9 (M+H)⁺.

Стадия 2: 2,6-дихлор-5-фтор-*N*-((2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)карбамоил)никотинамид. К охлажденной льдом взвеси 2,6-дихлор-5-фторникотинамида (**промежуточное соединение S**, 5,0 г, 23,9 ммоль) в THF (20 мл) медленно добавляли оксалилхлорид (2 М раствор в DCM, 14,4 мл, 28,8 ммоль) с помощью шприца. Полученную смесь нагревали при 75°C в течение 1 ч, затем нагревание останавливали и реакционную смесь концентрировали до половины объема. После охлаждения до 0°C добавляли THF (20 мл) с последующим добавлением по каплям раствора 2-изопропил-4-метилпиридин-3-амин (**промежуточное соединение R**, 3,59 г, 23,92 ммоль) в THF (10 мл) с помощью канюли. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, а затем гасили с помощью смеси 1:1 солевого раствора и насыщенного водного раствора хлорида аммония. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3x), и объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением 2,6-дихлор-5-фтор-*N*-((2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)карбамоил)никотинамида. Данный материал применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. *Масса/заряд* (ESI, +ve ион): 385,1 (M+H)⁺.

Стадия 3: 7-хлор-6-фтор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион. К охлажденному льдом раствору 2,6-дихлор-5-фтор-*N*-((2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)карбамоил)никотинамида (9,2 г, 24,0 ммоль) в THF (40 мл) медленно добавляли KHMDS (1 М раствор в THF, 50,2 мл, 50,2 ммоль) с помощью шприца. Ледяную баню удаляли, и полученную смесь перемешивали в течение 40 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили с помощью насыщенного водного раствора хлорида аммония и экстрагировали с помощью EtOAc (3x). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 0-50% 3:1 EtOAc-EtOH/гептан) с получением 7-хлор-6-фтор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,27 (br s, 1H), 8,48-8,55 (m, 2 H), 7,29 (d, *J*=4,8 Гц, 1 H), 2,87 (quin, *J*=6,6 Гц, 1 H), 1,99-2,06 (m, 3 H), 1,09 (d, *J*=6,6 Гц, 3 H), 1,01 (d, *J*=6,6 Гц, 3 H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-*d*₆) δ: -126,90 (s, 1 F). *масса/заряд* (ESI, +ve ион): 349,1 (M+H)⁺.

Стадия 4: 4,7-дихлор-6-фтор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2(1H)-он. К раствору 7-хлор-6-фтор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-

ил)пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (4,7 г, 13,5 ммоль) и DIPEA (3,5 мл, 20,2 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) по каплям добавляли оксихлорид фосфора (1,63 мл, 17,5 ммоль) с помощью шприца. Полученную смесь нагревали при 80°C в течение 1 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали с получением 4,7-дихлор-6-фтор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2(1H)-она. Данный материал применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. *Масса/заряд* (ESI, +ve ион): 367,1 (M+H)⁺.

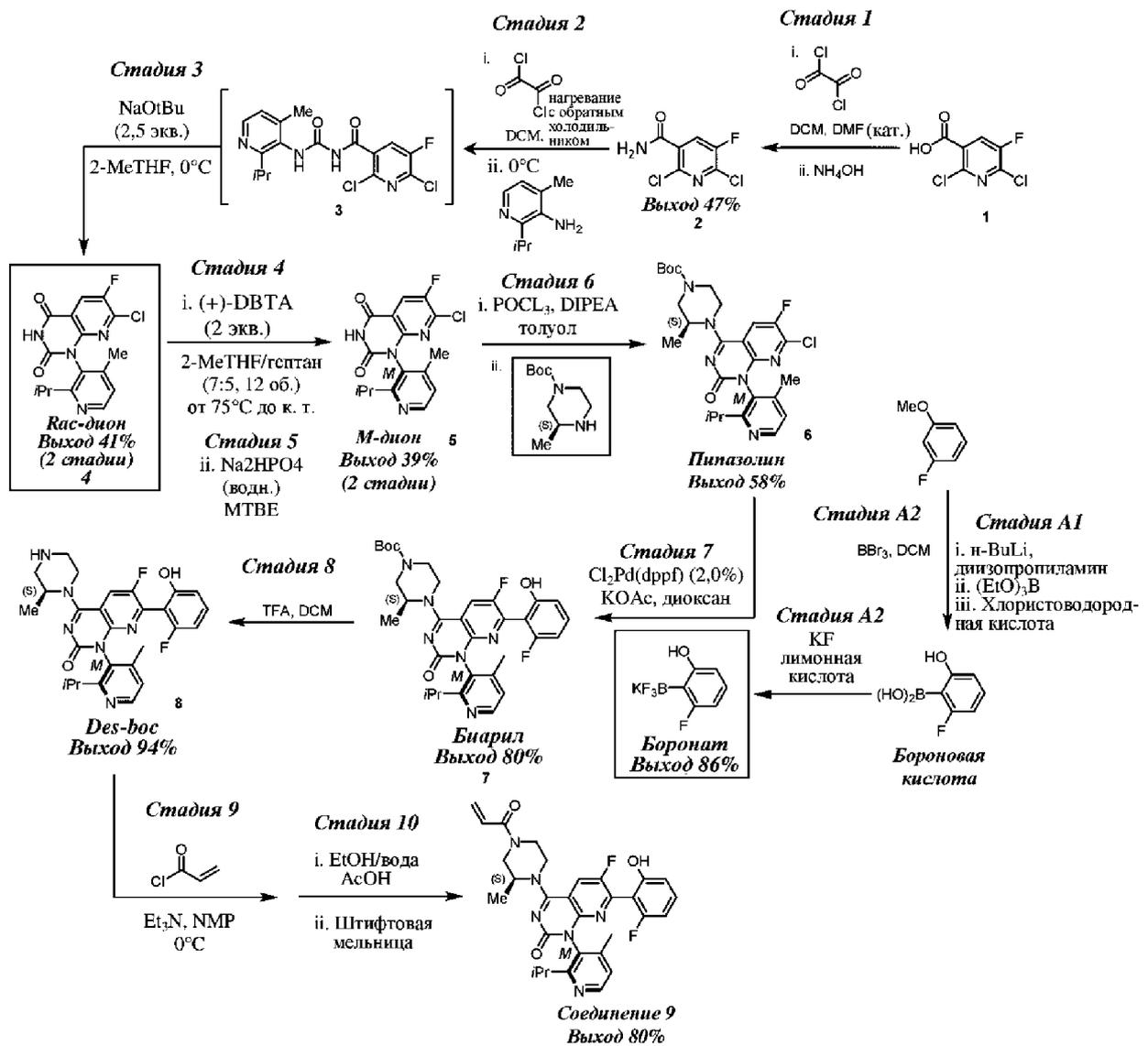
Стадия 5: (*S*)-трет-бутил-4-(7-хлор-6-фтор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат. К охлажденному льдом раствору 4,7-дихлор-6-фтор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2(1H)-она (13,5 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) добавляли DIPEA (7,1 мл, 40,3 ммоль) с последующим добавлением (*S*)-4-*N*-Вос-2-метилпиперазина (3,23 г, 16,1 ммоль, Combi-Blocks, Inc., Сан-Диего, Калифорния, США). Полученную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч, затем разбавляли с помощью холодного насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (200 мл) и EtOAc (300 мл). Смесь перемешивали в течение дополнительных 5 мин, слои разделяли, и водный слой экстрагировали с помощью дополнительного количества EtOAc (1x). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 0-50% EtOAc/гептан) с получением (*S*)-трет-бутил-4-(7-хлор-6-фтор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата. *Масса/заряд* (ESI, +ve ион): 531,2 (M+H)⁺.

Стадия 6: (3*S*)-трет-бутил-4-(6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат. Смесь (*S*)-трет-бутил-4-(7-хлор-6-фтор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (4,3 г, 8,1 ммоль), трифтор(2-фтор-6-гидроксифенил)бората калия (**промежуточное соединение Q**, 2,9 г, 10,5 ммоль), ацетата калия (3,2 г, 32,4 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II), комплекса с дихлорметаном (661 мг, 0,81 ммоль) в 1,4-диоксане (80 мл) дегазировали с помощью азота в течение 1 мин. Добавляли дезоксигенированную воду (14 мл) и полученную смесь нагревали при 90°C в течение 1 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры, гасили ее с помощью полунасыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью EtOAc (2x) и DCM (1x). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 0-60% 3:1 EtOAc-EtOH/гептан) с получением (3*S*)-трет-бутил-4-(6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,19 (br s, 1 H), 8,38 (d, *J*=5,0 Гц, 1 H), 8,26 (dd, *J*=12,5, 9,2 Гц, 1 H), 7,23-7,28 (m, 1 H), 7,18

(d, $J=5,0$ Гц, 1 H), 6,72 (d, $J=8,0$ Гц, 1 H), 6,68 (t, $J=8,9$ Гц, 1 H), 4,77-4,98 (m, 1 H), 4,24 (br t, $J=14,2$ Гц, 1 H), 3,93-4,08 (m, 1 H), 3,84 (br d, $J=12,9$ Гц, 1 H), 3,52-3,75 (m, 1 H), 3,07-3,28 (m, 1 H), 2,62-2,74 (m, 1 H), 1,86-1,93 (m, 3 H), 1,43-1,48 (m, 9 H), 1,35 (dd, $J=10,8$, 6,8 Гц, 3 H), 1,26-1,32 (m, 1 H), 1,07 (dd, $J=6,6$, 1,7 Гц, 3 H), 0,93 (dd, $J=6,6$, 2,1 Гц, 3 H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6) δ : -115,65 (s, 1 F), -128,62 (s, 1 F). *масса/заряд* (ESI, +ve ион): 607,3 (M+H) $^+$.

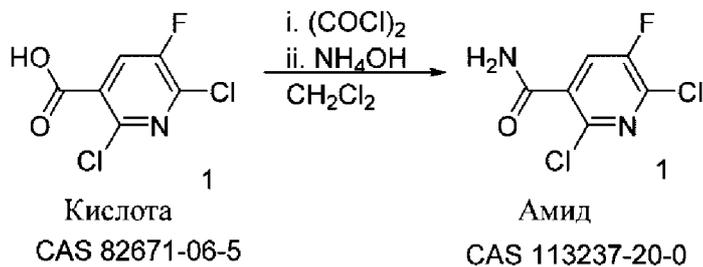
Стадия 7: 6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(4-метил-2-(2-пропанил)-3-пиридинил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2(1H)-он. Трифторуксусную кислоту (25 мл, 324 ммоль) добавляли к раствору (3S)-*трет*-бутил-4-(6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (6,3 г, 10,4 ммоль) в DCM (30 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем концентрировали. Остаток растворяли в DCM (30 мл), охлаждали до 0°C и последовательно обрабатывали с помощью DIPEA (7,3 мл, 41,7 ммоль) и раствора акрилоилхлорида (0,849 мл, 10,4 ммоль) в DCM (3 мл; добавляли по каплям с помощью шприца). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, затем гасили с помощью полунасыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью DCM (2x). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 0-100% 3:1 EtOAc-EtOH/гептан) с получением 6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(4-метил-2-(2-пропанил)-3-пиридинил)-4-((2S)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2(1H)-она. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 10,20 (s, 1 H), 8,39 (d, $J=4,8$ Гц, 1 H), 8,24-8,34 (m, 1 H), 7,23-7,32 (m, 1 H), 7,19 (d, $J=5,0$ Гц, 1 H), 6,87 (td, $J=16,3$, 11,0 Гц, 1 H), 6,74 (d, $J=8,6$ Гц, 1 H), 6,69 (t, $J=8,6$ Гц, 1 H), 6,21 (br d, $J=16,2$ Гц, 1 H), 5,74-5,80 (m, 1 H), 4,91 (br s, 1 H), 4,23-4,45 (m, 2 H), 3,97-4,21 (m, 1 H), 3,44-3,79 (m, 2 H), 3,11-3,31 (m, 1 H), 2,67-2,77 (m, 1 H), 1,91 (s, 3 H), 1,35 (d, $J=6,8$ Гц, 3 H), 1,08 (d, $J=6,6$ Гц, 3 H), 0,94 (d, $J=6,8$ Гц, 3 H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6) δ ppm -115,64 (s, 1 F), -128,63 (s, 1 F). *масса/заряд* (ESI, +ve ион): 561,2 (M+H) $^+$.

В настоящем изобретении предусматриваются следующие стадии, где разделение гас-диона на стадиях 4 и 5 обеспечивает успешное разделение атропизомеров:



Описание иллюстративного способа по настоящему изобретению

Стадия 1

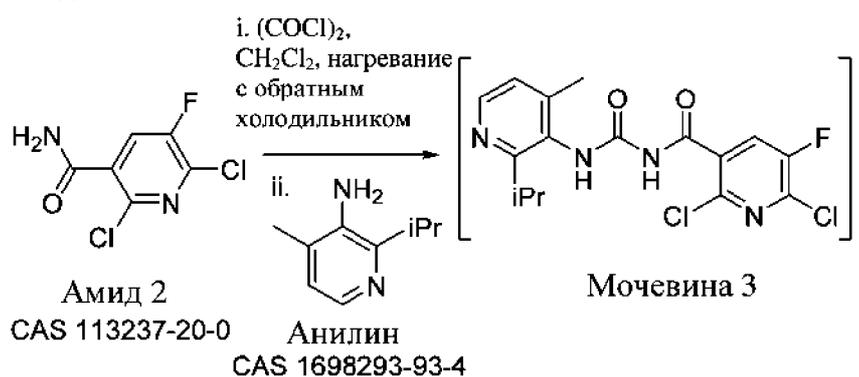


Материал	№ CAS	MW (г/моль)	Эквиваленты/объемы	Моли	Теоретическое количество
2,6-Дихлор-5-фтор-3-пиридинкарбоновая кислота	82671-06-5	209,99	1,0 экв.	119,1	25 кг
DCM	74-09-2	84,93	16,51 экв.	2354,	200 кг

				9	
DMF	68-12-2	73,09	0,068 экв.	8,1	592 г (627 мл)
Оксалилхлорид	79-37-8	126,93	1,25 экв.	148,9	18,9 кг
Гидроксид аммония	1336-21-6	35,05	5 экв.	595,5	40,2 л
Вода	7732-18-5	18,02	н. д.	н. д.	261 л

К раствору 2,6-дихлор-5-фтор-3-пиридинкарбоновой кислоты (соединение 1) (25 кг; 119,1 моль) в дихлорметане (167 кг) и DMF (592 г) добавляли оксалилхлорид (18,9 кг; 148,9 моль) при поддержании внутренней температуры на уровне от 15 до 20°C. Добавляли дополнительное количество дихлорметана (33 кг) в качестве промывки, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали, затем гасили с помощью гидроксида аммония (40,2 л; 595,5 моль) при поддержании внутренней температуры на уровне $0 \pm 10^\circ\text{C}$. Полученную в результате взвесь перемешивали в течение 90 мин, затем продукт собирали посредством фильтрации. Отфильтрованные твердые вещества промывали с использованием деионизированной воды (3X 87 л) и высушивали с получением 2,6-дихлор-5-фторникотинамида (соединения 2).

Стадия 2

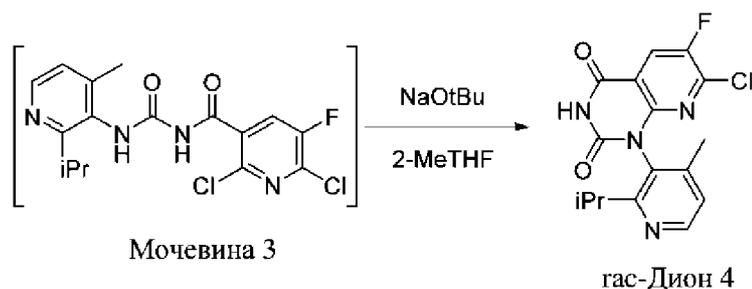


Материал	№ CAS	MW (г/моль)	Эквиваленты/ объемы	Моли	Теоретическое количество
Амид (2,6-дихлор-5-фторникотинамид)	113237-20-0	209,99	1,0 экв.	77,8	16,27 кг
Оксалилхлорид	79-37-8	126,93	1,2 экв.	93,8	11,9 кг (7,9 л)
Дихлорметан	75-09-2	84,93	н. д.	н. д.	730,7 кг (551,5 л)
DCM раствор анилина,	1698293-93-4	150,22	1,1 экв.	85,9	12,9 кг (вес содержащего)

представляющег о собой 2-изопропил-4- метилпиридин- 3-амин					ся анилина)
--	--	--	--	--	-------------

В реактор А в раствор 2,6-дихлор-5-фторникотинамида (соединения 2) (16,27 кг; 77,8 моль) в дихлорметане (359,5 кг) добавляли оксалилхлорид (11,9 кг; 93,8 моль) при поддержании температуры на уровне $\leq 25^{\circ}\text{C}$ в течение 75 мин. Полученный в результате раствор затем нагревали до $40^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ и выдерживали в течение 3 ч. Раствор дистиллировали с использованием вакуума с удалением дихлорметана до тех пор, пока раствор не оказывался ниже мешалки. Затем добавляли дихлорметан (300 кг) и смесь охлаждали до $0 \pm 5^{\circ}\text{C}$. В чистый сухой реактор (реактор В) добавляли 2-изопропил-4-метилпиридин-3-амин (анилин) (12,9 кг; 85,9 моль), а затем дихлорметан (102,6 кг). Раствор анилина азеотропно высушивали посредством вакуумной дистилляции при поддержании внутренней температуры на уровне от 20 до 25°) с замещением дополнительным количеством дихлорметана до достижения высушивания раствора согласно анализу KF (предел $\leq 0,05\%$). Объем раствора доводили до объема примерно 23 л с использованием дихлорметана. Затем в реактор А добавляли высушенный раствор анилина при поддержании внутренней температуры на уровне $0 \pm 5^{\circ}\text{C}$ в течение всей процедуры добавления. Затем смесь нагревали до 23°C и выдерживали в течение 1 ч. Раствор окончательно фильтровали в чистый реактор с получением 2,6-дихлор-5-фтор-N-((2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)карбамоил)никотинамида (соединения 3) в виде раствора в DCM и применяли непосредственно на следующей стадии.

Стадия 3



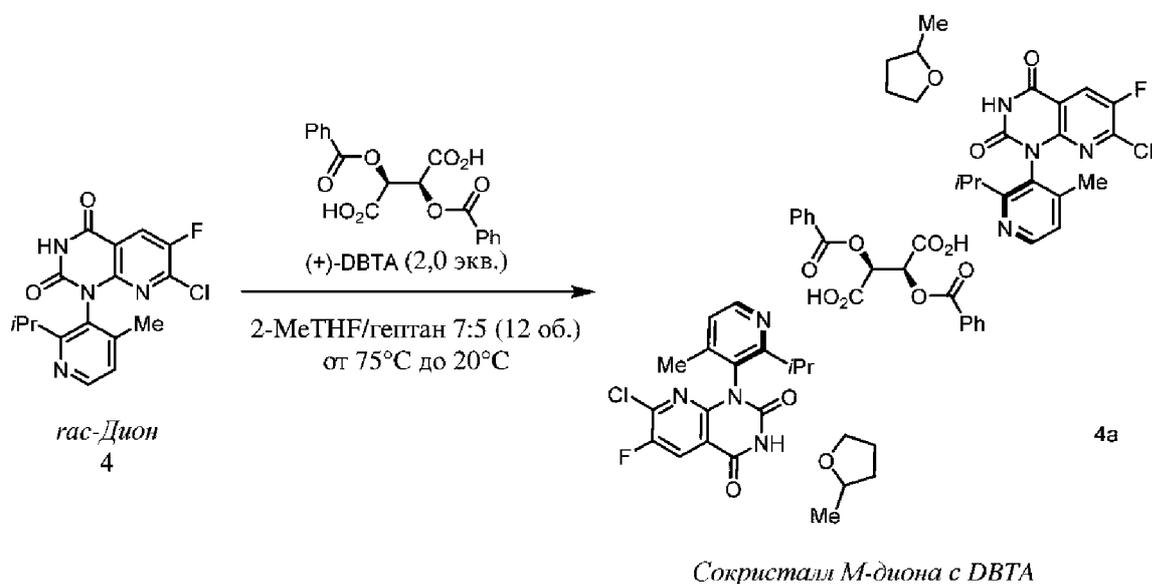
Материал	№ CAS	MW (г/моль)	Эквиваленты/ объемы	Мол и	Теоретическ ое количество
Мочевина, раствор в DCM 2,6-дихлор-5-фтор-N- {[4-метил-2-(пропан-	н. д.	385,22	1,0 экв.	38,9	208,3 кг (15 кг содержащегос я веса)

2-ил)пиридин-3-ил]карбамоил} пиридин-3-карбоксамида					
2-Метилтетрагидрофуран	96-47-9	86,13	н. д.	н. д.	308 кг (358 л)
Трет-бутоксид натрия	865-48-5	96,11	2,0 экв.	97,8	9,4 кг
Хлорид аммония	12125-02-9	53,49	н. д.	430	23,0 кг
Хлористоводородная кислота	7467-01-0	36,46	н. д.	41	1,6 кг
Сульфат магния	7487-88-9	120,37	н. д.	195	23,5 кг
Хлорид натрия	7647-14-5	58,44	н. д.	282	16,5 кг
Гептан	142-82-5	100,21	н. д.	н. д.	94 L
10% лимонная кислота					75 кг

В растворе 2,6-дихлор-5-фтор-N-{{4-метил-2-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]карбамоил} пиридин-3-карбоксамида в дихлорметане (мочевина (соединение 3)) (15 кг содержащегося веса; 38,9 моль) заменяли растворитель на 2-МеТНФ с использованием вакуумной дистилляции при поддержании внутренней температуры на уровне 20-25°C. Объем в реакторе довели до 40 л, а затем загружали дополнительное количество 2-МеТНФ (105,4 кг). Добавляли трет-бутоксид натрия (9,4 кг; 97,8 моль) при поддержании 5-10°C. Содержание нагревали до 23°C и перемешивали в течение 3 ч. Затем содержимое охлаждали до 0-5°C и добавляли хлорид аммония (23,0 кг; 430 моль) в виде раствора в 60 л деионизированной воды. Смесь нагревали до 20 С, и добавляли деионизированную воду (15 л), и дополнительно выдерживали в течение 30 мин. Перемешивание останавливали, и слои разделяли. Водный слой удаляли, и к органическому слою добавляли деионизированную воду (81,7 л). Получали смесь конц. HCl (1,5 кг) и воды (9 л), затем медленно добавляли ее в реактор до тех пор, пока измеренное значение pH не достигало 4-5. Слои разделяли, и водный слой подвергали обратной экстракции с использованием 2-МеТНФ (42,2 кг). Два органических слоя объединяли и промывали 10% раствором лимонной кислоты (75 кг), а затем смесью воды (81,7 л) и насыщенного NaCl (19,8 кг). Затем органический слой промывали насыщенным бикарбонатом натрия (75 кг), при необходимости повторяя процедуру до достижения целевого уровня pH водного раствора, составляющего $\geq 7,0$.

Органический слой снова промывали солевым раствором (54,7 кг), а затем высушивали над сульфатом магния (5 кг). Смесь фильтровали для удаления сульфата магния, промывая фильтрованный слой с помощью 2-МеТНФ (49,2 кг). Объединенный фильтрат и промывки дистиллировали с использованием вакуума до объема 40 л. Концентрированный раствор нагревали до 55°C, и медленно добавляли гептан (10-12 кг) до достижения точки помутнения. Раствор охлаждали до 23°C в течение 2 ч., затем добавляли гептан (27,3 кг) в течение 2 ч. Взвесь продукта выдерживали в течение 3 ч. при 20-25°C, затем фильтровали и промывали смесью 2-МеТНФ (2,8 кг) и гептана (9 кг). Продукт высушивали с использованием азота и вакуума с получением твердого 7-хлор-6-фтор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (рас-диона (соединения 4)).

Стадия 4

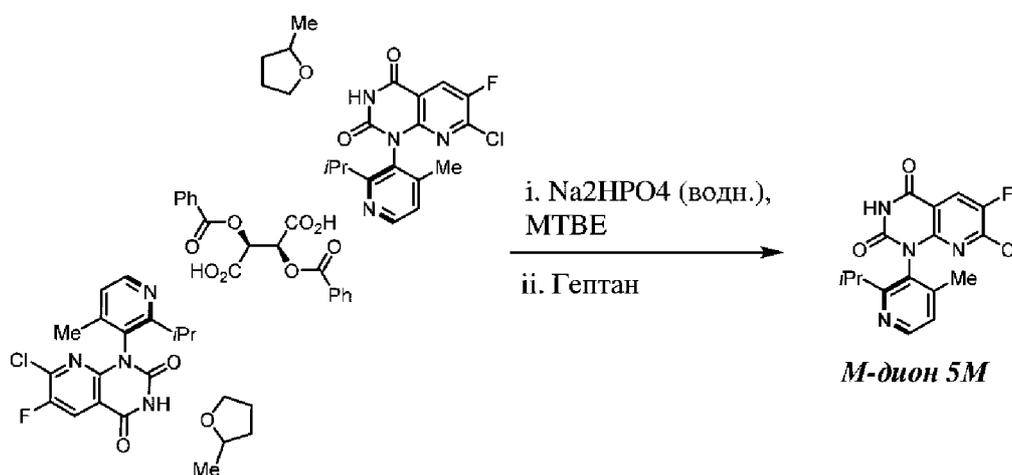


Материал	№ CAS	MW (г/моль)	Эквивале нты/объе мы	Моли	Теоретичес кое количество
Рас-дион	н. д.	348,76	1,0		
(+)-2,3-Дибензоил-D- винная кислота	17026-42-5	358,30	2,0		
2-Метилтетрагидрофуран	96-47-9	86,13	7,0		
Гептан	142-82-5	100,21	2,0		
Гептан	142-82-5	100,21	3,0		
2-Метилтетрагидрофуран	96-47-9	86,13	4,0		
Гептан	142-82-5	100,21	2,0		

В сосуд с перемешиваемой суспензией соединения 4 (1,0 экв.) в 2-метилтетрагидрофуране (7,0 л/кг) добавляли (+)-2,3-дибензоил-D-винную кислоту (2,0 экв.) в атмосфере азота. 2-МеТНФ является хиральным, но его применяют в качестве

рацемической смеси. Различные энантимеры 2-МеТНФ случайным образом включены в сокристалл. Полученную суспензию нагревали до 75°C и выдерживали при 75°C до тех пор, пока не наблюдали полное растворение (не более 30 мин). Полученный в результате раствор окончательно фильтровали при 75°C во второй сосуд. В подвергнутый окончательной фильтрации раствор загружали н-гептан (2,0 л/кг) со скоростью, которая обеспечивала поддержание внутренней температуры выше 65°C. Затем раствор охлаждали до 60°C, вводили затравку из кристаллов (0,01 кг/кг) и оставляли для отстаивания в течение 30 минут. Полученную суспензию охлаждали до 20°C в течение 4 ч., а затем отбирали образцы для анализа хиральной чистоты посредством HPLC. В суспензию загружали н-гептан (3,0 л/кг), а затем ее выдерживали в течение 4 ч. при 20°C в атмосфере азота. Суспензию фильтровали, и выделенные твердые вещества промывали два раза с использованием (2:1) н-гептана:2-метилтетрагидрофурана (3,0 л/кг). Материал высушивали с использованием азота и вакуума с получением комплекса М-дион:ДВТА: Ме-ТНФ (соединения 4а).

Стадия 5



Сокристалл М-дион/ДВТА/2-МеТНФ 4а

Материал	№ CAS	MW (г/моль)	Эквиваленты/объемы	Мол и	Теоретическое количество
Сокристалл М-дион/ДВТА/Ме-ТНФ	н. д.	1228,08	1,0	74,2	46,9 кг (25,9 кг, с учетом поправки на М-дион)
Метил-трет-бутиловый эфир	1634-04-4	88,15	45,0	17593	2100 л
Гидрофосфат динатрия	7558-79-4	141,96	2,0	148,4	21,1 кг
Очищенная вода класса					В необходимом

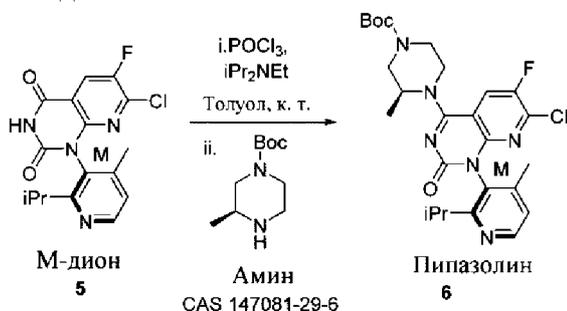
USP					количестве
Сульфат магния	7487-88-9	120,37	н. д.	н. д.	25 кг
Гептан	142-82-5	100,20	60,0	19322	2835 л

В сосуде А суспензию гидрофосфата динатрия (21,1 кг, 2,0 экв.) в деионизированной воде (296,8 л, 6,3 л/кг) перемешивали до тех пор, пока не наблюдали растворение (≥ 30 мин). В сосуде В суспензию комплекса М-дион:DBTA: Содержащий Me-TNF комплекс (композиция 4а) [46,9 кг (25,9 кг, с учетом поправки на М-дион, 1,0 экв.)] в метил-трет-бутиловом эфире (517,8 л, 11,0 л/кг) перемешивали в течение 15-30 минут. Полученный в результате раствор из сосуда А добавляли в сосуд В, а затем смесь перемешивали в течение более 3 часов. Перемешивание останавливали, и двухфазную смесь выдерживали для обеспечения разделения в течение более 30 минут. Нижнюю водную фазу удаляли, а затем проводили обратное экстрагирование метил-трет-бутиловым эфиром (77,7 л, 1,7 л/кг). Органические фазы объединяли в сосуде В и высушивали сульфатом магния (24,8 кг, 0,529 кг/кг). Полученную суспензию из сосуда В перемешивали в течение более трех часов, а затем фильтровали в сосуд С. В сосуд В загружали промывку в виде метил-трет-бутилового эфира (46,9 л, 1,0 л/кг), а затем проводили фильтрацию в сосуд С. Содержимое сосуда С охлаждали до 10°C, а затем дистиллировали под вакуумом при медленном нагревании до 35°C. Дистилляцию продолжали до сбора 320-350 кг (6,8-7,5 кг/кг) метил-трет-бутилового эфира. После охлаждения содержимого сосуда С до 20°C н-гептан (278,7 л, 5,9 л/кг) загружали в течение одного часа, а затем дистиллировали под вакуумом при медленном нагревании до 35°C. Дистилляцию продолжали до сбора 190-200 кг (4,1-4,3 кг/кг) смеси метил-трет-бутилового эфира и н-гептана. После охлаждения содержимого сосуда С до 20°C н-гептан (278,7 л, 5,9 л/кг) загружали второй раз в течение одного часа, а затем дистиллировали под вакуумом при медленном нагревании до 35°C. Дистилляцию продолжали до сбора 190-200 кг (4,1-4,3 кг/кг) смеси метил-трет-бутилового эфира и н-гептана. После охлаждения содержимого сосуда С до 20°C н-гептан (195,9 л, 4,2 л/кг) загружали в третий раз в течение одного часа, а затем отбирали образец для анализа состава растворителя посредством GC. Суспензию сосуда С продолжали перемешивать в течение более одного часа. Суспензию фильтровали, а затем промывали промывкой в виде н-гептана (68,6 л, 1,5 л/кг) из сосуда С. Выделенные твердые вещества высушивали при 50°C, и образец предоставляли для проверки в отношении соответствия исходного материала. Получали соединение 5М, представляющее собой 7-хлор-6-фтор-(1М)-1-[4-метил-2-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (М-дион).

Способ первого поколения, описанный выше, был успешно масштабирован на 200+ кг исходного материала гас-диона (соединения 5). В данном способе затравка кристаллизации термодинамически стабильной кристаллической формой гас-диона (которая проявляет низкую растворимость) может привести к дефектной партии. Основываясь на последующих исследованиях, авторами настоящего изобретения было обнаружено, что увеличение эквивалентов DBTA и снижение температуры затравки

посредством регулирования графика загрузки гептана повышает надежность способа. Усовершенствованный способ устойчив к наличию термодинамически стабильной кристаллической формы гас-диона и способствует успешному разделению атропоизомеров. Последующие партии будут предусматривать усовершенствованный способ для изготовления в крупных масштабах.

Стадия 6

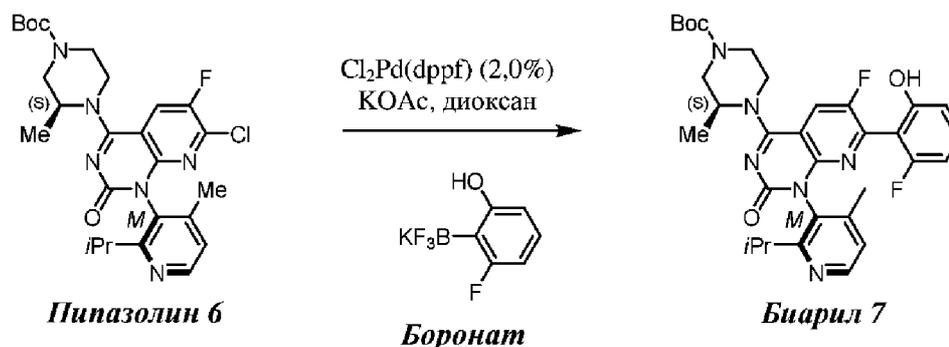


Материал	№ CAS	MW (г/моль)	Эквиваленты/объемы	Мол и	Теоретическое количество
М-дион	н. д.	348,76	1 экв.	9,8	3,7 кг
Толуол	108-88-3	92,14	н. д.	375	34,6 кг (40 л)
Фосфорилхлорид	10025-87-3	153,33	1,2 экв.	11,7	1,8 кг (1,1 л)
N,N-Диизопропилэтиламин	7087-68-5	129,24	3,0 экв.	29,4	3,8 кг (5,1 л)
(s)-1-Вос-3-метилпиперазин	147081-29-6	200,28	1,1 экв.	10,8	2,214 кг
Бикарбонат натрия	144-55-8	84,01	н. д.	н. д.	973 г
Дихлорметан	75-09-2	84,93	н. д.	871	74 кг (55,6 л)
Хлорид натрия	7647-14-5	58,44	н. д.	103	6,0 кг
Этилацетат	141-78-6	88,11	н. д.	288	25,4 кг (28,2 л)

7-Хлор-6-фтор-(1*M*)-1-[4-метил-2-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (М-дион) (3,7 кг; 9,8 моль) объединяли в реакторе (А) с 10,5 кг толуола и дистиллировали с удалением воды до состояния масла, при этом поддерживая заданную температуру на уровне 45°C. Толуол (21 кг) добавляли к остатку, и смесь перемешивали в течение 30 мин при 40-45°C. Содержимое охлаждали до 22°C, затем добавляли фосфорилхлорид (1,8 кг; 11,7 моль). Смесь охлаждали до 0-5°C перед добавлением N, N-диизопропилэтиламина (2,5 кг; 19,34 моль), при этом поддерживая температуру на уровне < 5°C. Раствор выдерживали в течение 3 ч при 22°C. В отдельном реакторе (В) (s)-1-вос-3-метилпиперазин (2,21 кг; 10,8 моль) и N, N-диизопропилэтиламин (1,26 кг; 9,75 моль) объединяли в толуоле (6 кг), а затем загружали в реактор (А), при этом

поддерживая температуру на уровне $< 25^{\circ}\text{C}$. Реакционную смесь выдерживали в течение 15 мин при 22°C , затем гасили с использованием бикарбоната натрия (973 г) в воде (12,9 л), при этом поддерживая температуру на уровне $< 25^{\circ}\text{C}$. Смесь перемешивали в течение 30 мин, затем добавляли DCM (36,8 кг), продолжая перемешивание в течение 1 ч. Обеспечивали разделение слоев, и нижний органический слой сливали в реактор (C). Водный слой в реакторе (A) подвергали обратной экстракции с использованием DCM (18,4 кг), и объединенные органические слои промывали солевым раствором (6,0 кг NaCl; 16,5 кг деионизированной воды). Органический слой дистиллировали при атмосферном давлении, поддерживая внутреннюю температуру на уровне от 45 до 55°C . DCM замещали в ходе дистилляции для азеотропного высушивания раствора. После дистилляции объем раствора доводили до 19 л с использованием DCM. Раствор охлаждали до 30°C и окончательно фильтровали. Фильтрат объединяли с этилацетатом (8,5 кг), а затем дистиллировали при атмосферном давлении до сбора 11-13 кг в принимающий сосуд. В раствор вводили затравку в виде 30 г исходного продукта и выдерживали в течение 1 ч при $25-30^{\circ}\text{C}$, затем дополнительно дистиллировали при атмосферном давлении при внутренней температуре $45-55^{\circ}\text{C}$ до сбора 8,2 кг дистиллята. Взвесь охлаждали до 22°C и выдерживали в течение ночи, затем дополнительно охлаждали до $0-5^{\circ}\text{C}$. Продукт собирали посредством фильтрации и дважды промывали с использованием этилацетата (каждый раз по 4,2 кг). Осадок на фильтре высушивали с помощью азота и вакуума с получением *трет*-бутил-(3*S*)-4-{7-хлор-6-фтор-(1*M*)-1-[4-метил-2-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-4-ил}-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (соединение 6, пипазолин).

Стадия 7



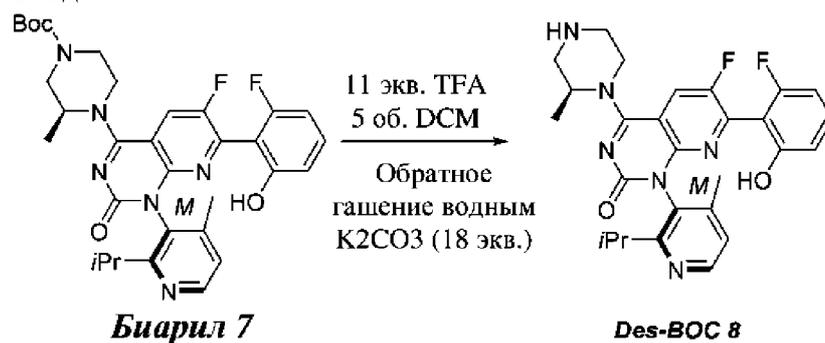
Материал	№ CAS	MW (г/моль)	Эквивалент ы/объемы	Моли	Теоретическое количество
[1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен] дихлорпалладий(II)	72287-26-4	731,714	0,020	1,01	0,74 кг
Дихлорметан	75-09-2	84,93		н. д.	400 кг

1,4-Диоксан	123-91-1	88,1052	5,0	н. д.	168 кг
Дигидрат динатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты	6381-92-6	336,207	1,0	45,2	15,2 кг
Гептан	142-82-5	100,21			200 кг
Азот					В необходи мом количеств е
Пипазолин	н. д.	531,0	1,0	45,2	24,0 кг
Ацетат калия	127-08-2	98,1417	5,0	225,99	22,2 кг
Трифтор(2-фтор-6-гидроксифенил)борат калия	н. д.	233,03	1,20	54,24	12,6 кг
2-Пропанол	67-63-0	66,10		н. д.	850 кг
Si-тиол	н. д.	н. д.		н. д.	13,2 кг
Гидроксид натрия	1310-73-2	40,00			6,5 кг
Очищенная вода класса USP					В необходи мом количеств е

В реактор добавляли дегазированный диоксан (74,2 кг), *трет*-бутил (3*S*)-4-{7-хлор-6-фтор-(1*M*)-1-[4-метил-2-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-4-ил}-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (соединение 6, пипазолин) (24,0 кг, 45,2 моль), ацетат калия (22,2 кг, 45,2 моль) и (dppf)PdCl₂ (0,74 кг, 1,01 моль). В реакторе создавали инертную атмосферу с использованием газообразного азота. Раствор продували газообразным азотом до достижения содержания кислорода, составляющего < 500 мг/л. Реакционную смесь нагревали до 87,5°C. Раствор трифтор(2-фтор-6-гидроксифенил)бората калия (12,6 кг, 54,3 моль) в дегазированном диоксане (49,4 кг) и дегазированной воде (14,4 кг) с содержанием кислорода < 500 мг/л переносили в реакционную смесь, поддерживая внутреннюю температуру на уровне 82,5°C ± 7,5°C. Реакционную смесь доводили до 87,5°C ± 1,5°C и перемешивали в течение 75 мин ± 15 мин. В реактор загружали 1,0 М раствор EDTA (47,3 кг), а затем воду (40,1 кг), поддерживая внутреннюю температуру на уровне 85°C ± 5°C. Реакционную смесь охлаждали до 20°C ± 3°C в течение > 2 ч, а затем

перемешивали в течение > 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и неочищенные твердые вещества промывали водой (3×120 кг). Твердые вещества промывали смесью гептана (28,8 кг) и 2-пропанола (33,1 кг), а затем высушивали при < 50°C в течение > 10 ч. В чистый реактор загружали неочищенные твердые вещества и дихлорметан (240 кг). Содержимое перемешивали при 20°C ± 5°C в течение более 30 мин. В реактор добавляли Si-тиол (144 кг) и дихлорметан (14,9 кг). Реакционную смесь перемешивали при 20°C ± 5°C в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали и промывали дихлорметаном (84 кг). Раствор дистиллировали и растворитель заменяли на 2-пропанол. Реакционную смесь нагревали до 60°C ± 3°C и загружали гептан (108 кг) при поддержании температуры реакционной смеси на уровне 60°C ± 3°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 45 мин, а затем охлаждали и перемешивали при 20°C ± 5°C в течение 2,5 ч. Реакционную смесь фильтровали и промывали 50% об./об. гептан/2-пропанол (61,9 кг). Выделенные твердые вещества высушивали при < 50°C в течение > 12 ч с получением *трет*-бутил-(3*S*)-4-{6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-(1*M*)-1-[4-метил-2-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-4-ил}-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (соединение 7, биарил).

Стадия 8



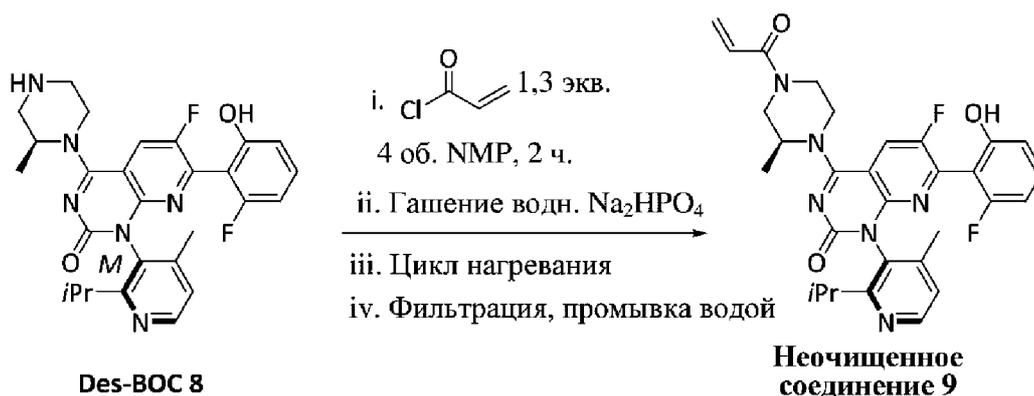
Общее примечание. Все эквиваленты и объемы указаны относительно биарила 7.

Материал	№ CAS	MW (г/моль)	Эквиваленты/объем ы	Моли	Теоретическое количество
Биарил 7	н. д.	606,67	1,0 экв.	5,27	2,75 кг
TFA	76-05-1	114,02	11 экв.	49,7	5,67 кг
DCM	74-09-2	84,93	5 об.	н. д.	13,71 л
Метанол	67-56-1	32,04	5 об.	н. д.	13,71 л
Вода	7732-18-5	18,02	20 об.	н. д.	54,8 л
Карбонат калия	584-08-7	138,20	18 экв.	94,91	11,24 кг
DCM	74-09-2	84,93	1 об.	н. д.	2,75 л

Вода	7732-18-5	18,02	10 об.	н. д.	27,5 л
Вода	7732-18-5	18,02	10 об.	н. д.	27,5 л

В реактор добавляли *трет*-бутил-(3*S*)-4-{6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-(1*M*)-1-[4-метил-2-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-4-ил}-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (соединение 7, биарил) (2,75 кг, 5,27 моль), DCM (13,7 л) и TFA (5,67 кг, 49,7 моль). Реакционную смесь перемешивали в течение 8-16 ч при $20 \pm 5^\circ\text{C}$. Во второй реактор добавляли карбонат калия (11,24 кг), воду (54,8 л) и метанол (13,7 л) с образованием гомогенного раствора. Реакционную смесь добавляли в раствор карбоната калия в течение 2 ч. Смесь перемешивали при $20 \pm 5^\circ\text{C}$ в течение дополнительных 12 ч. Полученную взвесь фильтровали и промывали водой ($2 \times 27,5$ л). Влажный фильтрационный осадок высушивали в течение 24 ч с получением 6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-[(2*S*)-2-метилпиперазин-1-ил]-(1*M*)-1-[4-метил-2-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2(1*H*)-она (соединение 8, DESBOC).

Стадия 9



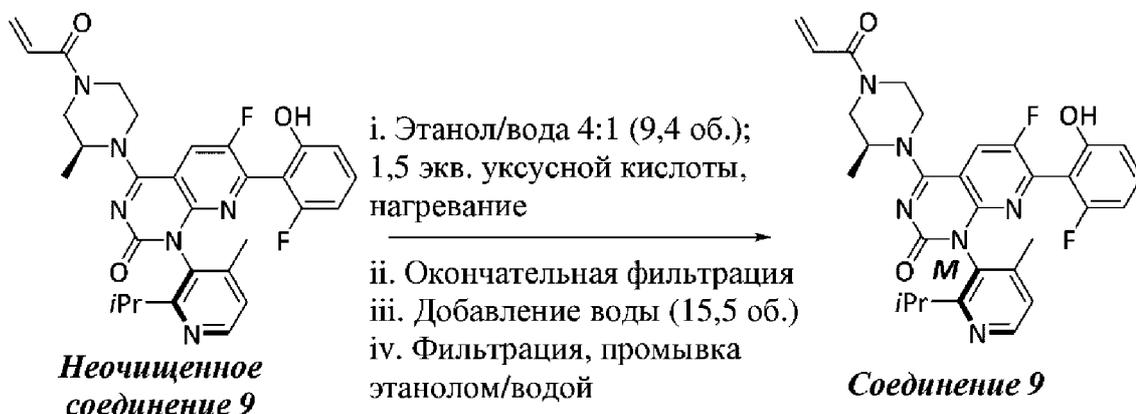
Общее примечание. Все эквиваленты и объемы указаны относительно Des-BOC

Материал	№ CAS	MW (г/моль)	Эквиваленты/ объемы	ммоль	Масса	Объем
Des-BOC	н. д.	506,56	1,0 экв.	308,4	156,25г	
АкрилоилхлоридN1	814-68-6	90,51	1,3 экв.	401,0	36,29г	-
NMP, N-метилпирролидинон N2	872-50-4	99,13	4 об.	н. д.	-	625 мл
Вода	7732-18-5	18,02	20 об.	н. д.	3125г	3125 мл

Na ₂ HPO ₄ N3	7558-79-4	141,96	4 экв.	1233,6	175,12г	-
Вода	7732-18-5	18,02	20 об.	н. д.	3125г	3,125 мл

6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-[(2*S*)-2-метилпиперазин-1-ил]-(1*M*)-1-[4-метил-2-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2(1*H*)-он (соединение 8, DESBOC) (156,25 г) объединяли с *N*-метилпирролидиноном (625 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды. В полученный раствор добавляли акрилоилхлорид (36,29 г; 401,0 ммоль) при поддержании внутренней температуры на уровне < 30°C. Содержимое перемешивали в течение 2 ч при 25 С. В отдельном реакторе получали раствор гидрофосфата натрия (175,1 г; 1234 ммоль) в деионизированной воде (3,1 л). Затем раствор неочищенного продукта переносили в реактор, содержащий раствор гидрофосфата натрия, в течение > 2 ч при 25°C. Взвесь нагревали до 45°C в середине процедуры добавления и после завершения добавления выдерживали в течение 2 ч при той же температуре. Смесь охлаждали до 25 С и выдерживали в течение 4 ч перед сбором твердых веществ путем вакуумной фильтрации. Твердые вещества дважды промывали водой (по 1,5 л каждый раз), и продукт высушивали в атмосфере азота и под вакуумом с получением продукта, представляющего собой 6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-(1*M*)-1-[4-метил-2-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]-4-[(2*S*)-2-метил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2(1*H*)-он (неочищенное соединение 9).N4

Стадия 10



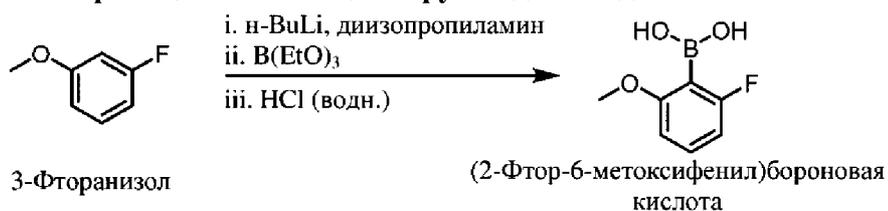
Общее примечание. Все эквиваленты и объемы указаны относительно неочищенного лекарственного вещества.

Материал	№ CAS	MW (г/моль)	Эквиваленты /объемы	ммоль	Масса	Объём
Неочищенное соединение 9	н. д.	560,60	1,0 экв.	253,9	142,33 г	-
Этанол (крепость 200)	64-17-5	-	7,5 об.	-	-	1067 мл

Вода класса USP	-	18,02	1,9 об.	-	-	270 мл
Уксусная кислота	64-19-7	60,05	1,5 экв.	380,8	22,87 г	21,82 мл
Вода класса WFI	-	18,02	15,5 об.	-	-	2200 мл
Этанол (для промывки)	64-17-5	-	2,5 об.	-	-	356 мл
Вода класса WFI (для промывки)	-	-	5,0 об.	-	-	712 мл
Затравка в виде соединения 9N5	-	560,60	0	-	0,3-0,7 г	-

6-Фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-(1*M*)-1-[4-метил-2-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]-4-[(2*S*)-2-метил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2(1*H*)-он (неочищенное соединение 9) (142,33 г; 253,9 ммоль) объединяли с этанолом (996 мл) и водой (270 мл). Добавляли уксусную кислоту (21,8 мл; 380,8 ммоль), и смесь нагревали до 75°C с образованием раствора, который окончательно фильтровали в чистый реактор. Раствор охлаждали до 45°C, а затем добавляли воду (1067 мл) при поддержании внутренней температуры на уровне > 40°C. В раствор вводили затравку в виде исходного соединения 9, и полученную смесь выдерживали в течение 30 мин. Затем добавляли воду (1138 мл) в течение 2 ч. Смесь охлаждали до 25°C и выдерживали в течение 8 ч, после чего твердое вещество собирали путем вакуумной фильтрации и промывали с использованием смеси этанола (355,8 мл) и воды (711,6 мл). Твердое вещество высушивали с использованием вакуума и азота с получением 6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-(1*M*)-1-[4-метил-2-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]-4-[(2*S*)-2-метил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2(1*H*)-она (соединение 9).

Схема реакции и таблица загрузки для стадии A1



Материал	№ CAS	MW (г/моль)	Эквиваленты /объемы	моль	Масса (г)	Объем (л)
----------	-------	----------------	------------------------	------	--------------	--------------

Фторид калия	7789-23-3	58,10	4,00	359,16	20,87	н. д.
Вода класса USP	7732-18-5	18,02	2,0 об.	н. д.	28,00	28,00
Целит	н. д.	н. д.	н. д.	н. д.	7,00	н. д.
2-Пропанол	67-63-0	60,10	25 об.	н. д.	275	350

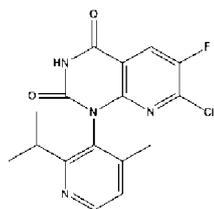
Стадия А3

Фторид калия (21,0 кг; 20,87 моль) объединяли с водой (28 л) в реакторе (реактор А), и содержимое перемешивали в течение 30 мин. В отдельный реактор (реактор В) загружали (2-фтор-6-гидроксифенил)бороновую кислоту (14,00 кг, 89,79 моль), а затем ацетонитрил (206,1 кг) и лимонную кислоту (30,94 кг; 147,26 моль) при 25 С. Содержимое реактора А добавляли в реактор В при 25С и перемешивали при этой температуре в течение 10 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита (7,0 кг) и промывали ацетонитрилом (42 кг). Фильтрат объединяли с изопропанолом (56 кг), а затем дистиллировали в вакууме при температуре < 35°С, заменяя дистиллированный объем в реакторе изопропанолом, и процедуру повторяли при необходимости до завершения замены растворителя с ацетонитрила на изопропанол. Взвесь охлаждали до 15С и выдерживали в течение 1 ч. перед осуществлением фильтрации и промывания с помощью 28 кг изопропанола. Остаток на фильтре высушивали с использованием вакуума и азота и упаковывали с получением соединения А3.

Разделение М-диона, представляющего собой соединение 5

Хроматографическое разделение промежуточного соединения М-диона

Использовали многочисленные методики и способы хиральной хроматографии для выделения М-диона из соединения 4. Методики и неподвижные фазы хорошо известны в уровне техники и описаны в таблице 1.



Соединение 4

Таблица 1

Методика	Неподвижная фаза	Подвижная фаза	Выход [^]
SFC	Chiralpak® AD	40% метанол/60% CO ₂ *	~95%
HPLC	Chiralpak® AD	90/10/0,1 этанол/метанол/триэтиламин	~94%
HPLC	Chiralpak® IG	60/40/0,1 этанол/метанол/триэтиламин	~92%

Псевдодвижущийся слой (SMB)	Chiralpak® IC	Ацетонитрил	~ 96%
-----------------------------	---------------	-------------	-------

^ Выход определяют как % доступного М-диона, который был извлечен при необходимой чистоте ее > 98%.

* Данное разделение проводили несколько раз. Для каждой партии материала подвижная фаза могла быть слегка модифицирована для адаптации к вариациям в партиях. Дополнительные подвижные фазы, применяемые для очистки, включали:

- 1) 25/75 метанол/CO₂,
- 2) 30/70 метанол/CO₂ и
- 3) 50/50 метанол/CO₂.

Методики SFC, HPLC и SMB хорошо известны в уровне техники, и неподвижные фазы Chiralpak® коммерчески доступны из коммерческих источников, таких как Fisher Scientific и Daicel Corporation.

Тем не менее, необходимо разработать более эффективный способ выделения М-диона (соединения 5).

Классическое разделение

Настоящее изобретение направлено на разработку применимого способа классического разделения для рацемата М/Р-диона (соединение 4).

В общей сложности проводили 100 экспериментов по скринингу сокристаллов и идентифицировали три потенциальных сокристалла диона. Исходя из самого высокого отношения значений площади М/Р-диона в остаточном твердом веществе и самого низкого отношения значений площади в супернатанте, в качестве хирального реагента для разделения выбирали (+)-2,3-добензоил-D-винную кислоту (ДВГА).

Согласно результатам 100 экспериментов по скринингу сокристаллов и 20 дополнительных процедур скрининга растворителей обнаружили, что 2-МеТНФ/н-гептан обеспечивает лучший результат в отношении разделения, чем другие системы растворителей. Исходя из результатов относительно растворимости сокристалла М-диона и сокристалла Р-диона в различных соотношениях 2-МеТНФ и н-гептана, в качестве оптимальной композиции растворителя для разделения выбирали 2-МеТНФ/н-гептан (1,4:1, об./об.).

С целью выявления любого возможного превращения формы в рацемат диона или М/Р-дион в ходе процесса кристаллизации с хиральным разделением растворимость в 2-МеТНФ/н-гептане (1,4:1, об./об.) сокристалла М-диона, сокристалла Р-диона, смеси сокристаллов М+Р-диона (1:1, вес/вес), рацемата диона и ДВГА определяли при различных температурах. Для сокристалла М-диона и сокристалла Р-диона при различных температурах в течение 7 дней не наблюдали какого-либо изменения формы. Тем не менее, рацемат диона типа С получали после перемешивания смеси сокристаллов М+Р-диона (1:1, вес/вес) при различных температурах в течение 7 дней. Наличие рацемата диона типа D (20 и 30°C) или рацемата диона типа С (40, 50, 60 и 65°C) наблюдали после перемешивания рацемата диона при соответствующих температурах в течение 7 дней. Растворимость,

составляющую ~100 мг/мл, наблюдали при всех температурах для DBTA.

Для дополнительной оптимизации способа разделения составляли тройную фазовую диаграмму для сокристалла М/Р-диона на основе результатов относительно равновесной растворимости, а эвтектическая точка не была получена, вероятно, вследствие того, что рацемат типа С мог кристаллизоваться при наличии как сокристалла М-диона, так и Р-диона. Другую тройную фазовую диаграмму для М/Р-диона составляли на основе результатов относительно равновесной растворимости, а эвтектическая точка не была получена, вероятно, вследствие того, что рацемат диона типа С или типа D мог кристаллизоваться при наличии как М-диона, так и Р-диона.

Таким образом, идентифицировали хиральный реагент (DBTA) и систему растворителей ((2-МеТНФ/н-гептан (1,4:1, об./об.)) для разделения рацемата диона. Способ мелкомасштабной кристаллизации с использованием реагента для разделения и системы растворителей может обеспечить для М-диона выход 39% и чистоту ее 99%. Кроме того, в ходе экспериментов по скринингу наблюдали и исследовали полиморфизм рацемата диона.

2 Эксперимент по скринингу

2.1 Скрининг сокристаллов

Всего было проведено 100 экспериментов по скринингу сокристаллов с использованием 20 кислот и 5 систем растворителей (результаты обобщены в таблице 2-1). В целом, рацемат диона и кислоту в молярном соотношении 1:1 смешивали и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней перед выделением для проведения XRPD. По результатам XRPD идентифицировали три потенциальные кислоты, которые могли образовывать сокристаллы с рацематом диона, включая (1S)-(-)-камфановую кислоту (фиг. 2-2), (+)-2, 3-добензоил-D-винную кислоту (фиг. 2-3) и D-(+)-яблочную кислоту (фиг. 2-4). Исходя из результатов XRPD, также получали четыре новые формы кристаллов свободного основания, которые относили к рацемату диона типов В-Е.

Как показано в таблице 2-2, супернатант и остаточное твердое вещество для трех потенциальных сокристаллов дополнительно тестировали с помощью HPLC. Отношение М-диона/Р-диона измеряли и обобщали в таблице 2-2. В результате сокристалл с DBTA продемонстрировал отношение значений площади М-диона/Р-диона 0,11 для супернатанта и 4,4 для остаточного твердого вещества, что свидетельствует о том, что М-дион и Р-дион продемонстрировали высокую степень разделения после образования сокристалла с DBTA. Таким образом, DBTA выбирали в качестве хирального реагента для дополнительной оптимизации разделения.

Таблица 2-1. Обобщенные данные относительно экспериментов по скринингу сокристаллов

Растворитель Кислота	Ацетон	H ₂ O/АС N (1:1, об./об.)	EtOAc	2- МеТНФ/н- гептан (1:1,	МТВЕ/н- гептан (1:1, об./об.)
-------------------------	--------	---	-------	-----------------------------------	--

				об./об.)	
Отсутствует	Тип В ⁺	Тип С ⁺	Тип С ⁺	Тип D ⁺	Тип E ⁺
L-Аспарагиновая кислота	Тип В	Тип С	Тип С+кислота	Тип D	Тип E
(R)-1,4-Бензодиоксан-2-карбоновая кислота	Тип В	Тип С	Тип С	Тип D	Тип E+кислота
(1S)-(-)-Камфановая кислота	Тип В	Тип С	Сокристалл типа А*	Сокристалл типа В*	Сокристалл типа А*
(-)-Камфорная кислота	Тип В	Тип С+кислота	Тип С+кислота	Тип D	Тип E+кислота
(+)-2,3-Дибензоил-D-винная кислота	Тип В	Тип С	Аморфная	Сокристалл типа А[#]	Сокристалл типа А[#]
D-Глутаминовая кислота	Тип В	Тип С	Тип С+кислота	Тип D	Тип E
D-(+)-Яблочная кислота	Тип В	Тип С	Сокристалл типа А^{\$}	Тип D	Тип E
(R)-(-)-Миндальная кислота	Тип В	Тип С	Тип С	Тип D	Тип E+кислота
(-)-Ментилоксиуксусная кислота	Тип В	Тип С	Тип С	Тип D	Тип E
(S)-(+)- α -Метоксифенилуксусная кислота	Тип В	Тип С	Тип С	Тип D	Тип E
(R)-(+)- α -Метокси- α -трифторметилфенилуксусная кислота	Тип В	Тип С	Тип С	Тип D	Тип E
(R)-(-)-5-Оксо-2-тетрагидрофуранкарбоновая кислота	Тип В	Тип С	Тип С	Тип D	Тип E
(R)-(+)-N-(1-Фенилэтил)сукцинамова кислота	Тип В	Тип С	Тип С	Тип D	Тип E+кислота
(S)-(+)-2-	Тип В	Тип С	Тип С	Тип D	Тип E

Фенилпропионовая кислота					
L-Пироглутаминовая кислота	Тип В	Тип С	Тип С	Тип D	Тип E+кислота
D(-)-Хинная кислота	Тип В+кислота	Тип С	Тип С+кислота	Тип D+кислота	Тип E+кислота
L-(+)-Винная кислота	Тип В	Тип С	Тип С	Тип D	Тип E
L-Аскорбиновая кислота	Тип В+кислота	Тип С	Тип С+кислота	Тип D	Тип E
N,N-Бис[(R)-(-)-1-фенилэтил]фталамовая кислота	Тип В	Тип С	Тип С	Тип D	Тип E+кислота
(S)-Фенилянтранная кислота	Тип В	Тип С	Тип С+кислота	Тип D	Тип E+кислота

+ Обозначает кристаллическую форму свободного гас-диона (сокристаллы не образуются), *: сокристалл с (1S)-(-)-камфановой кислотой, #: сокристалл с (+)-2,3-дибензоил-D-винной кислотой, §: сокристалл с D-(+)-яблочной кислотой.

Таблица 2-2. Обобщенные данные относительно результатов HPLC для трех сокристаллов

Площадь пика Образец	Супернатант			Твердое вещество		
	Р-дион (площадь)	М-дион (площадь)	М/Р	Р-дион (площадь)	М-дион (площадь)	М/Р
Сокристалл с (1S)-(-)-камфановой кислотой типа А (810465-06-C3)	9021,4	8274,2	0,9	6418,6	6360,4	1,0
Сокристалл с (1S)-(-)-камфановой кислотой типа В (810465-06-D3)	4673,2	4303,4	0,9	4768,3	4736,9	1,0
Сокристалл с DBTA типа А (810465-06-D5)	17673,1	1858,6	0,11	1180,2	5249,8	4,4
Сокристалл с D-(+)-яблочной	11382,6	10696,	0,9	6443,3	6366,7	1,0

кислотой типа А (810465-06-С7)		5				
-----------------------------------	--	---	--	--	--	--

2.2 Скрининг растворителей

Для выбора подходящего растворителя с целью дальнейшего разделения М-диона и Р-диона показатели отношения значений площади М/Р-диона по результатам HPLC получали для дополнительных 20 смесей растворитель/растворитель. Как указано в таблице 2-3, 2-МеТНФ продемонстрировал самую высокую степень разделения с отношением значений площади М-диона/Р-диона 0,7 в супернатанте и 4,1 в остаточном твердом веществе. Тем не менее, 2-МеТНФ/н-гептан (1:1, об./об.) продемонстрировали более высокую степень разделения при скрининге сокристаллов (таблица 2-2), вследствие чего 2-МеТНФ/н-гептан выбирали для дальнейшей оптимизации. Отношение значений площади М/Р-диона по результатам HPLC получали для различных соотношений 2-МеТНФ/н-гептан при различных соотношениях кислота/основание. Результаты, приведенные в таблице 2-4, продемонстрировали, что более высокое соотношение кислота/ФВ (2:1 или 1,5:1) в 2-МеТНФ/н-гептан (8:1 или 4:1, об./об.) является желательным для улучшения соотношения М/Р-дион в выделенных твердых веществах.

Определение растворимости М-сокристалла и Р-сокристалла в различных соотношениях 2-МеТНФ/н-гептан также проводили при 5 и 25°C, результаты чего обобщены в таблице 2-5. М-сокристалл был предоставлен клиентом, а Р-сокристалл получали посредством обратного антирастворителя и антирастворителя (подробности эксперимента см. в разделе 4.3). Результаты относительно растворимости, приведенные в таблице 2-5, продемонстрировали, что соотношение объемов 2-МеТНФ/н-гептан, составляющее 1,5:1, может обеспечить самую высокую степень разделения при комнатной температуре. Дополнительные эксперименты по разделению проводились клиентом, в результате которых соотношение объемов 1,4:1 продемонстрировало самую высокую степень разделения. Таким образом, соотношение объемов 2-МеТНФ/н-гептан 1,4:1 выбирали в качестве системы растворителей для разделения.

Таблица 2-3. Скрининг растворителей для сокристалла рацемата диона с ДВТА (отношение значений площади М-диона/Р-диона)

Растворитель	Супернатант	Твердое вещество	Растворитель	Супернатант	Твердое вещество
2-МеТНФ	0,7	4,1	DMSO/н-гептан (1:1, об./об.)	н. д.	н. д.
МТВЕ	0,04	3,5	DMF/н-гептан (1:1, об./об.)	0,9	1,0
MeOH	0,9	1,0	Толуол/н-	0,8	1,0

			гептан (1:1, об./об.)		
IPA	1,0	1,0	Уксусная кислота	н. д.	н. д.
EtOH/н-гептан (1:1, об./об.)	0,9	1,0	Муравьиная кислота	н. д.	н. д.
MIBK	0,9	1,0	DCM	н. д.	н. д.
MEK	1,0	1,0	Кумол	0,9	1,0
IPAc	0,9	1,0	1-Бутанол	0,9	1,0
THF	н. д.	н. д.	н-Пропанол	0,9	1,0
NMP	н. д.	н. д.	1,3-Диметил-2-имидазолидинон	0,9	1,0

Н. д.: получали прозрачный раствор, а твердое вещество выделено не было.

Таблица 2-4. Результаты скрининга в отношении соотношения кислота/основание и соотношения 2-МеТНФ/н-гептан для сокристалла рацемата диона с DBTA (отношение значений площади М-диона/Р-диона)

Соотношение кислота/основание 2-МеТНФ/н-гептан (об./об.)	2:1			1,5:1			1:1,5			1:2		
	Форма	L	S	Форма	L	S	Форма	L	S	Форма	L	S
8:1	CA	0,4	13,4	CA	0,4	8,9	CA	0,5	7,0	CA	0,6	2,6
4:1	CA	0,3	8,7	CA	0,3	6,2	CA	0,4	6,2	CA	0,4	5,7
2:1	CA	0,2	6,0	CA	0,2	5,6	CA	0,2	4,7	CA	0,2	5,2
1:2	CA	0,3	1,2	CA	0,1	1,3	CA	0,1	1,4	CA	0,1	1,7
1:4	DA	1,4	1,0	CA	0,4	1,0	CA +	0,1	1,0	CA	0,1	1,0
1:8	CA	0,9	1,0	DA	0,5	1,0	DA	0,3	1,0	DA	0,3	1,0

	+											
	DA											

L: супернатант, S: твердое вещество, CA: сокристалл типа A, DA: рацемат диона типа A.

Таблица 2-5. Скрининг соотношения 2-МеТНФ/н-гептан для сокристаллов М/Р-диона

Температура (°C)	2-МеТНФ/н-гептан (об./об.)	Сокристалл М-диона		Сокристалл Р-диона	
		Растворимость (мг/мл)	ХRPD	Растворимость (мг/мл)	ХRPD
5	1:1	11,3	Тип А*	38,5	Тип А [#]
	1,5:1	17,3	Тип А*	60,8	Тип А [#]
	2:1	22,2	Тип А*	66,9	Тип А [#]
	3:1	28,6	Тип А*	86,6	Тип А [#]
	4:1	30,8	Тип А*	82,9	Тип А [#]
	6:1	47,1	Тип А*	92,1	н. д.
	8:1	55,1	Тип А*	90,6	н. д.
25	1:1	13,4	Тип А*	52,9	Тип А [#]
	1,5:1	20,3	Тип А*	80,8	Тип А [#]
	2:1	28,1	Тип А*	81,7	Тип А [#]
	3:1	39,0	Тип А*	87,0	н. д.
	4:1	43,0	Тип А*	86,5	н. д.
	6:1	53,2	Тип А*	81,9	н. д.
	8:1	65,0	Тип А*	89,2	н. д.

*: М-сокристалл типа А, #: Р-сокристалл типа А.

2.3 Растворимость сокристалла диона с ДВТА, рацемата диона и ДВТА

7-дневное испытание равновесной растворимости сокристалла М-диона, сокристалла Р-диона, смеси сокристаллов М+Р-диона (1:1, вес/вес) и рацемата диона проводили при различных температурах (20, 30, 40, 50, 60, 65, 75 и 80°C) в 2-МеТНФ/н-гептане (1,4:1, об./об.). Изменение цвета наблюдали при 75 и 80°C через 5 дней, что указывает на разложение, поэтому данные относительно растворимости не получали.

При перемешивании М-сокристалла и Р-сокристалла при различных температурах в течение 7 дней изменения формы не наблюдали (фиг. 2-5 и фиг. 2-6). Рацемат диона типа С получали после перемешивания смеси сокристаллов М-диона и сокристаллов Р-диона (1:1, вес/вес) при различных температурах в течение 7 дней (фиг. 2-7). Рацемат диона типа D (20 и 30°C) или рацемат диона типа С (40, 50, 60 и 65°C) наблюдали после перемешивания рацемата диона при различных температурах в течение 7 дней (фиг. 2-8 и фиг. 2-9).

Пятидневное испытание равновесной растворимости ДВТА проводили при

различных температурах (20, 30, 40, 50, 60 и 65°C) в 2-МеТНФ/н-гептане (1,4:1, об./об.). Растворимость, составляющую ~100 мг/мл, наблюдали при всех температурах. Существенной разницы при изменении температуры не наблюдали (таблица 2-7).

Таблица 2-6. Растворимость сокристалла диона с ДВТА, смеси сокристаллов М/Р-диона, рацемата диона в 2-МеТНФ/н-гептане (1,4:1, об./об.)

ID образца	Материал	Температура (°C)	Растворимость (мг/мл)		Кристаллическая форма
			М-дион	Р-дион	
1-01-A1	Сокристалл М-диона	20	13,1	-	М-сокристалл типа А
1-01-A2		30	15,8	-	М-сокристалл типа А
1-01-A3		40	18,4	-	М-сокристалл типа А
1-01-A4		50	17,2	-	М-сокристалл типа А
1-01-A5		60	34,6	-	М-сокристалл типа А
1-01-A6		65	35,4	-	М-сокристалл типа А
1-01-B1	Сокристалл Р-диона	20	-	39,4	Р-сокристалл типа А
1-01-B2		30	-	56,5	Р-сокристалл типа А
1-01-B3		40	-	55,8	Р-сокристалл типа А
1-01-B4		50	-	79,9	Р-сокристалл типа А
1-01-B5		60	-	113,9	Р-сокристалл типа А
1-01-B6		65	-	110,0	Р-сокристалл типа А
1-01-C1	Смесь сокристаллов	20	7,3	10,4	Рацемат диона типа С
1-01-C2	М+Р-диона	30	9,2	16,0	Рацемат диона типа

					С
1-01-С3		40	9,8	12,2	Рацемат диона типа С
1-01-С4		50	12,1	21,9	Рацемат диона типа С
1-01-С5		60	18,7	26,7	Рацемат диона типа С
1-01-С6		65	13,4*	18,0*	Рацемат диона типа С
1-01-Д1	Рацемат диона	20	18,0	15,2	Рацемат диона типа D
1-01-Д2		30	20,1	17,1	Рацемат диона типа D
1-01-Д3		40	11,5	9,9	Рацемат диона типа С
1-01-Д4		50	14,2	11,8	Рацемат диона типа С
1-01-Д5		60	13,7	11,7	Рацемат диона типа С
1-01-Д6		65	15,3	13,1	Рацемат диона типа С

Таблица 2-7. Растворимость ДВТА в 2-МеТНФ/н-гептане (1,4:1, об./об.)

ИД образца	Температура (°С)	Растворимость (мг/мл)
1-15-А1	20	99,1
1-15-А2	30	100,3
1-15-А3	40	98,9
1-15-А4	50	88,0
1-15-А5	60	105,0
1-15-А6	65	96,1

2.4 Тройная фазовая диаграмма

2.4.1 Сокристаллы М/Р-диона

Сокристалл М-диона и сокристалл Р-диона взвешивали, при этом соответствующие значения массы указаны в таблице 2-8, и перемешивали в 2-МеТНФ/н-гептане (1,4:1, об./об.) при комнатной температуре в течение 72 часов. Тройную фазовую диаграмму сокристалла М/Р-диона составляли на основе данных относительно 72-часовой равновесной

растворимости, а эвтектическая точка получена не была (фиг. 2-10).

Таблица 2-8. Обобщенные данные относительно растворимости для сокристаллов М/Р-диона

№	Вес М-сокрис талла (мг)	Вес Р-сокрис талла (мг)	De (%)	Супернатант				Твердое вещество		
				[M], мг/мл	[P], мг/мл	De (%)	[M]/[P]	М, мг	Р, мг	De (%)
1	50,7	0	100,0	22,9	0,0	100,0	н. д.	27,8	0,0	100,0
2	0	99,7	-100,0	0,0	81,2	-100,0	н. д.	0,0	18,5	-100,0
3	21,1	83,4	-59,6	5,1	59,4	-84,2	11,680	16,0	24,0	-20,0
4	41	83,5	-34,1	5,9	45,0	-76,9	7,658	35,1	38,5	-4,6
5	84	85	-0,6	11,5	23,7	-34,9	2,070	72,5	61,3	8,4
6	167,7	83,1	33,7	12,2	20,8	-26,2	1,711	155,5	62,3	42,8
7	49,7	50,4	-0,7	17,5	40,8	-40,0	2,331	32,2	9,6	54,1
8	49,7	25	33,1	19,9	21,8	-4,6	1,095	29,8	3,2	80,7
9	49,2	12,2	60,3	21,3	9,6	37,9	0,451	27,9	2,6	82,9

2.4.2 М/Р-дион

М-дион и Р-дион взвешивали, при этом соответствующие значения массы указаны в таблице 2-9, и перемешивали в 2-МеТНФ/н-гептане (1,4:1, об./об.) при комнатной температуре в течение 5 дней. Тройную фазовую диаграмму составляли исходя из данных относительно 5-дневной равновесной растворимости в 1,0 мл 2-МеТНФ/н-гептана (1,4:1, об./об.) при комнатной температуре. М-дион типа А, Р-дион типа А, рацемат диона типа С и типа D наблюдали в остаточном твердом веществе образцов для тестирования растворимости. На фазовой диаграмме каких-либо эвтектических точек получено не было (фиг. 2-11).

Таблица 2-9. Обобщенные данные относительно тройной фазовой диаграммы для М/Р-диона

№	Вес М-диона (мг)	Вес Р-диона (мг)	De (%)	Супернатант				Твердое вещество			XRP D
				[M], мг/мл	[P], мг/мл	De (%)	[M]/[P]	М, мг	Р, мг	De (%)	
1	99,3	0	100,0	80,1	0	100,0	н. д.	19,2	0,0	100,0	A
2	0	100,	-100,0	0	77,1	-100,0	н. д.	0,0	23,5	-100,0	A

		6									
3	20,2	119,3	-71,0	7,7	50,3	-73,6	0,2	12,5	69,0	-69,2	A+R D
4	89,8	90,3	-0,3	16,2	17,5	-3,9	0,9	73,6	72,8	0,6	RD
5	121,1	40,7	49,7	53,0	1,6	94,2	33,4	68,1	39,1	27,0	A+R C
6	90,2	19,5	64,4	52,6	1,4	94,8	37,6	37,6	18,1	35,0	A+R C
7	41,6	39,9	2,1	9,8	9,0	4,4	1,1	31,8	30,9	1,4	RC
8	39,2	120,3	-50,8	7,6	48,1	-72,8	0,2	31,6	72,2	-39,1	A+R D
9	119,1	20,5	70,6	54,1	1,6	94,4	34,5	65,0	18,9	54,9	A+R C

RC: рацемат диона типа C; RD: рацемат диона типа D; A: M- или P-дион типа A (порошковые рентгенограммы для M-диона типа A и P-диона типа A являлись одинаковыми и не различались).

3 Характеристика твердого состояния кристаллических форм

Всего получали пять кристаллических форм рацемата диона и две сокристаллические формы. Все данные формы характеризовали посредством XRPD, TGA, DSC, PLM и ¹H ЯМР, а также обобщали в таблице 2-10. Данные относительно характеристики твердого состояния свидетельствовали о том, что рацематы диона типа A и типа D были идентифицированы как сольваты с 2-МеТНФ, типа B как ацетоновый сольват, типа C как ангидрат и типа E как сольват с МТВЕ.

Было обнаружено, что как сокристалл M-диона типа A, так и сокристалл P-диона типа A были представлены в виде сольватов с 2-МеТНФ. Все данные относительно характеристики представлены на фиг. 3-1 - фиг. 3-22.

Таблица 2-10. Обобщенные данные относительно кристаллических форм

ID образца	Кристаллическая форма	Эндотерма (пик, °C)	TGA (вес. %)	¹ H ЯМР (вес. %)
5-05-A	Рацемат диона типа A	110,2, 248,6, 213,4*	2,5 (150 °C)	2,4 (2-МеТНФ)
1-10-A1	Рацемат диона типа B	113,4, 126,0, 250,9	9,8 (150 °C)	6,2 (ацетон)
1-01-D5	Рацемат диона типа C	251,9	3,0 (150 °C)	ND ^{&}
1-01-D1	Рацемат диона типа D	120,5, 253,3	15,4 (150 °C)	12,0 (2-МеТНФ)

1-10-A4	Рацемат диона типа E	151,6, 158,6, 248,7	14,7 (160 °C)	7,5 (MTBE)
5-17-A	Сокристалл M-диона типа A	109,6, 119,2	6,6 (125°C)	10,6 (2-MeTHF)
5-16-A	Сокристалл P-диона типа A	88,3, 112,3, 132,8	9,2 (140°C)	10,6 (2-MeTHF)

*: экзотермический пик; &: не обнаружено.

3.1.1 Конкурентная взвесь форм рацемата диона

Рацемат диона типов В-Е успешно повторно получали посредством суспензии рацемата диона типа А в ацетоне, H₂O/ACN (1:1, об./об.), 2-МеТНФ/н-гептане (1,4:1, об./об.) и МТВЕ/н-гептане (1:1, об./об.) при комнатной температуре соответственно.

Около 5 мг каждой из формы рацемата диона (типов А-Е) отвешивали во флакон для HPLC, во флакон добавляли 0,3 мл насыщенного раствора рацемата диона в 2-МеНТФ/н-гептане (1,4:1, об./об.), а затем смесь перемешивали при 20, 30, 40, 50, 60 и 65°C в течение 5 дней.

Все формы свободного основания превращались в рацемат диона типа С посредством конкурентной суспензии в 2-МеНТФ/н-гептане (1,4:1, об./об.) при целевых температурах, что позволяет предположить, что рацемат диона типа С является наиболее термодинамически стабильной формой в 2-МеНТФ/н-гептане (1,4:1, об./об.) в диапазоне от 20 до 65°C.

Таблица 2-11. Результаты относительно конкурентной взвеси

Исходная форма	ID эксперимента	Растворитель	Температура (°C)	Твердая форма
Рацемат диона типов А-Е	1-16-B1	2-МеТНФ/н-гептан (1,4:1, об./об.)	20	Рацемат диона типа С
	1-16-B2		30	Рацемат диона типа С
	1-16-B3		40	Рацемат диона типа С
	1-16-B4		50	Рацемат диона типа С
	1-16-B5		60	Рацемат диона типа С
	1-16-B6		65	Рацемат диона типа С

3.2 Получение сокристалла Р-диона

3.2.1 Малый масштаб

2 г Р-диона и 1 г DBTA растворяли в 18 мл 2-МеТНФ при 65°C с получением почти прозрачного раствора. В данный раствор добавляли 18 мл гептана через 1 ч. Раствор охлаждали до 20°C в течение 4 ч и выдерживали в течение ночи. Раствор выпаривали с использованием продувания воздухом при комнатной температуре в течение приблизительно 1 ч, и получали желтоватую маслянистую пасту. В смесь добавляли еще 54 мл гептана при перемешивании в течение 2 ч. Суспензию фильтровали. Образец твердого вещества обозначали как 810465-16-А.

3.2.2 Крупный масштаб

10 г Р-диона и 5 г DBTA растворяли в 100 мл 2-МеТНФ при 65°C. Раствор фильтровали посредством фильтра PTFE с размером пор 0,45 мкм, и получали прозрачный раствор. Прозрачный раствор по каплям добавляли в суспензию 400 мл гептана, содержащую ~1 г заправки (810465-16-А), полученной в ходе первого прогона. Суспензию выдерживали с перемешиванием при комнатной температуре в течение 5 ч перед выделением. Приблизительно 10 г сокристалла Р-диона (810465-20-А) получали с выходом ~66%.

4 Приборы и способы

4.1 XRPD

Для анализа посредством XRPD применяли рентгеновские порошковые дифрактометры PANalytical в режиме отражения. Применяемые параметры XRPD приведены в таблице 4-1.

Таблица 4-1. Параметры тестирования посредством XRPD

Параметры	PANalytical	PANalytical	PANalytical
Модель	Empyrean	X' Pert ³	X' Pert ³
Длина волн рентгеновских лучей	Cu, $\kappa\alpha$, K α 1 (Å): 1,540598, K α 2 (Å): 1,544426, отношение интенсивностей K α 2/K α 1: 0,50	Cu, $\kappa\alpha$, K α 1 (Å): 1,540598, K α 2 (Å): 1,544426, отношение интенсивностей K α 2/K α 1: 0,50	Cu, $\kappa\alpha$, K α 1 (Å): 1,540598, K α 2 (Å): 1,544426, отношение интенсивностей K α 2/K α 1: 0,50
Параметры рентгеновской трубки	45 кВ, 40 мА	45 кВ, 40 мА	45 кВ, 40 мА
Цель расходимости	Устанавливается автоматически	1/8°	Фиксированная на 1/8°
Режим сканирования	Непрерывный	Непрерывный	Непрерывный
Диапазон	3°-40°	3°-40°	3°-40°

Параметры	PAAnalytical	PAAnalytical	PAAnalytical
сканирования (°2TH)			
Время шаг сканирования (с)	17,8	46,7	18,9
Размер шага (°2TH)	0,0167	0,0263	0,0131
Время испытания	5 мин 30 с	5 мин 04 с	4 мин 15 с

4.2 TGA и DSC

Данные относительно TGA собирали с использованием TA discovery 550, Q500 и Q5000 TGA от TA Instruments. DSC осуществляли с использованием Q500, Q5000 и Discovery 2500 DSC от TA Instruments. Подробности относительно применяемых параметров приведены в таблице 4-2.

Таблица 4-2. Параметры процедур тестирования посредством TGA и DSC

Параметры	TGA	DSC
Способ	Линейное изменение	Линейное изменение
Кювета для образцов	Алюминиевая, открытая	Алюминиевая, гофрированная
Температура	Комнатная температура - 350°C	25°C - 300°C
Скорость нагрева	10°C/мин	10°C/мин
Газ для продувки	N ₂	N ₂

4.3 HPLC

Для тестирования растворимости применяли прибор для HPLC Agilent 1100/1260, при этом подробности относительно способов приведены в таблице 4-3.

Таблица 4-3. Способ тестирования растворимости посредством HPLC

HPLC	Agilent 1100 с детектором DAD
Колонка	CHIRALPAK IC-3, 4,6×100 мм, 3 мкм
Подвижная фаза	A: н-гептан
	B: MeOH/EtOH (1:1, об./об.)
Изократическое элюирование	A:B=75:25, 60:40
Длительность анализа	10,0 мин
Время перерыва	0,0 мин
Скорость потока	1,0 мл/мин
Вводимый объем	5 мкл
Длина волны детектора	УФ при 215 нм

Температура колонки	40°C
Температура пробоотборника	Комнатная температура
Разбавитель	EtOH

Таблица 4-4. Способ тестирования растворимости (DBTA) посредством HPLC

HPLC	Agilent 1260 с детектором DAD
Колонка	Agilent ZORBAX 300SB-C3, 150 × 4,6 мм, 3,5 мкм
Подвижная фаза	A: 0,05% TFA в H ₂ O
	B: 0,05% TFA в ACN
Изостатическое элюирование	A:B=65:35
Длительность анализа	5,0 мин
Время перерыва	0,0 мин
Скорость потока	0,6 мл/мин
Вводимый объем	5 мкл
Длина волны детектора	УФ при 215 нм
Температура колонки	40°C
Температура пробоотборника	Комнатная температура
Разбавитель	EtOH

4.4 ¹H ЯМР

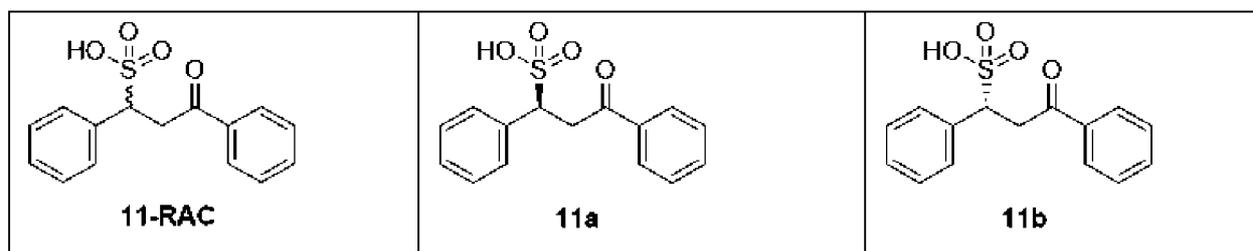
Спектр ¹H ЯМР получали с использованием спектрометра Bruker 400M NMR, применяя DMSO-*d*₆ в качестве растворителя.

4.5 PLM

Изображение под микроскопом в поляризованном свете получали на вертикальном микроскопе Nikon DS-Fi2 при комнатной температуре.

Дополнительный скрининг соединения 5 с 1,3-дифенил-3-оксопропансульфоновой кислотой 11b

Вследствие низкой основности пиридинового фрагмента в соединении 5 и ограниченных "совпадений" с точки зрения образования кристаллических солей с использованием стандартного набора для скрининга его выбирали для скрининга рацемического соединения 4 с 1,3-дифенил-3-оксопропансульфоновой кислотой 11b в масштабе 0,06 ммоль.



	(+)-энантиомер	(-)-энантиомер
--	----------------	----------------

Разделяющая способность рацемического соединения 5 в граммовом масштабе. В круглодонную колбу на 250 мл загружали 2,0 г рацемического соединения 4 (5,7 ммоль, 1,0 экв.) в 200 мл EtOH:AcOH (90:10 об./об.). После растворения материала в раствор добавляли 832 мг сульфоновой кислоты 11b (2,9 ммоль, 0,5 экв.). Прозрачный раствор оставляли перемешиваться в течение 15 часов при скорости перемешивания 800 об./мин. Образовывался белый осадок, который выделяли из исходного раствора. Выделенную соль суспендировали в CH₂Cl₂, который обрабатывали концентрированным водным раствором NaHCO₃ с использованием делительной воронки. Органический слой выделяли, и основной водный слой экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (2x). Органические слои объединяли и высушивали над Na₂SO₃. Выпаривание растворителя обеспечивало 415 мг (M)-5 (ее 96%) (см. фиг. 6-1).

Прозрачный исходный раствор выпаривали до сухого состояния. Желтый маслянистый материал растворяли в CH₂Cl₂ и обрабатывали концентрированным водным раствором NaHCO₃ с использованием делительной воронки. Органический слой выделяли, и основной водный слой экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (2x). Органические слои объединяли и высушивали над Na₂SO₃. Выпаривание растворителя обеспечивало 1579 мг 5 (ее 23% для (P)-атропоизомера; фиг. 6-2).

Скрининг полиморфов сокристалла M-диона с DBTA

5 Характеристика кристаллических форм сокристалла M-диона с DBTA

Эксперименты по скринингу полиморфов для M-диона проводили при 100 условиях с использованием способов преобразования суспензии, медленного выпаривания, медленного охлаждения, добавления антирастворителя, диффузии паров, циклического изменения температуры и мокрого измельчения. В результате скрининга в совокупности получали 17 кристаллических форм (типов A-Q). Взаимосвязь между формами показана на фиг. 4-1. Подробные характеристические данные представлены в таблице 5-1, а наложения порошковых рентгенограмм показаны на фиг. 5-1. Результаты характеристики твердого состояния указывали на то, что тип G представляет собой гидрат, тогда как типы являются сольватами.

5.1 Приборы и способы

5.1.1 XRPD

XRPD проводили с помощью Panalytical X'Pert³ Powder XRPD на держателе с нулевым фоном на основе Si. Положение 2θ калибровали по эталонному стандартному диску на основе Si от Panalytical. Применяемые параметры перечислены в таблице 5-а.

Таблица 5-а. Параметры тестирования посредством XRPD

Параметры	Режим отражения
Длина волны рентгеновских лучей	Cu, α , K α 1 (Å): 1,540598, K α 2 (Å): 1,544426, отношение интенсивностей K α 2/K α 1: 0,50
Параметры рентгеновской трубки	45 кВ, 40 мА
Щель расходимости	Фиксированная на 1/8°
Режим сканирования	Непрерывный
Диапазон сканирования (° 2 θ)	3-40
Время шага сканирования [с]	18,87
Размер шага (° 2 θ)	0,0131
Время испытания	4 мин 15 с

5.1.2 TGA/DSC

Данные относительно TGA собирали с использованием TA Discovery 550 TGA от TA Instrument. DSC осуществляли с использованием TA Q2000 DSC от TA Instrument. Калибровку в ходе DSC осуществляли с помощью эталонного индиевого стандарта, а калибровку в ходе TGA осуществляли с помощью эталонного никелевого стандарта. Подробности относительно применяемых параметров приведены в таблице 5-б.

Таблица 5-б. Параметры процедур тестирования посредством TGA и DSC

Параметры	TGA	DSC
Способ	Линейное изменение	Линейное изменение
Кювета для образцов	Платиновая, открытая	Алюминиевая, гофрированная
Температура	Комнатная температура - необходимая температура	
Скорость нагрева	10°C/мин	
Газ для продувки	N ₂	

5.2 Скрининг полиморфов

Растворимость типа А (3-05-А) оценивали при комнатной температуре. Примерно 2 мг твердого вещества добавляли в стеклянный флакон объемом 3 мл. Затем во флаконы поэтапно добавляли растворители из таблицы 5-с (50/50/200/700 мкл) до растворения твердых веществ или достижения общего объема 2 мл. Результаты, обобщенные в таблице 5-с, использовали в качестве руководства при выборе растворителей в ходе скрининга полиморфов.

Эксперименты по скринингу полиморфов проводили с использованием различных

способов кристаллизации или перехода в твердое состояние. Применяемые способы и идентифицированные типы кристаллов обобщены в таблице 5-с.

Таблица 5-с. Примерная растворимость исходного материала (6010013-05-А) при комнатной температуре

Растворитель	Растворимость (мг/мл)	Растворитель	Растворимость (мг/мл)
MTBE	$S < 3,1$	Ацетон	$S > 52,0$
H ₂ O	$2,4 < S < 8,0$	DMF	$S > 40,0$
н-Гептан	$3,0 < S < 10,0$	Анизол	$S > 40,0$
Толуол	$2,7 < S < 9,0$	Уксусная кислота	$S > 40,0$
Гексаны	$2,9 < S < 9,7$	THF	$S > 50,0$
IPA	$26,0 < S < 52,0$	ACN	$S > 46,0$
2-МеTHF	$24,0 < S < 48,0$	CHCl ₃	$S > 50,0$
1,4-Диоксан	$25,0 < S < 50,0$	EtOAc	$S > 72,0$
н-BuOH	$23,0 < S < 46,0$	DMSO	$S > 72,0$
МИБК	$38,0 < S < 76,0$	MeOH	$S > 78,0$
BuOAc	$S > 28,0$	EtOH	$S > 68,0$
IPAc	$S > 32,0$	--	--

Таблица 5-d. Обобщенные данные относительно экспериментов по скринингу полиморфов

Способ	Число экспериментов	Тип кристалла
Взвесь при комнатной температуре/5°C	37	Типы А-G, тип J, тип N, тип N
Медленное выпаривание	16	Тип А, тип С, тип D, тип J, тип К, тип L, тип N, тип O
Медленное охлаждение	9	Тип С, тип J, тип L, тип O
Добавление антирастворителя	9	Тип А, тип С, тип H и тип I
Диффузия на границе жидкость-пар	5	Тип L, тип M, тип Q
Диффузия на границе твердое вещество-пар	6	Типы А и M
Циклическое изменение температуры	7	Тип А, тип G, тип O
Мокрое измельчение	10	Тип А

Всего	99	Типы А-Q
-------	----	----------

5.2.1 Взвесь при комнатной температуре

Эксперименты со взвесью проводили при комнатной температуре в различных системах растворителей. Приблизительно 20 мг типа А (3-05-А) суспендировали в 0,2 мл растворителя в стеклянном флаконе объемом 3 мл. После перемешивания суспензии посредством магнитной мешалки в течение 13 дней при комнатной температуре оставшиеся твердые вещества выделяли для анализа посредством XRPD. Результаты, обобщенные в таблице 5-е, указывают на то, что получали типы А-D и тип J.

Таблица 5-е. Обобщенные данные относительно экспериментов со взвесью при комнатной температуре

ИД эксперимента	Растворитель (об.:об.)	Твердая форма
3-07-А1	MTBE	Тип В
3-07-А2	H ₂ O	Тип А
3-07-А3	н-Гептан	Низкая кристалличность
3-07-А4	Толуол	Низкая кристалличность
3-07-А5	Гексаны	Тип А
3-07-А6*	IPA	Тип А
3-07-А7*	2-МеТНФ	Тип В
3-07-А8*	1,4-Диоксан	Тип J
3-07-А9	н-BuOH	Низкая кристалличность
3-07-А10*	МIBK	Тип А
3-07-А11	BuOAc	Тип С
3-07-А12	IPAc	Тип D
3-07-А13*	Ацетон	Аморфная
3-07-А14*	DMF	Тип Р
3-07-А15	Анизол	Тип Е
3-07-А16	ТНФ/н-гептан (1:9)	Низкая кристалличность
3-07-А17	2-МеТНФ/н-гептан (1:9)	Тип А
3-07-А18	IPA/H ₂ O (1:9)	Тип А
3-07-А19	IPAc/H ₂ O (1:9)	Тип F
3-07-А20	н-BuOH/H ₂ O (1:9)	Тип А
3-07-А21	н-BuOH/MTBE (1:9)	Тип А
3-07-А22	CHCl ₃ /MTBE (1:9)	Тип А
3-07-А23*	MeOH/H ₂ O (937:63, aw=0,2)	Аморфная

3-07-A24*	MeOH/H ₂ O (844:156, aw=0,4)	Тип N
3-07-A25*	MeOH/H ₂ O (693:304, aw=0,6)	Тип G
3-07-A26	MeOH/H ₂ O (569:431, aw=0,8)	Тип G

*: твердое вещество, полученное посредством медленного выпаривания при комнатной температуре.

5.2.2 Медленное выпаривание

Эксперименты по медленному выпариванию осуществляли при 16 условиях. Вкратце, 20 мг типа А (3-05-А) растворяли в 0,2-0,8 мл растворителя в стеклянном флаконе на 20 мл. Если растворение не достигалось, суспензию фильтровали с использованием PTFE (с размером пор 0,2 мкм), а фильтраты применяли на следующих стадиях. Визуально прозрачные растворы накрывали с помощью Parafilm® с 5-10 отверстиями малого диаметра и подвергали выпариванию при комнатной температуре. Твердые вещества выделяли для анализа посредством XRPD. Результаты, обобщенные в таблице 5-f, продемонстрировали, что получали тип А, тип С, тип D, тип J, тип К, тип L, тип N, тип О.

Таблица 5-f. Обобщенные данные относительно экспериментов по медленному выпариванию

ID эксперимента	Растворитель (об.:об.)	Твердая форма
3-08-A1	Уксусная кислота	Аморфная
3-08-A2	THF	Тип J
3-08-A3	ACN	Аморфная
3-08-A4	CHCl ₃	Аморфная
3-08-A5	EtOAc	Тип С
3-08-A6	DMSO	Аморфная
3-08-A7	MeOH	Аморфная
3-08-A8	EtOH	Тип N
3-08-A9	1,4-Диоксан	Тип J
3-08-A10	n-BuOH	Тип А
3-08-A11	MIBK	Тип О
3-08-A12	BuOAc	Тип С
3-08-A13	IPAc	Тип D
3-08-A14	Ацетон	Тип К
3-08-A15	DMF	Гель
3-08-A16	2-MeTHF	Тип L

5.2.3 Медленное охлаждение

Эксперименты по медленному охлаждению проводили в 9 системах растворителей. Приблизительно 20 мг типа А (3-05-А) суспендировали в 1 мл растворителя в стеклянном флаконе объемом 3 мл при комнатной температуре. Затем суспензию нагревали до 50°C, уравнивали в течение двух часов и фильтровали с использованием мембраны PTFE (с размером пор 0,20 мкм). Фильтраты медленно охлаждали до 5°C со скоростью 0,1°C/мин. Результаты, обобщенные в таблице 5-г, указывают на то, что наблюдались тип С, тип G, тип J, тип L и тип O.

Таблица 5-г. Обобщенные данные относительно экспериментов по медленному охлаждению

ИД эксперимента	Растворитель (об.:об.)	Твердая форма
3-09-А1*	IPA	Тип O
3-09-А2	2-MeTHF	Тип L
3-09-А3*	1,4-Диоксан	Тип J
3-09-А4*	n-BuOH	Тип L
3-09-А5*	Уксусная кислота	Тип G (низкая кристалличность)
3-09-А6	THF	Тип J
3-09-А7*	ACN	Аморфная
3-09-А8	CHCl ₃	Низкая кристалличность
3-09-А9*	EtOAc	Тип С

*: твердые вещества, полученные посредством выпаривания при комнатной температуре.

5.2.4 Добавление антирастворителя

Всего проводили 9 экспериментов по добавлению антирастворителя. Приблизительно 20 мг исходного материала (3-05-А) растворяли в 0,2-1,4 мл растворителя с получением прозрачного раствора. Раствор перемешивали посредством магнитной мешалки с последующим пошаговым добавлением 0,2 мл антирастворителя до появления осадка или достижения общего количества антирастворителя объема 15,0 мл. Полученный осадок выделяли для анализа посредством XRPD. Результаты, приведенные в таблице 5-г, показали, что получали тип А, тип С, тип Н и тип I.

Таблица 5-г. Обобщенные данные относительно экспериментов по добавлению антирастворителя

ИД эксперимента	Растворитель	Антирастворитель	Твердая форма
3-10-А1*	H ₂ O	Ацетон	Тип Н

3-10-A2		THF	Аморфная
3-10-A3*		DMSO	Тип I
3-10-A4*		EtOH	Тип A
3-10-A5*	MTBE	CHCl ₃	Тип A
3-10-A6		EtOAc	Тип A
3-10-A7*	н-Гептан	Ацетон	Тип C
3-10-A8*		2-МеТНФ	Тип A
3-10-A9*		IPAc	Тип C

*: твердые вещества, полученные посредством выпаривания при комнатной температуре.

5.2.5 Диффузия на границе жидкость-пар

Осуществляли пять экспериментов по диффузии на границе жидкость-пар. Примерно 20 мг исходного материала (3-05-A) растворяли в соответствующем растворителе с получением прозрачного раствора во флаконе объемом 3 мл. Затем данный раствор помещали во флакон объемом 20 мл с 3 мл летучих растворителей. Флакон объемом 20 мл герметично закрывали крышкой и выдерживали при комнатной температуре, обеспечивая достаточное время для взаимодействия паров органических веществ с раствором. Осадки выделяли для анализа посредством XRPD. Результаты, обобщенные в таблице 5-і, показали, что получали тип L, тип M и тип Q.

Таблица 5-і. Обобщенные данные относительно экспериментов по диффузии на границе жидкость-пар

ID эксперимента	Растворитель	Антирастворитель	Твердая форма
3-11-A1	MIBK	н-Гептан	Тип Q
3-11-A2	EtOAc	IPA	Тип M
3-11-A3	THF	MTBE	Тип L
3-11-A4	2-МеТНФ	н-Гептан	Тип L
3-11-A5*	DMF	Толуол	Гель

*: твердые вещества получали посредством выпаривания при комнатной температуре.

5.2.6 Диффузия на границе твердое вещество-пар

Эксперименты по диффузии на границе твердое вещество-пар проводили с использованием 6 различных растворителей. Примерно 10 мг исходного материала (3-05-A) отвешивали во флакон объемом 3 мл, который помещали во флакон объемом 20 мл с 2 мл летучего растворителя. Флакон объемом 20 мл герметично закрывали крышкой и выдерживали при комнатной температуре в течение 7 дней, обеспечивая взаимодействие паров растворителя с образцом. Твердые вещества тестировали посредством XRPD, и результаты, обобщенные в таблице 5-ј, продемонстрировали, что происходило образование

типа А и типа М.

Таблица 5-й. Обобщенные данные относительно экспериментов по диффузии на границе твердое вещество-пар

ИД эксперимента	Растворитель	Твердая форма
3-12-А1	EtOH	Тип М
3-12-А2	MTBE	Тип А
3-12-А3	H ₂ O	Тип А
3-12-А4	Ацетон	Аморфная
3-12-А5	2-МеТНФ	Тип А
3-12-А6	РАс	Тип А

5.2.7 Циклическое изменение температуры

Эксперименты по циклическому изменению температуры проводили в 7 системах растворителей. Приблизительно 20 мг исходного материала (3-05-А) суспендировали в 1 мл растворителя в стеклянном флаконе объемом 3 мл при комнатной температуре. Затем суспензию нагревали до 50°C, уравнивали в течение одного часа и фильтровали с использованием мембраны PTFE (с размером пор 0,20 мкм). Фильтраты медленно охлаждали до 5°C со скоростью 0,2°C/мин, а затем нагревали до 50°C со скоростью 1°C/мин. Цикл подлежал повторению еще один раз, а затем обеспечивали охлаждение до 5°C со скоростью 0,2°C/мин. Образцы хранили при 5°C, прежде чем твердые вещества выделяли и анализировали с использованием XRPD. Результаты, обобщенные в таблице 5-г, указывают на то, что наблюдались тип А, тип G и тип О.

Таблица 5-к. Обобщенные данные относительно экспериментов по циклическому изменению температуры

ИД эксперимента	Растворитель (об.:об.)	Твердая форма
3-13-А1*	2-МеТНФ	Тип А
3-13-А2*	MeOH	Тип G
3-13-А3*	MIBK	Тип А
3-13-А4*	ACN	Аморфная
3-13-А5	CHCl ₃	Низкая кристалличность
3-13-А6*	Толуол	Аморфная
3-13-А7*	РА	Тип О

*: твердые вещества, полученные посредством выпаривания при комнатной температуре.

5.2.8 Взвесь при 5°C

Эксперименты со взвесью проводили при температуре 5°C в различных системах растворителей. Приблизительно 20 мг исходного материала (3-05-А) суспендировали в 0,2

мл растворителя в стеклянном флаконе объемом 3 мл. После перемешивания суспензии посредством магнитной мешалки в течение 7 дней при температуре 5°C оставшиеся твердые вещества выделяли для анализа посредством XRPD. Результаты, обобщенные в таблице 5-1, указывают на то, что получали тип А, тип С - тип Е и тип J.

Таблица 5-1. Обобщенные данные относительно экспериментов со взвесью при 5°C

ИД эксперимента	Растворитель (об.:об.)	Твердая форма
3-14-A1*	BuOAc	Тип С
3-14-A2*	IPAc	Тип D
3-14-A3*	Ацетон	Низкая кристалличность
3-14-A4*	DMF	Гель
3-14-A5	Анизол	Тип Е
3-14-A6*	2MeTHF	Тип А
3-14-A7*	ACN	Низкая кристалличность
3-14-A8*	CHCl ₃	Низкая кристалличность
3-14-A9*	EtOAc	Низкая кристалличность
3-14-A10*	MeOH	Тип С
3-14-A11*	THF	Тип J

*: твердые вещества, полученные посредством выпаривания при комнатной температуре.

5.2.9 Мокрое измельчение

Эксперименты по мокрому измельчению проводили в пяти условиях. Вкратце, 10 мг типа А (3-05-А) помещали в ступку и измельчали в ~20 мкл растворителя в течение 5 мин. Твердые вещества выделяли для анализа посредством XRPD. Результаты, обобщенные в таблице 5-т, указывают на то, что получали тип А.

Таблица 5-т. Обобщенные данные относительно экспериментов по мокрому измельчению

ИД эксперимента	Растворитель (об.:об.)	Твердая форма
3-15-A1	MTBE	Аморфная
3-15-A2	H ₂ O	Аморфная
3-15-A3	н-Гептан	Аморфная
3-15-A4	Толуол	Аморфная
3-15-A5	Гексаны	Аморфная
3-15-A6	IPA	Аморфная
3-15-A7	2-MeTHF	Тип А (низкая кристалличность)
3-15-A8	1,4-Диоксан	Тип А

3-15-A9	н-BuOH	Аморфная
3-15-A10	MIBK	Аморфная

Таблица 5-1. Характеристика кристаллических форм сокристалла М-диона с DBTA

Кристаллическая форма (№ партии)	Условия получения	Потеря веса в ходе TGA (%)	Эндотерм. согласно DSC (пик, °C)	ID формы
Тип А (3-05-A)	Традиционное разделение с DBTA (2-MeTHF)	7,31 до 125°C	109,4 120,0	Сольват с 2-MeTHF
Тип В (3-07-A1)	Взвесь при комнатной температуре (MTBE)	7,21 до 125°C	115,7	Сольват с MTBE
Тип С (3-08-A5)	Медленное выпаривание (EtOAc)	7,99 до 125°C	92,7 116,4	Сольват с EtOAc
Тип D (3-07-A12)	Взвесь при комнатной температуре (IPAc)	7,51 до 130°C	75,4, 110,5, 148,0, 116,6 , 265,9(экзотерм.)	Сольват с IPAc
Тип Е (3-07-A15)	Взвесь при комнатной температуре (анизол)	8,63 до 125°C	103,8 119,0	Сольват с анизолом
Тип F (3-07-A19)	Взвесь при комнатной температуре IPAc/H ₂ O (об.:об. 1:9)	6,2 до 130°C	86,5, 107,9	Сольват с IPAc
Тип G (3-07-A26)	Взвесь при комнатной температуре (MeOH/H ₂ O, aw=0,8)	6,44 до 100°C	86,0 127,2 133,1	Гидрат

Тип Н (3-10-A1)	Антирастворитель (ацетон/H ₂ O)	3,58 до 130°C	107,6	Ацетоновый сольват
Тип I (3-10-A3)	Антирастворитель (DMSO/H ₂ O)	7,26 до 150 °C.	128,9	Сольват с DMSO
Тип J (3-08-A2)	Медленное выпаривание (THF)	7,27% при 125°C	115,7	Сольват THF
Тип К (3-08-A14)	Медленное выпаривание (ацетон)	5,71 до 150°C	96,7, 119,8 147,4 157,4°C (экзотерм)	Ацетоновый сольват
Тип L (3-11-A4)	Диффузия на границе жидкость- пар (2-МеТНF/н- гептан)	7,94 до 130 °C	126,2	Сольват с 2- MeTHF
Тип М (3-11-A2)	Диффузия на границе жидкость- пар (EtOAc/IPA)	3,73 до 150°C	122,6	Сольват с IPA
Тип N (3-08-A8)	Медленное выпаривание (EtOH)	4,08 до 150°C	85,4, 126,5 150,9	Сольват с EtOH
Тип O (3-08-A11)	Медленное выпаривание (MIBK)	2,03 до 130°C	106,2, 151,2	Сольват с MIBK
Тип P (3-07-A14)	Медленное выпаривание (DMF)	8,33 до 130°C	89,9	Сольват с DMF
Тип Q (3-11-A1)	Диффузия на границе жидкость- пар (MIBK/н-гептан)	6,00 до 120°C	92,9, 148,9 170,0	Сольват с MIBK

5.3 Тип А

Тип А (3-05-А) был предоставлен клиентом. Результат XRPD, показанный на фиг. 5-4, указывал на кристаллическую форму. Как показывают данные TGA и DSC на фиг. 5-5, наблюдались потеря веса на 7,3% до 125°C и две эндотермы при 109,4 и 120,0°C (пик). Как показано на фиг. 5-6, присутствие 2-МеТНФ было обнаружено в спектре ¹Н ЯМР. Исходя из результатов, тип А рассматривался как сольват с 2-МеТНФ.

5.4 Тип В

Образец типа В (3-07-А1) получали из суспензии типа А в МТВЕ при комнатной температуре. Порошковая рентгенограмма, показанная на фиг. 5-7, указывала на кристаллическую форму. Как показывают данные TGA и DSC на фиг. 5-10, наблюдались потеря веса на 7,2% до 125°C и эндотерма при 115,7°C (пик). Как показано на фиг. 5-9, присутствие МТВЕ было обнаружено в спектре ¹Н ЯМР. Исходя из результатов, тип В, вероятно, являлся сольватом с МТВЕ.

5.5 Тип С

Образец типа С (3-08-А5) получали посредством медленного выпаривания в EtOAc при комнатной температуре. Порошковая рентгенограмма, показанная на фиг. 5-10, указывала на кристаллическую форму. Данные TGA и DSC, показанные на фиг. 5-11, продемонстрировали потерю веса на 8,0% до 125°C и две эндотермы при 92,7°C и 116,4°C (пик). Как показано на фиг. 5-12, присутствие EtOAc было обнаружено в спектре ¹Н ЯМР. Исходя из результатов, тип С, вероятно, являлся сольватом с EtOAc.

5.6 Тип D

Образец типа D (3-07-А12) получали из взвеси типа А в IPAc при комнатной температуре. Результат XRPD, показанный на фиг. 5-13, указывал на кристаллическую форму. Как показывают данные TGA и DSC на фиг. 5-14, наблюдались потеря веса на 7,5% до 130°C и эндотермы при 75,4°C, 110,5°C, 148,0°C и 116,6°C (пик), а также экзотерма при 265,9°C. Как показано на фиг. 5-15, присутствие IPAc было обнаружено в спектре ¹Н ЯМР. Исходя из результатов, тип D, вероятно, являлся сольватом с IPAc.

5.7 Тип E

Образец типа E (3-07-А15) получали из суспензии типа А в анизоле при комнатной температуре. Результат XRPD, показанный на фиг. 5-16, указывал на кристаллическую форму. Как показывают данные TGA и DSC на фиг. 5-17, наблюдались потеря веса на 8,6% до 125°C и две эндотермы при 103,8°C и 119,0°C (пик). Как показано на фиг. 5-18, присутствие IPAc было обнаружено в спектре ¹Н ЯМР. Исходя из результатов, тип E, вероятно, являлся сольватом с анизолом.

5.8 Тип F

Образец типа F (3-07-А19) получали из взвеси типа А в IPAcH₂O (об.:об. 1:9) при комнатной температуре. Результат XRPD, показанный на фиг. 5-19, указывал на кристаллическую форму. Как показывают данные TGA и DSC на фиг. 5-20, наблюдались потеря веса на 6,2% до 130°C и две эндотермы при 86,5°C и 107,9°C (пик). Как показано на фиг. 5-18, присутствие IPAc было обнаружено в спектре ¹Н ЯМР. Исходя из результатов, тип F, вероятно, являлся сольватом с IPAc.

5.9 Тип G

Образец типа G (3-07-A26) получали из взвеси типа A в MeOH₂O (aw=0,8) при комнатной температуре. Результат XRPD, показанный на фиг. 5-22, указывал на кристаллическое состояние. Как показывают данные TGA и DSC на фиг. 5-23, наблюдались потеря веса на 6,4% до 100°C и эндотермы при 86,0°C, 127,2°C и 133,1°C (пик). Как показано на фиг. 5-24, в ¹H ЯМР спектре для раствора не наблюдалось сигнала, относящегося к MeOH или MeTHF. Исходя из результатов, тип G, вероятно, представлял собой гидрат.

5.10 Тип H

Образец типа H (3-10-A1) получали посредством добавления антирастворителя с использованием ацетона/H₂O. Результат XRPD, показанный на фиг. 5-25, указывал на кристаллическую форму. Как показывают данные TGA и DSC на фиг. 5-26, наблюдались потеря веса на 3,6% до 130°C и эндотерма при 107,6°C (пик). Как показано на фиг. 5-27, присутствие ацетона было обнаружено в спектре ¹H ЯМР. Исходя из результатов, тип H, вероятно, являлся ацетоновым сольватом.

5.11 Тип I

Образец типа I (3-10-A3) получали посредством добавления антирастворителя с использованием DMSO/H₂O. Результат XRPD, показанный на фиг. 5-28, указывал на кристаллическую форму. Как показывают данные TGA и DSC на фиг. 5-29, наблюдались потеря веса на 7,3% до 150°C и эндотерма при 128,9°C (пик). Как показано на фиг. 5-30, присутствие DMSO было обнаружено в спектре ¹H ЯМР. Исходя из результатов, тип I, вероятно, являлся сольватом с DMSO.

5.12 Тип J

Образец типа J (3-08-A2) получали посредством медленного выпаривания в THF. Результат XRPD, показанный на фиг. 5-31, указывал на кристаллическую форму. Как показывают данные TGA и DSC на фиг. 5-32, наблюдались потеря веса на 7,3% до 125°C и эндотерма при 115,7°C (пик). Как показано на фиг. 5-33, присутствие THF было обнаружено в спектре ¹H ЯМР. Исходя из результатов, тип J, вероятно, являлся сольватом с THF.

5.13 Тип K

Образец типа K (3-08-A14) получали посредством медленного выпаривания в ацетоне. Результат XRPD, показанный на фиг. 5-34, указывал на кристаллическую форму. Как показывают данные TGA и DSC на фиг. 5-35, наблюдались потеря веса на 5,7% до 150°C и эндотермы при 96,7°C, 119,8°C и 147,4°C (пик), а также экзотерма при 157,4°C. Как показано на фиг. 5-36, присутствие ацетона было обнаружено в спектре ¹H ЯМР. Исходя из результатов, тип K, вероятно, являлся ацетоновым сольватом.

5.14 Тип L

Образец типа L (3-11-A4) получали посредством диффузии на границе жидкость-пар в 2-MeTHF/н-гептане. Результат XRPD, показанный на фиг. 5-37, указывал на кристаллическую форму с предпочтительной ориентацией. Как показывают данные TGA и DSC на фиг. 5-38, наблюдались потеря веса на 7,9% до 130°C и эндотерма при 126,2°C (пик). Как показано на фиг. 5-39, в спектре ¹H ЯМР было обнаружено присутствие ацетона, тогда

как сигнал, относящийся к н-гептану, не наблюдался. Исходя из результатов, тип L, вероятно, являлся сольватом с 2-МеТНФ.

5.15 Тип M

Образец типа M (3-11-A2) получали посредством диффузии на границе жидкость-пар в EtOAc/IPA. Результат XRPD, показанный на фиг. 5-40, указывал на кристаллическую форму. Как показывают данные TGA и DSC на фиг. 5-41, наблюдались потеря веса на 3,7% до 150°C и эндотерма при 122,6°C (пик). Как показано на фиг. 5-42, в спектре ¹H ЯМР было обнаружено присутствие IPA, тогда как сигнал, относящийся к EtOAc, не наблюдался. Исходя из результатов, тип M, вероятно, являлся сольватом с IPA.

5.16 Тип N

Образец типа N (3-08-A8) получали посредством медленного выпаривания в EtOH. Результат XRPD, показанный на фиг. 5-43, указывал на кристаллическую форму. Как показывают данные TGA и DSC на фиг. 5-44, наблюдались потеря веса на 4,1% до 150°C и эндотермы при 85,4°C, 126,5°C и 150,9°C (пик). Как показано на фиг. 5-45, присутствие EtOH было обнаружено в спектре ¹H ЯМР. Исходя из результатов, тип M, вероятно, являлся сольватом с EtOH.

5.17 Тип O

Образец типа O (3-08-A11) получали посредством медленного выпаривания в MIBK. Результат XRPD, показанный на фиг. 5-46, указывал на кристаллическую форму. Как показывают данные TGA и DSC на фиг. 5-47, наблюдались потеря веса на 2,0% до 130°C и две эндотермы при 106,2°C и 151,2°C (пик). Как показано на фиг. 5-48, присутствие MIBK было обнаружено в спектре ¹H ЯМР. Исходя из результатов, тип O, вероятно, являлся сольватом с MIBK.

5.18 Тип P

Образец типа P (3-07-A14) получали посредством медленного выпаривания в DMF. Результат XRPD, показанный на фиг. 5-49, указывал на кристаллическую форму. Как показывают данные TGA и DSC на фиг. 5-50, наблюдались потеря веса на 8,3% до 130°C и эндотерма при 89,9°C (пик). Как показано на фиг. 5-51, присутствие DMF было обнаружено в спектре ¹H ЯМР. Исходя из результатов, тип P, вероятно, являлся сольватом с DMF.

5.19 Тип Q

Образец типа Q (3-11-A1) получали посредством диффузии на границе жидкость-пар в MIBK/н-гептане. Результат XRPD, показанный на фиг. 5-52, указывал на кристаллическую форму. Как показывают данные TGA и DSC на фиг. 5-53, наблюдались потеря веса на 6,0% до 120°C и эндотермы при 92,9°C, 148,9°C и 170,0°C (пик). Как показано на фиг. 5-54, в спектре ¹H ЯМР было обнаружено присутствие MIBK, тогда как сигнал, относящийся к н-гептану, не наблюдался. Исходя из результатов, тип Q, вероятно, являлся сольватом с MIBK.

6. Данные относительно кристалла и экспериментальная часть для композиции 4a

Экспериментальная часть. Одиночные бесцветные пластинчатые кристаллы

(**композиция 4а**) использовали в том виде, в котором они были получены. Подходящий кристалл ($0,28 \times 0,18 \times 0,09$) мм³ выбирали и закрепляли на нейлоновой петле с паратоновым маслом на дифрактометре Bruker APEX-II CCD. Кристалл выдерживали при $T=173(2)$ К в ходе сбора данных. Применяя **Olex2** (Dolomanov et al., 2009), структуру определяли с помощью программы для определения структуры ХТ (Sheldrick, 2015) с использованием способа определения на основе внутреннего фазирования. Модель уточняли посредством версии **XL** (Sheldrick, 2008) с использованием минимизации способом наименьших квадратов.

Данные относительно кристалла. $C_{65}H_{72}Cl_2F_2N_8O_{15}$, $M_r=1314,20$, триклинный, $P1$ (№ 1), $a=11,5683(10)$ Å, $b=11,6705(10)$ Å, $c=13,9593(12)$ Å, $\alpha=68,1780(10)^\circ$, $\beta=69,4150(10)^\circ$, $\gamma=87,7760(10)^\circ$, $V=1628,7(2)$ Å³, $T=173(2)$ К, $Z=1$, $Z'=1$, $\mu(\text{MoK}_\alpha) = 0,178$, измерено 26758 отражений, 11949 уникальных ($R_{int}=0,0528$), которые применяли для всех расчетов. Конечный wR_2 составлял 0,2465 (все данные) и R_1 составлял 0,0835 ($I > 2(I)$).p

Таблица 6-2. Дробные атомные координаты ($\times 10^4$) и параметры эквивалентного изотропного смещения (Å² $\times 10^3$) для **композиции 4А**. U_{eq} определено как 1/3 следа ортогонализированного U_{ij}

Атом	x	y	z	U_{eq}
O1C	5607(5)	3451(5)	6493(5)	44,9(14)
O2C	6723(6)	4580(6)	6921(5)	49,9(15)
O3C	3704(5)	3216(6)	5826(5)	45,6(14)
O4C	2800(6)	3841(6)	4560(6)	55,9(16)
O5C	3369(5)	5630(6)	6567(5)	50,2(15)
O6C	3636(5)	3990(6)	7917(5)	50,8(15)
O7C	5703(6)	2984(7)	4257(5)	55,4(16)
O8C	6595(5)	4867(6)	3832(5)	49,1(15)
C1C	5032(7)	4527(8)	6031(7)	41(2)
C2C	4615(7)	4267(8)	5203(7)	39,1(19)
C3C	3928(8)	4667(8)	6968(7)	42(2)
C4C	5705(8)	3954(9)	4361(7)	42(2)
C5C	6393(8)	3601(8)	6961(7)	42(2)
C6C	6820(9)	2403(8)	7493(8)	49(2)
C7C	7721(15)	2378(12)	7941(13)	98(3)
C8C	8179(15)	1311(13)	8410(13)	94(3)
C9C	7697(17)	223(14)	8497(14)	107(5)
C10C	6708(16)	185(12)	8178(13)	98(3)
C11C	6265(15)	1303(12)	7665(13)	94(3)

Атом	x	y	z	U_{eq}
C12C	2953(8)	3028(9)	5341(7)	44(2)
C13C	2359(9)	1762(9)	5860(8)	54(2)
C14C	1223(9)	1501(10)	5822(8)	56(2)
C15C	671(11)	300(12)	6312(10)	75(3)
C16C	1261(14)	-658(13)	6805(13)	98(5)
C17C	2446(14)	-407(13)	6720(13)	97(4)
C18C	2954(13)	800(12)	6325(12)	87(4)
C11B	6935(2)	1601(2)	11106(2)	66,0(7)
F1B	4643(5)	1859(6)	10647(5)	66,7(16)
O1B	8509(6)	7968(6)	7303(6)	58,0(17)
O2B	4575(6)	6378(7)	8234(6)	66,1(19)
N1B	7896(6)	6005(6)	8607(6)	40,4(16)
N2B	7345(6)	3931(7)	9798(6)	42,2(17)
N3B	6567(7)	7139(7)	7745(6)	49,2(18)
N4B	11242(6)	5811(7)	8040(6)	47,4(18)
C1B	7710(8)	7096(9)	7832(8)	48(2)
C2B	7030(8)	4974(8)	9152(6)	40(2)
C3B	6537(8)	2952(9)	10275(7)	47(2)
C4B	5411(8)	2909(8)	10151(7)	47(2)
C5B	5070(8)	3977(10)	9543(7)	49(2)
C6B	5884(8)	5054(9)	9031(7)	44(2)
C7B	5584(8)	6210(9)	8328(8)	50(2)
C8B	9103(7)	5996(7)	8717(7)	41(2)
C9B	9205(8)	6331(8)	9550(7)	43(2)
C10B	10370(9)	6393(9)	9588(7)	49(2)
C11B	11350(8)	6131(8)	8840(7)	44(2)
C12B	10113(7)	5734(7)	7981(7)	38,9(19)
C13B	8078(9)	6634(9)	10360(8)	55(2)
C14B	10040(9)	5292(9)	7127(8)	54(2)
C15B	10546(10)	4041(10)	7234(10)	65(3)
C16B	10688(11)	6301(12)	5939(9)	73(3)
C11A	11316(3)	-588(3)	4003(3)	82,7(9)
F1A	13799(6)	-251(6)	4033(5)	77,9(18)

Атом	x	y	z	U_{eq}
O1A	12158(6)	6025(6)	1115(6)	57,3(17)
O2A	15430(6)	4363(7)	1981(6)	63,4(18)
N1A	11949(6)	3944(6)	2039(6)	38,9(16)
N2A	11735(7)	1804(7)	3004(6)	48,6(19)
N3A	13776(6)	5170(7)	1580(6)	45,5(18)
N4A	8608(6)	4153(7)	2689(6)	46,4(18)
C1A	12607(8)	5110(9)	1551(7)	47(2)
C2A	12449(7)	2876(8)	2555(7)	40(2)
C3A	12216(10)	797(10)	3464(8)	56(2)
C4A	13389(10)	813(9)	3546(8)	56(3)
C5A	14083(9)	1886(10)	3114(8)	54(2)
C6A	13638(8)	2995(8)	2564(7)	44(2)
C7A	14365(8)	4199(9)	2043(8)	48(2)
C8A	10709(7)	3834(8)	2039(6)	37,4(19)
C9A	10540(8)	3371(9)	1305(8)	47(2)
C10A	9326(8)	3313(8)	1314(7)	47(2)
C11A	8421(8)	3689(8)	2008(7)	45(2)
C12A	9733(7)	4227(7)	2738(7)	39,4(19)
C13A	11568(8)	2995(10)	522(8)	55(2)
C14A	9890(8)	4703(9)	3549(7)	50(2)
C15A	9619(11)	6056(11)	3255(11)	71(3)
C16A	9045(10)	3875(11)	4734(8)	64(3)
O3S	355(10)	1070(10)	9718(9)	116(3)
C11S	-300(40)	-220(40)	11630(40)	142(14)
C11T	-1050(40)	-700(50)	11410(40)	190(20)
C12S	160(30)	-310(30)	10410(20)	180(9)
C13S	1360(40)	-510(50)	10600(40)	151(11)
C13T	1220(40)	-820(40)	9990(40)	151(11)
C14S	2240(20)	280(20)	9240(20)	155(8)
C15S	1510(20)	1150(20)	8834(18)	139(7)
O2S	6461(8)	-721(8)	5995(7)	83(2)
C6S	5780(20)	-1920(20)	5275(19)	145(7)
C7S	6000(20)	-720(20)	5170(20)	155(8)

Атом	x	y	z	U_{eq}
C8S	7200(30)	-180(30)	4150(30)	241(15)
C9S	7990(20)	670(20)	4390(20)	153(7)
C10S	7490(30)	340(30)	5490(30)	202(11)
O1S	4966(9)	7468(9)	1097(8)	99(3)
C1S	5930(20)	8160(20)	2110(20)	176(9)
C2S	5018(15)	7306(16)	2147(14)	105(5)
C3S	3770(20)	7280(20)	2920(20)	146(7)
C4S	3200(30)	8270(30)	2170(30)	207(12)
C5S	4180(20)	8430(20)	990(20)	162(8)

Таблица 6-3. Параметры анизотропного смещения ($\times 10^4$) для **композиции 4А**.
Экспоненциальный показатель коэффициента анизотропного смещения имеет следующий вид: $-2\pi^2[h^2a^{*2} \times U_{11} + \dots + 2hka^* \times b^* \times U_{12}]$

Атом	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
O1C	37(3)	57(4)	52(3)	-27(3)	-25(3)	9(3)
O2C	47(4)	54(4)	52(4)	-21(3)	-21(3)	4(3)
O3C	33(3)	63(4)	39(3)	-21(3)	-10(3)	-3(3)
O4C	52(4)	68(4)	53(4)	-20(4)	-26(3)	1(3)
O5C	34(3)	56(4)	53(4)	-19(3)	-11(3)	9(3)
O6C	44(3)	71(4)	35(4)	-21(3)	-11(3)	3(3)
O7C	46(4)	71(5)	56(4)	-34(4)	-15(3)	3(3)
O8C	33(3)	56(4)	55(4)	-22(3)	-11(3)	7(3)
C1C	31(4)	48(5)	47(5)	-20(4)	-14(4)	1(4)
C2C	35(5)	42(5)	41(5)	-16(4)	-14(4)	2(4)
C3C	37(5)	52(5)	39(5)	-21(4)	-14(4)	2(4)
C4C	36(5)	51(5)	45(5)	-17(4)	-22(4)	6(4)
C5C	40(5)	48(5)	35(4)	-16(4)	-11(4)	5(4)
C6C	58(6)	45(5)	51(5)	-22(4)	-26(5)	10(4)
C7C	141(9)	68(6)	117(8)	-37(6)	-85(8)	23(6)
C8C	124(9)	77(6)	120(8)	-41(6)	-86(7)	41(6)
C9C	155(14)	87(10)	133(13)	-53(9)	-107(12)	68(10)
C10C	141(9)	68(6)	117(8)	-37(6)	-85(8)	23(6)
C11C	124(9)	77(6)	120(8)	-41(6)	-86(7)	41(6)
C12C	35(5)	65(6)	38(5)	-26(5)	-15(4)	3(4)

Атом	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
C13C	50(6)	59(6)	56(6)	-23(5)	-23(5)	6(5)
C14C	47(6)	71(7)	58(6)	-31(5)	-22(5)	1(5)
C15C	54(6)	101(10)	73(8)	-34(7)	-22(6)	-21(6)
C16C	96(10)	81(9)	114(11)	-3(8)	-67(9)	-27(8)
C17C	98(10)	73(8)	110(11)	-10(8)	-51(9)	-2(7)
C18C	88(9)	77(8)	102(10)	-20(7)	-56(8)	-9(7)
Cl1B	67,9(16)	57,4(14)	64,2(16)	-10,1(12)	-27,3(13)	-6,4(12)
F1B	67(4)	76(4)	55(3)	-19(3)	-22(3)	-23(3)
O1B	41(4)	55(4)	71(4)	-12(3)	-23(3)	-6(3)
O2B	36(4)	89(5)	78(5)	-31(4)	-28(3)	11(3)
N1B	23(3)	42(4)	51(4)	-12(3)	-13(3)	-6(3)
N2B	33(4)	54(5)	35(4)	-14(3)	-10(3)	-5(3)
N3B	40(4)	58(5)	48(4)	-12(4)	-23(4)	2(4)
N4B	35(4)	47(4)	59(5)	-17(4)	-18(4)	7(3)
C1B	38(5)	55(6)	58(6)	-27(5)	-22(4)	9(5)
C2B	37(5)	53(5)	27(4)	-15(4)	-9(4)	1(4)
C3B	46(5)	55(6)	40(5)	-19(4)	-14(4)	6(4)
C4B	49(5)	54(6)	36(5)	-16(4)	-14(4)	-12(4)
C5B	29(5)	83(7)	35(5)	-25(5)	-9(4)	-6(5)
C6B	32(5)	64(6)	37(5)	-21(4)	-10(4)	-8(4)
C7B	38(5)	67(6)	50(5)	-23(5)	-19(4)	3(4)
C8B	34(5)	43(5)	48(5)	-15(4)	-19(4)	2(4)
C9B	39(5)	51(5)	42(5)	-22(4)	-12(4)	1(4)
C10B	49(6)	59(6)	42(5)	-20(4)	-20(4)	10(4)
C11B	42(5)	50(5)	46(5)	-17(4)	-23(4)	4(4)
C12B	28(4)	42(5)	47(5)	-17(4)	-14(4)	2(3)
C13B	44(5)	62(6)	52(6)	-25(5)	-8(4)	7(5)
C14B	40(5)	62(6)	61(6)	-26(5)	-18(5)	0(4)
C15B	52(6)	72(7)	89(8)	-52(6)	-22(6)	7(5)
C16B	66(7)	99(9)	50(6)	-23(6)	-21(5)	-10(6)
Cl1A	84(2)	60,8(16)	85(2)	-4,6(15)	-34,1(16)	-3,2(14)
F1A	89(5)	73(4)	76(4)	-21(3)	-45(4)	31(3)
O1A	45(4)	60(4)	64(4)	-17(4)	-23(3)	1(3)

Атом	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
O2A	42(4)	87(5)	76(5)	-38(4)	-33(3)	8(3)
N1A	26(3)	53(4)	37(4)	-16(3)	-12(3)	1(3)
N2A	41(4)	59(5)	37(4)	-13(4)	-9(3)	0(4)
N3A	31(4)	58(4)	51(4)	-27(4)	-12(3)	-4(3)
N4A	36(4)	59(5)	40(4)	-16(4)	-12(3)	1(3)
C1A	44(5)	57(6)	41(5)	-21(4)	-16(4)	2(5)
C2A	30(4)	65(6)	33(4)	-26(4)	-13(4)	12(4)
C3A	61(6)	65(6)	48(6)	-20(5)	-28(5)	6(5)
C4A	57(6)	55(6)	60(6)	-29(5)	-19(5)	18(5)
C5A	54(6)	79(7)	48(5)	-36(5)	-27(5)	18(5)
C6A	34(5)	59(6)	45(5)	-26(4)	-15(4)	13(4)
C7A	35(5)	72(6)	47(5)	-34(5)	-13(4)	5(5)
C8A	32(4)	46(5)	30(4)	-10(4)	-12(4)	6(4)
C9A	33(5)	61(6)	48(5)	-18(4)	-16(4)	5(4)
C10A	38(5)	59(6)	46(5)	-17(4)	-18(4)	-5(4)
C11A	30(5)	59(6)	38(5)	-14(4)	-8(4)	-1(4)
C12A	31(4)	47(5)	34(4)	-9(4)	-10(4)	3(4)
C13A	39(5)	91(7)	41(5)	-34(5)	-10(4)	12(5)
C14A	36(5)	73(6)	46(5)	-31(5)	-12(4)	5(4)
C15A	64(7)	81(8)	78(8)	-44(6)	-22(6)	6(6)
C16A	58(6)	96(8)	39(5)	-21(5)	-25(5)	16(6)
O3S	113(8)	120(8)	98(7)	-25(6)	-37(6)	19(7)

Таблица 6-3. Значения длины связей, выраженные в Å, для композиции 4А

Атом	Атом	Длина/Å	Атом	Атом	Длина/Å
O1C	C1C	1,439(10)	O8C	C4C	1,306(10)
O1C	C5C	1,341(10)	C1C	C2C	1,525(11)
O2C	C5C	1,194(10)	C1C	C3C	1,528(12)
O3C	C2C	1,427(10)	C2C	C4C	1,532(12)
O3C	C12C	1,341(10)	C5C	C6C	1,478(13)
O4C	C12C	1,215(11)	C6C	C7C	1,386(16)
O5C	C3C	1,313(10)	C6C	C11C	1,358(16)
O6C	C3C	1,193(10)	C7C	C8C	1,358(17)
O7C	C4C	1,194(10)	C8C	C9C	1,35(2)

Атом	Атом	Длина/Å
C9C	C10C	1,373(19)
C10C	C11C	1,411(17)
C12C	C13C	1,454(14)
C13C	C14C	1,384(13)
C13C	C18C	1,366(16)
C14C	C15C	1,375(15)
C15C	C16C	1,375(18)
C16C	C17C	1,368(19)
C17C	C18C	1,375(18)
C11B	C3B	1,732(10)
F1B	C4B	1,339(10)
O1B	C1B	1,212(11)
O2B	C7B	1,221(11)
N1B	C1B	1,398(12)
N1B	C2B	1,381(10)
N1B	C8B	1,458(10)
N2B	C2B	1,344(11)
N2B	C3B	1,305(11)
N3B	C1B	1,367(11)
N3B	C7B	1,385(12)
N4B	C11B	1,346(11)
N4B	C12B	1,346(10)
C2B	C6B	1,391(12)
C3B	C4B	1,378(13)
C4B	C5B	1,357(13)
C5B	C6B	1,389(12)
C6B	C7B	1,456(14)
C8B	C9B	1,400(12)
C8B	C12B	1,369(12)
C9B	C10B	1,372(12)
C9B	C13B	1,526(13)
C10B	C11B	1,359(13)
C12B	C14B	1,492(13)

Атом	Атом	Длина/Å
C14B	C15B	1,526(14)
C14B	C16B	1,562(15)
C11A	C3A	1,714(11)
F1A	C4A	1,336(11)
O1A	C1A	1,216(11)
O2A	C7A	1,223(11)
N1A	C1A	1,386(11)
N1A	C2A	1,405(11)
N1A	C8A	1,446(10)
N2A	C2A	1,331(11)
N2A	C3A	1,321(12)
N3A	C1A	1,373(12)
N3A	C7A	1,368(12)
N4A	C11A	1,335(11)
N4A	C12A	1,335(11)
C2A	C6A	1,394(12)
C3A	C4A	1,402(14)
C4A	C5A	1,324(14)
C5A	C6A	1,419(13)
C6A	C7A	1,453(13)
C8A	C9A	1,393(12)
C8A	C12A	1,398(12)
C9A	C10A	1,405(12)
C9A	C13A	1,485(13)
C10A	C11A	1,339(13)
C12A	C14A	1,497(12)
C14A	C15A	1,527(16)
C14A	C16A	1,541(14)
O3S	C12S	1,51(3)
O3S	C15S	1,44(2)
C11S	C12S	1,64(5)
C11T	C12S	1,51(3)
C12S	C13S	1,49(5)

Атом	Атом	Длина/Å
C12S	C13T	1,39(5)
C13S	C14S	1,70(5)
C13T	C14S	1,55(5)
C14S	C15S	1,39(3)
O2S	C7S	1,43(2)
O2S	C10S	1,52(3)
C6S	C7S	1,38(3)
C7S	C8S	1,54(4)
C8S	C9S	1,57(4)
C9S	C10S	1,34(3)
O1S	C2S	1,429(18)
O1S	C5S	1,41(2)
C1S	C2S	1,45(3)
C2S	C3S	1,46(3)
C3S	C4S	1,53(3)
C4S	C5S	1,59(4)

Таблица 6-4. Значения углов связей для композиции 4А

Атом	Атом	Атом	Угол ^о
C5C	O1C	C1C	116,5(6)
C12C	O3C	C2C	117,1(7)
O1C	C1C	C2C	105,3(6)
O1C	C1C	C3C	108,6(7)
C3C	C1C	C2C	111,5(7)
O3C	C2C	C1C	106,6(6)
O3C	C2C	C4C	108,9(6)
C1C	C2C	C4C	110,9(7)
O5C	C3C	C1C	109,9(7)
O6C	C3C	O5C	126,1(8)
O6C	C3C	C1C	124,0(8)
O7C	C4C	O8C	127,3(8)
O7C	C4C	C2C	122,3(8)
O8C	C4C	C2C	110,4(7)
O1C	C5C	C6C	110,8(8)
O2C	C5C	O1C	124,1(8)
O2C	C5C	C6C	125,1(8)
C7C	C6C	C5C	119,6(9)
C11C	C6C	C5C	121,9(9)
C11C	C6C	C7C	118,1(10)
C8C	C7C	C6C	122,4(12)
C9C	C8C	C7C	119,1(13)
C10C	C9C	C8C	120,6(12)
C9C	C10C	C11C	119,5(13)
C6C	C11C	C10C	119,7(12)
O3C	C12C	C13C	112,4(8)
O4C	C12C	O3C	122,7(8)
O4C	C12C	C13C	124,9(8)
C14C	C13C	C12C	120,6(9)
C18C	C13C	C12C	120,4(9)
C18C	C13C	C14C	118,8(10)
C15C	C14C	C13C	120,1(10)

Атом	Атом	Атом	Угол^o
C16C	C15C	C14C	120,5(10)
C15C	C16C	C17C	118,7(12)
C16C	C17C	C18C	120,4(14)
C13C	C18C	C17C	120,5(12)
C1B	N1B	C8B	115,5(7)
C2B	N1B	C1B	121,7(7)
C2B	N1B	C8B	122,6(7)
C3B	N2B	C2B	116,6(7)
C1B	N3B	C7B	126,9(8)
C12B	N4B	C11B	118,8(8)
O1B	C1B	N1B	121,2(8)
O1B	C1B	N3B	122,4(9)
N3B	C1B	N1B	116,3(8)
N1B	C2B	C6B	119,7(8)
N2B	C2B	N1B	117,3(7)
N2B	C2B	C6B	123,1(8)
N2B	C3B	C11B	116,9(7)
N2B	C3B	C4B	125,0(8)
C4B	C3B	C11B	118,0(7)
F1B	C4B	C3B	121,5(8)
F1B	C4B	C5B	120,2(8)
C5B	C4B	C3B	118,3(8)
C4B	C5B	C6B	119,2(8)
C2B	C6B	C7B	120,9(8)
C5B	C6B	C2B	117,7(8)
C5B	C6B	C7B	121,2(8)
O2B	C7B	N3B	121,3(9)
O2B	C7B	C6B	124,9(9)
N3B	C7B	C6B	113,8(7)
C9B	C8B	N1B	118,0(7)
C12B	C8B	N1B	120,2(7)
C12B	C8B	C9B	121,7(7)
C8B	C9B	C13B	121,4(8)

Атом	Атом	Атом	Угол [°]
C10B	C9B	C8B	116,6(8)
C10B	C9B	C13B	122,0(8)
C11B	C10B	C9B	119,9(8)
N4B	C11B	C10B	123,0(8)
N4B	C12B	C8B	119,9(8)
N4B	C12B	C14B	116,2(7)
C8B	C12B	C14B	123,8(7)
C12B	C14B	C15B	113,0(8)
C12B	C14B	C16B	110,5(8)
C15B	C14B	C16B	111,7(9)
C1A	N1A	C2A	121,5(7)
C1A	N1A	C8A	118,9(7)
C2A	N1A	C8A	119,5(7)
C3A	N2A	C2A	116,6(8)
C7A	N3A	C1A	126,9(8)
C12A	N4A	C11A	120,6(7)
O1A	C1A	N1A	120,7(8)
O1A	C1A	N3A	122,4(8)
N3A	C1A	N1A	116,9(8)
N2A	C2A	N1A	116,6(7)
N2A	C2A	C6A	124,3(8)
C6A	C2A	N1A	119,1(8)
N2A	C3A	C11A	116,6(7)
N2A	C3A	C4A	123,7(9)
C4A	C3A	C11A	119,7(8)
F1A	C4A	C3A	119,7(9)
C5A	C4A	F1A	121,1(9)
C5A	C4A	C3A	119,2(9)
C4A	C5A	C6A	119,7(9)
C2A	C6A	C5A	116,4(9)
C2A	C6A	C7A	121,0(8)
C5A	C6A	C7A	122,6(8)
O2A	C7A	N3A	120,9(9)

Атом	Атом	Атом	Угол ^o
O2A	C7A	C6A	124,4(9)
N3A	C7A	C6A	114,7(8)
C9A	C8A	N1A	118,0(7)
C9A	C8A	C12A	122,2(7)
C12A	C8A	N1A	119,7(7)
C8A	C9A	C10A	115,9(8)
C8A	C9A	C13A	123,3(8)
C10A	C9A	C13A	120,7(8)
C11A	C10A	C9A	119,5(8)
C10A	C11A	N4A	123,5(8)
N4A	C12A	C8A	118,2(8)
N4A	C12A	C14A	118,8(7)
C8A	C12A	C14A	123,0(7)
C12A	C14A	C15A	110,2(8)
C12A	C14A	C16A	109,8(8)
C15A	C14A	C16A	111,6(9)
C15S	O3S	C12S	101,0(16)
O3S	C12S	C11S	98(2)
C11T	C12S	O3S	114(3)
C13S	C12S	O3S	101(3)
C13S	C12S	C11T	119(4)
C13T	C12S	O3S	108(3)
C13T	C12S	C11S	124(4)
C12S	C13S	C14S	94(3)
C12S	C13T	C14S	106(3)
C15S	C14S	C13S	105(2)
C15S	C14S	C13T	98(2)
C14S	C15S	O3S	109,6(18)
C7S	O2S	C10S	109,8(17)
O2S	C7S	C8S	98(2)
C6S	C7S	O2S	110(2)
C6S	C7S	C8S	105(2)
C7S	C8S	C9S	108(3)

Атом	Атом	Атом	Угол ^o
C10S	C9S	C8S	104(3)
C9S	C10S	O2S	110(2)
C5S	O1S	C2S	99,3(14)
O1S	C2S	C1S	115,3(16)
O1S	C2S	C3S	109,3(14)
C1S	C2S	C3S	113,3(18)
C2S	C3S	C4S	102,4(19)
C3S	C4S	C5S	100(2)
O1S	C5S	C4S	110(2)

Таблица 6-5. Дробные координаты атомов водорода ($\times 10^4$) и параметры эквивалентного изотропного смещения ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) для **композиции 4А**. U_{eq} определено как $1/3$ следа ортогонализированного U_{ij}

Атом	x	y	z	U_{eq}
H5C	2738	5676	7079	75
H8C	7257	4612	3523	74
H1C	5642	5286	5648	49
H2C	4246	5000	4813	47
H7C	8030	3133	7918	117
H8CA	8829	1329	8674	113
H9C	8046	-520	8781	129
H10C	6325	-589	8302	117
H11C	5582	1286	7440	113
H14C	824	2153	5456	67
H15C	-125	131	6310	90
H16C	854	-1479	7197	118
H17C	2922	-1070	6936	117
H18C	3724	966	6375	104
H3B	6442	7830	7268	59
H5B	4284	3988	9467	59
H10B	10491	6619	10136	58
H11B	12147	6175	8883	53
H13A	7637	7233	9947	82
H13B	8351	6990	10789	82

Атом	x	y	z	U_{eq}
H13C	7521	5873	10864	82
H14B	9141	5177	7246	64
H15A	11415	4105	7168	98
H15B	10492	3806	6645	98
H15D	10055	3410	7957	98
H16A	10303	7074	5885	109
H16B	10596	6013	5392	109
H16D	11573	6448	5797	109
H3A	14191	5912	1268	55
H5A	14875	1914	3171	65
H10A	9147	3010	831	57
H11A	7601	3622	2016	54
H13D	12178	3715	8	83
H13E	11236	2674	104	83
H13F	11970	2347	938	83
H14A	10773	4660	3501	60
H15E	9817	6386	3737	106
H15F	8738	6107	3360	106
H15G	10127	6543	2480	106
H16E	8174	3966	4816	96
H16F	9227	4126	5267	96
H16G	9198	3006	4874	96
H11D	403	121	11721	212
H11E	-600	-1054	12212	212
H11F	-968	318	11703	212
H11G	-1060	-259	11882	290
H11H	-1114	-1599	11825	290
H11I	-1750	-509	11154	290
H12S	128	-753	9931	215
H12A	-557	-686	10345	215
H13G	1497	-1393	10872	182
H13H	1451	-115	11089	182
H13I	1087	-1267	9548	182

Атом	x	y	z	U_{eq}
H13J	1458	-1412	10592	182
H14D	3019	696	9168	186
H14E	2460	-284	8839	186
H14F	2628	537	9673	186
H14G	2896	104	8645	186
H15H	1338	997	8243	167
H15I	1947	1996	8512	167
H6SA	6575	-2283	5108	218
H6SB	5393	-1922	4756	218
H6SC	5233	-2417	6034	218
H7S	5282	-222	5136	186
H8SA	7003	307	3490	290
H8SB	7680	-861	4007	290
H9SA	8880	527	4152	184
H9SB	7923	1561	4003	184
H10D	7155	1055	5667	243
H10E	8144	66	5812	243
H1SA	6626	7716	2249	264
H1SB	5541	8496	2685	264
H1SC	6226	8839	1383	264
H2S	5277	6457	2441	126
H3SA	3789	7506	3528	175
H3SB	3293	6455	3231	175
H4SA	3168	9048	2302	249
H4SB	2364	7965	2275	249
H5SA	3745	8410	500	195
H5SB	4689	9246	647	195

Таблица 6-4. Информация относительно водородных связей для композиции 4А

D	H	A	d(D-H)/Å	d(H-A)/Å	d(D-A)/Å	D-H-A/град.
O5C	H5C	N4B ¹	0,84	1,82	2,656(9)	170,9
O8C	H8C	N4A	0,84	1,79	2,624(9)	171,6
N3B	H3B	O2S ²	0,88	1,94	2,805(12)	168,1
C14B	H14B	N1B	1,00	2,44	2,937(12)	110,1

N3A	H3A	O1S ³	0,88	1,95	2,798(12)	160,7
-----	-----	------------------	------	------	-----------	-------

¹-1+x,+y,+z; ²+x,1+y,+z; ³1+x,+y,+z

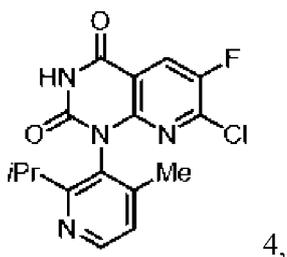
Таблица 6-5. Показатели заполнения местоположений атомов для всех атомов, которые не характеризуются полным заполнением в **композиции 4А**

Атом	Заполнение
C11S	0,5
H11D	0,5
H11E	0,5
H11F	0,5
C11T	0,5
H11G	0,5
H11H	0,5
H11I	0,5
H12S	0,5
H12A	0,5
C13S	0,5
H13G	0,5
H13H	0,5
C13T	0,5
H13I	0,5
H13J	0,5
H14D	0,5
H14E	0,5
H14F	0,5
H14G	0,5

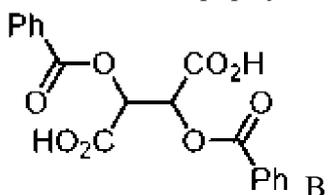
Вышеизложенное является лишь иллюстративным в отношении настоящего изобретения и не предназначено для ограничения настоящего изобретения раскрытыми вариантами применения. Предполагается, что вариации и изменения, которые являются стандартными для специалиста в данной области, находятся в пределах объема и сущности настоящего изобретения, которые определены в прилагаемой формуле изобретения. Все упомянутые ссылки, патенты, заявки и публикации, таким образом, включены посредством ссылки во всей своей полноте в рамках описанного в данном документе.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

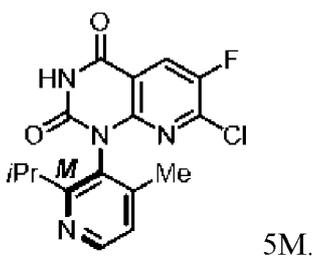
1. Композиция, при этом композиция содержит соединение формулы 4,



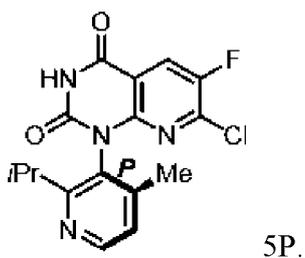
и соединение формулы В,



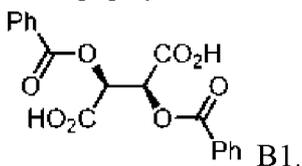
2. Композиция по п. 1, где соединение формулы 4 представляет собой соединение формулы 5М:



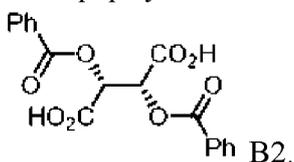
3. Композиция по п. 1, где соединение формулы 4 представляет собой соединение формулы 5Р:



4. Композиция по любому из пп. 1-3, где соединение формулы В представляет собой соединение формулы В1:

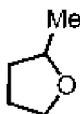


5. Композиция по любому из пп. 1-3, где соединение формулы В представляет собой соединение формулы В2:



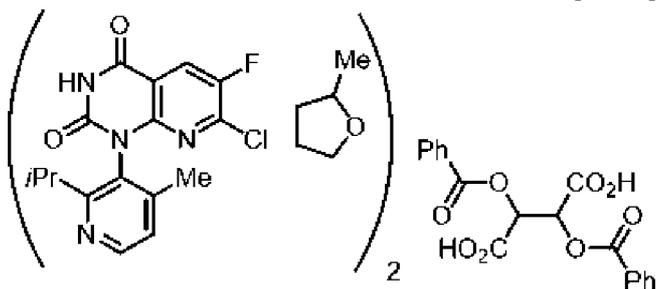
6. Композиция по любому из пп. 1-3, где композиция предусматривает соотношение соединения формулы 4 и соединения формулы В, составляющее 2 к 1.

7. Композиция по любому из пп. 1-3, где композиция дополнительно содержит 2-метилтетрагидрофуран, характеризующийся формулой

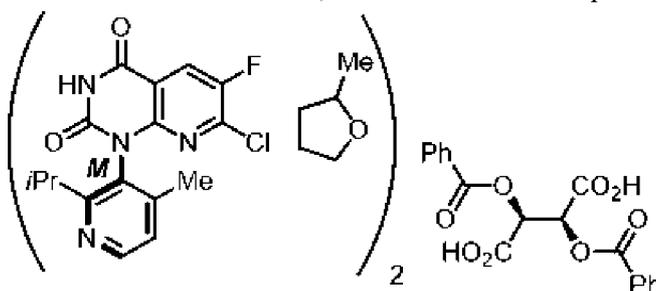


8. Композиция по любому из пп. 1-3, где соотношение 2-метилтетрагидрофурана и соединения формулы В составляет 2 к 1.

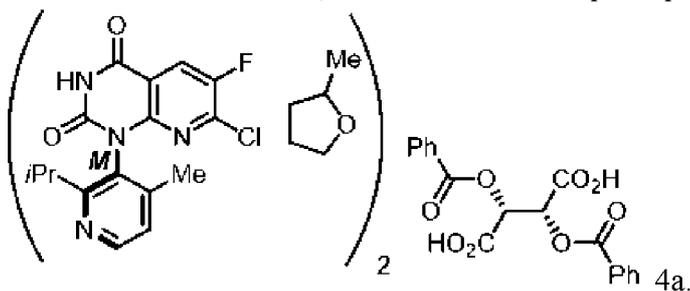
9. Композиция по п. 1, где композиция характеризуется формулой



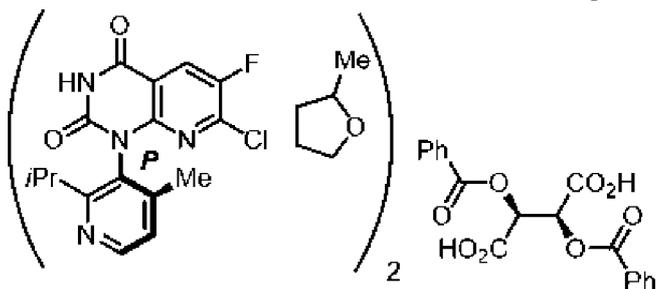
10. Композиция по п. 9, где композиция характеризуется формулой



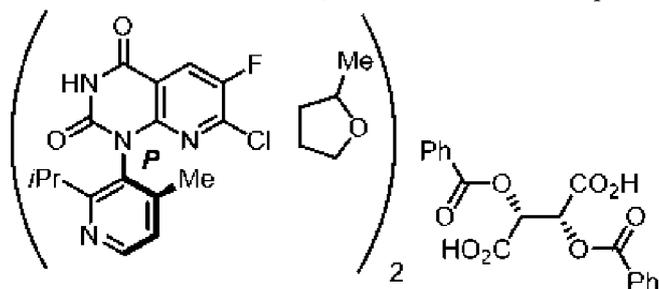
11. Композиция по п. 9, где композиция характеризуется формулой



12. Композиция по п. 9, где композиция характеризуется формулой

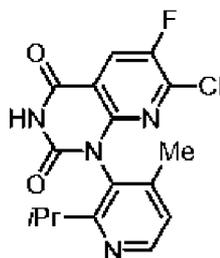


13. Композиция по п. 9, где композиция характеризуется формулой

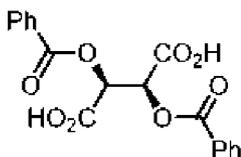


14. Композиция по любому из пп. 1-13, где композиция находится в кристаллическом состоянии.

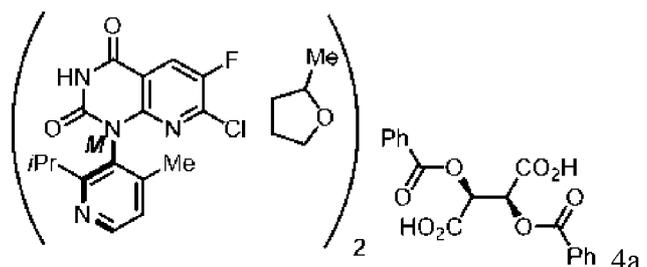
15. Способ получения композиции формулы 4а, при этом способ включает осуществление реакции соединения 4, характеризующегося следующей химической структурой:



4, с соединением В1, характеризующимся формулой

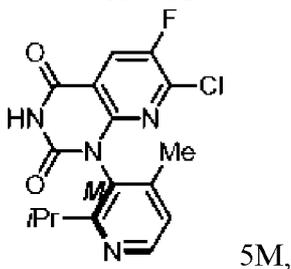


в присутствии 2-метилтетрагидрофурана с образованием композиции формулы 4а,



характеризующейся структурой

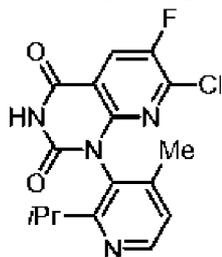
16. Способ получения соединения формулы 5М, характеризующегося следующей химической структурой:



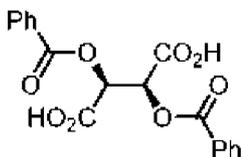
при этом способ включает:

а) осуществление реакции соединения 4, характеризующегося следующей

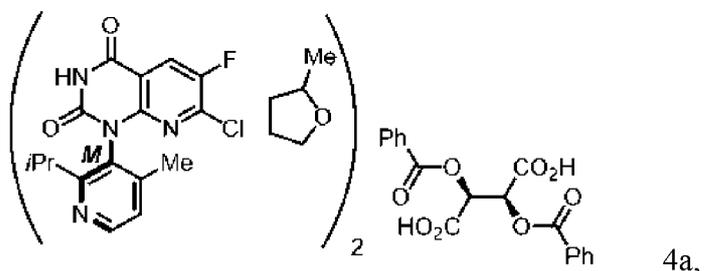
химической структурой:



4, с соединением В1, характеризующимся формулой



в присутствии 2-метилтетрагидрофурана с образованием композиции формулы 4а,



характеризующейся структурой
представленной в виде кристаллов;

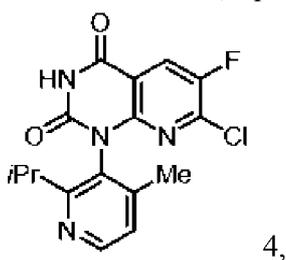
b) выделение композиции 4а и

с) обработку выделенной композиции 4а основанием с получением соединения формулы 5М.

17. Способ по п. 16, где основание представляет собой Na_2HPO_4 .

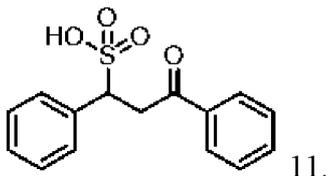
18. Способ по п. 16, где основание представляет собой NaHCO_3 .

19. Композиция, при этом композиция содержит соединение формулы 4,



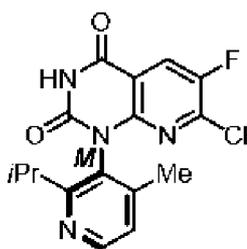
4,

и соединение формулы 11,



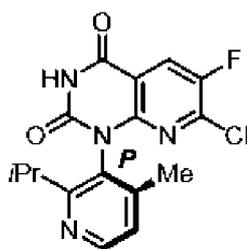
11.

20. Композиция по п. 19, где соединение формулы 4 представляет собой соединение формулы 5М:



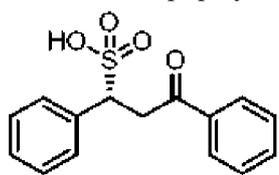
5M.

21. Композиция по п. 19, где соединение формулы 4 представляет собой соединение формулы 5P:



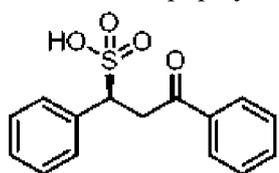
5P.

22. Композиция по любому из пп. 19-21, где соединение формулы 11 представляет собой соединение формулы 11a:



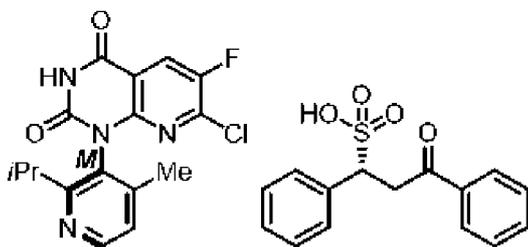
11a.

23. Композиция по любому из пп. 19-21, где соединение формулы 11 представляет собой соединение формулы 11b:

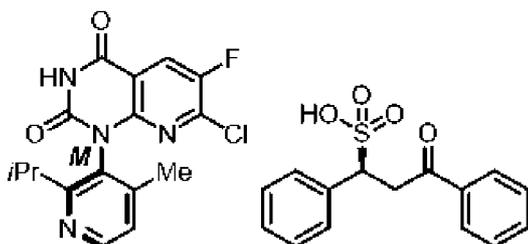


11b.

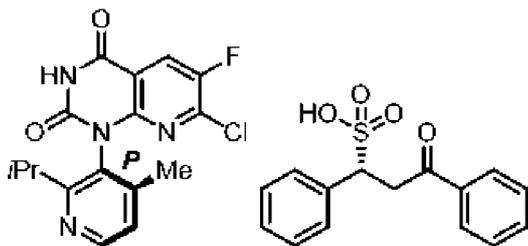
24. Композиция по п. 19, где композиция характеризуется формулой



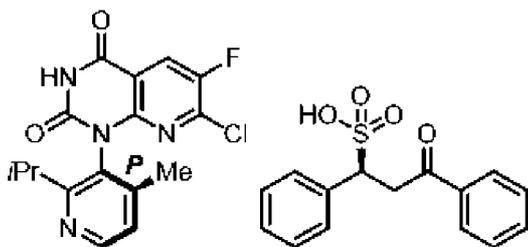
25. Композиция по п. 19, где композиция характеризуется формулой



26. Композиция по п. 19, где композиция характеризуется формулой

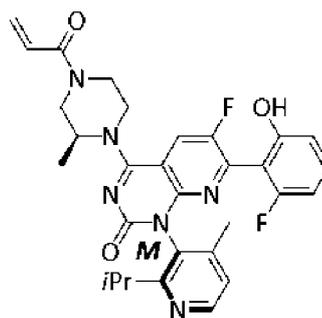


27. Композиция по п. 19, где композиция характеризуется формулой



28. Композиция по любому из пп. 19-27, где композиция предусматривает соотношение соединения формулы 4 и соединения формулы 11, составляющее 1 к 1.

29. Способ по п. 16, где соединение формулы 5M применяют для получения



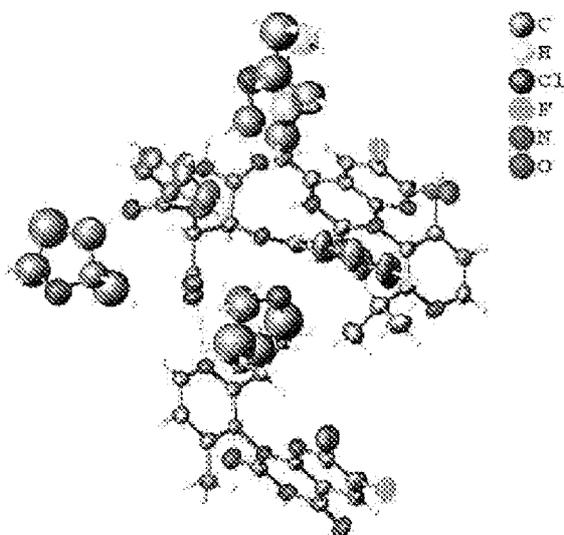
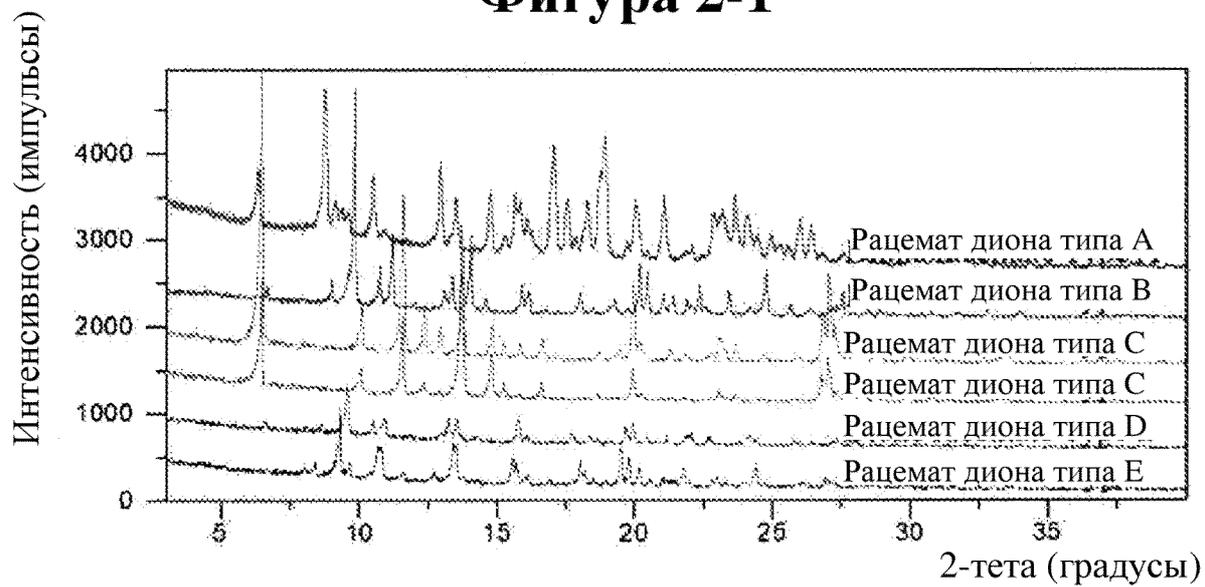
соединения, характеризующегося формулой 9:

9.

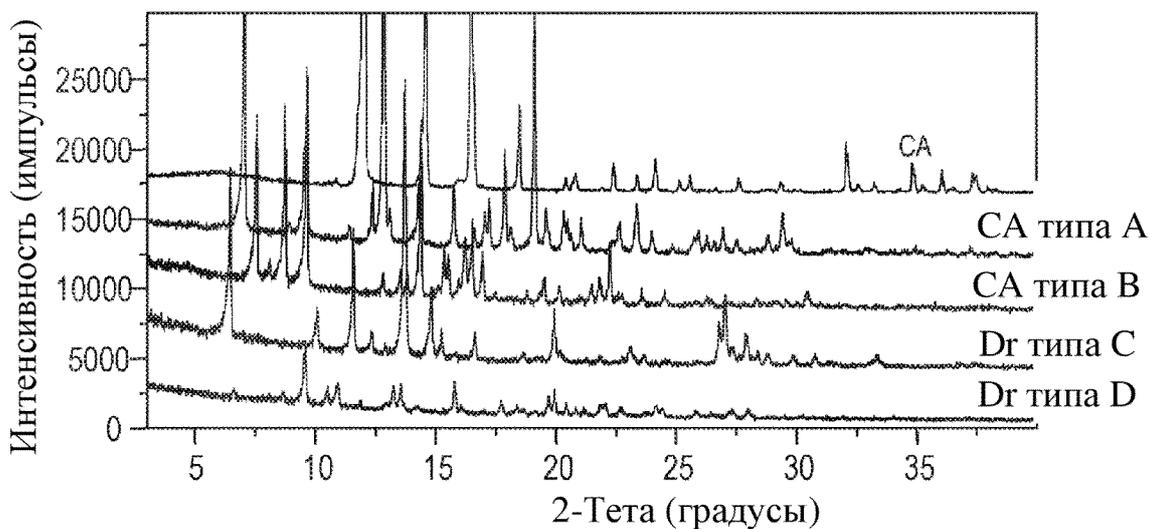
30. Способ по п. 29, где способ дополнительно включает смешивание соединения формулы 9 с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом с получением фармацевтической композиции.

По доверенности

1/51

Фигура 1**Фигура 2-1**

Фигура 2-2



CA = (1S)-(-)-камфановая кислота

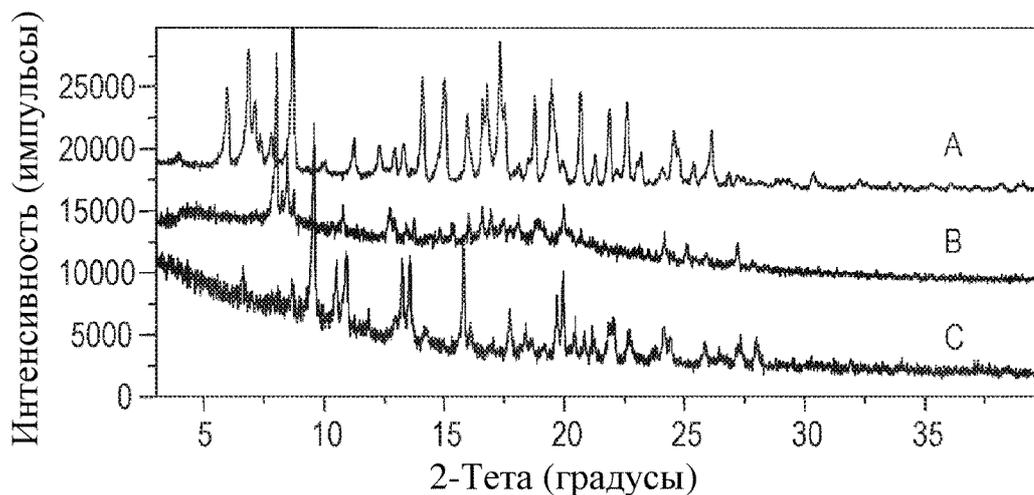
CA типа A = сокристалл (1S)-(-)-камфановой кислоты типа A

CA типа B = сокристалл (1S)-(-)-камфановой кислоты типа B

Dг типа C = рацемат диона типа C

Dг типа D = рацемат диона типа D

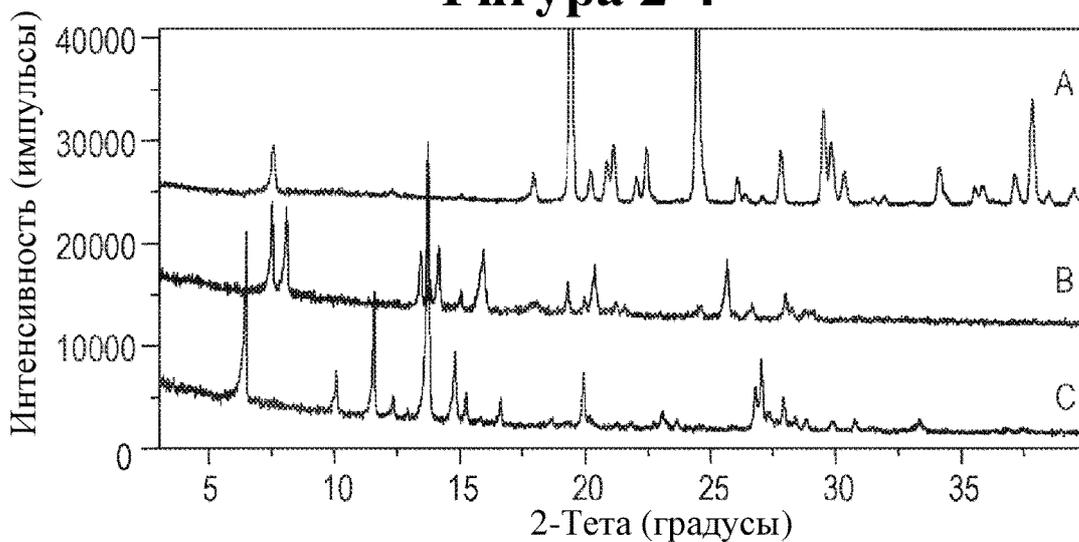
Фигура 2-3



A = (+)-2,3-дibenзоил-D-винная кислота

B = сокристалл (+)-2,3-дibenзоил-D-винной кислоты

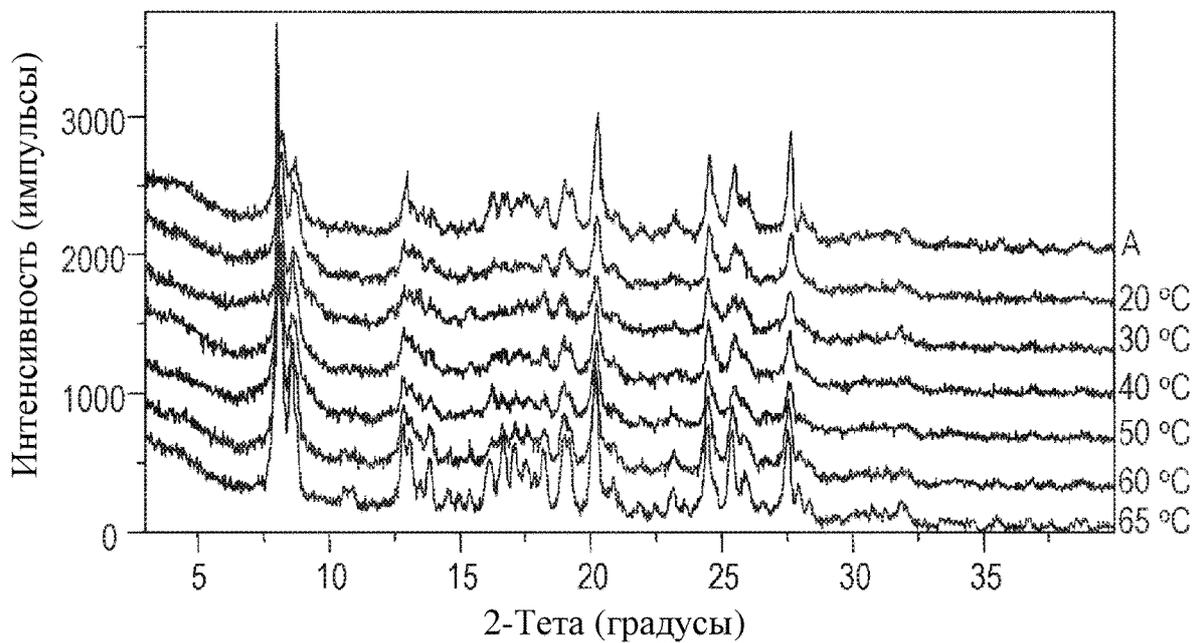
C = рацемат диона типа D

Фигура 2-4

A = D-(+)-яблочная кислота

B = сокристалл D-(+)-яблочной кислоты

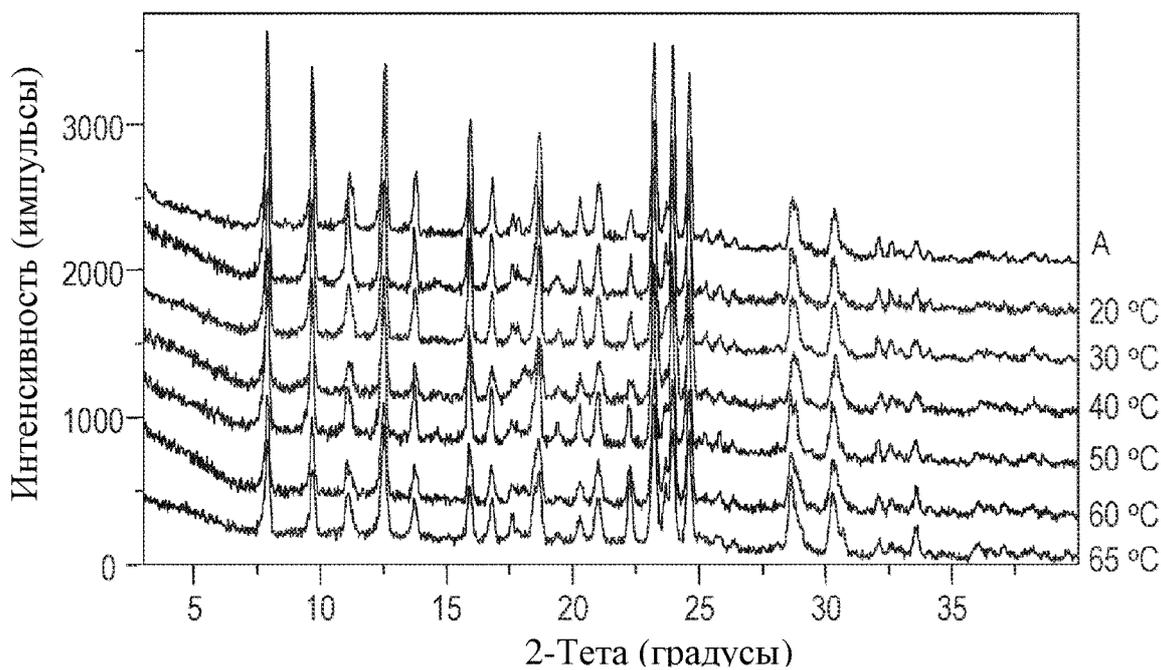
C = FB типа C

Фигура 2-5

A = M-сокристалл типа А в качестве эталона

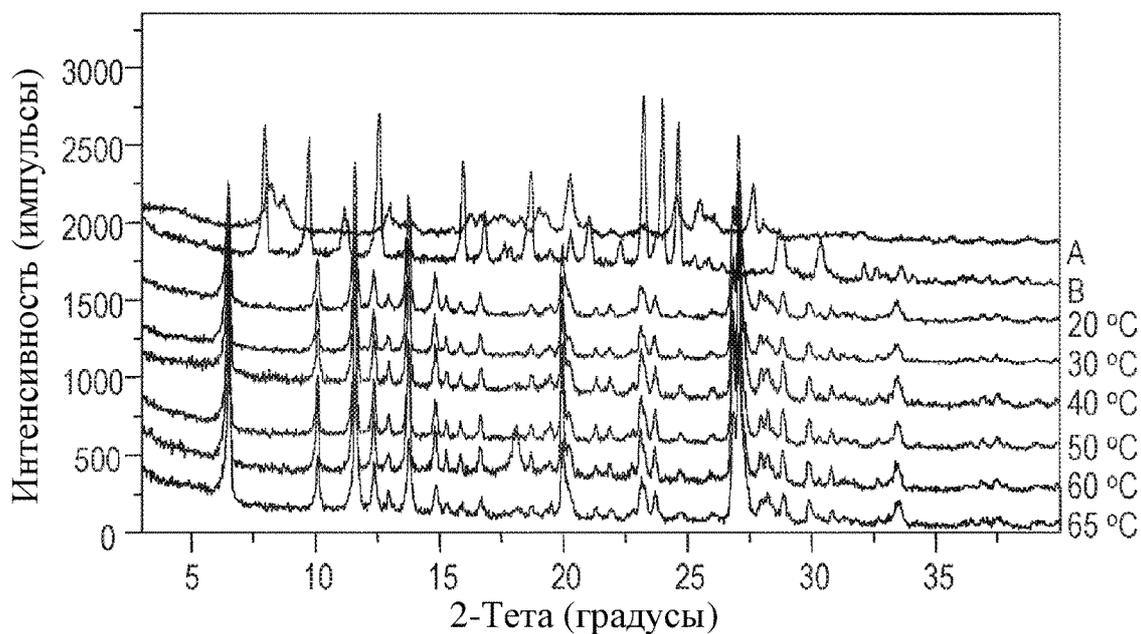
4/51

Фигура 2-6



A = P-сокристалл типа А в качестве эталона

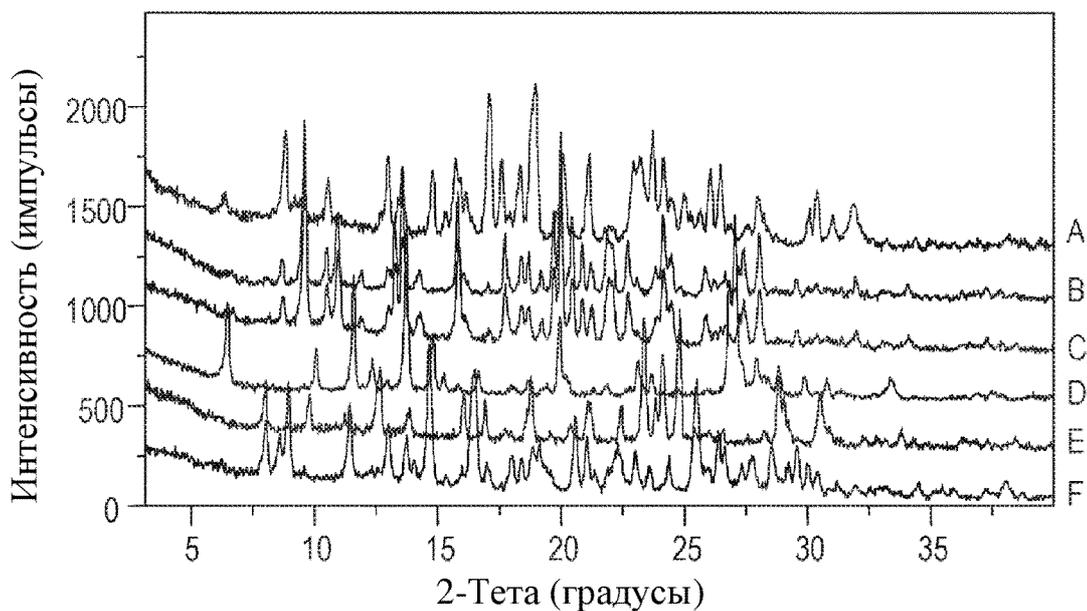
Фигура 2-7



A = M-сокристалл типа А в качестве эталона

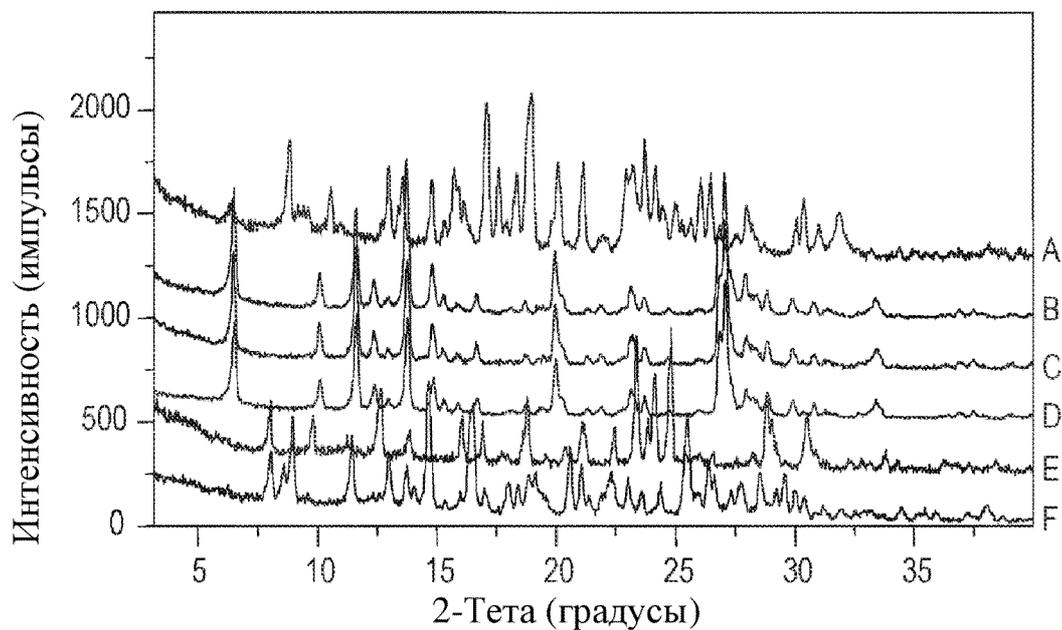
B = P-сокристалл типа А в качестве эталона

Фигура 2-8



A = рацемат диона типа А в качестве эталона
 B = 20 °С (тип D)
 C = 30 °С (тип D)
 D = 40 °С (тип C)
 E = М-дион типа А в качестве эталона
 F = Р-дион типа В в качестве эталона

Фигура 2-9

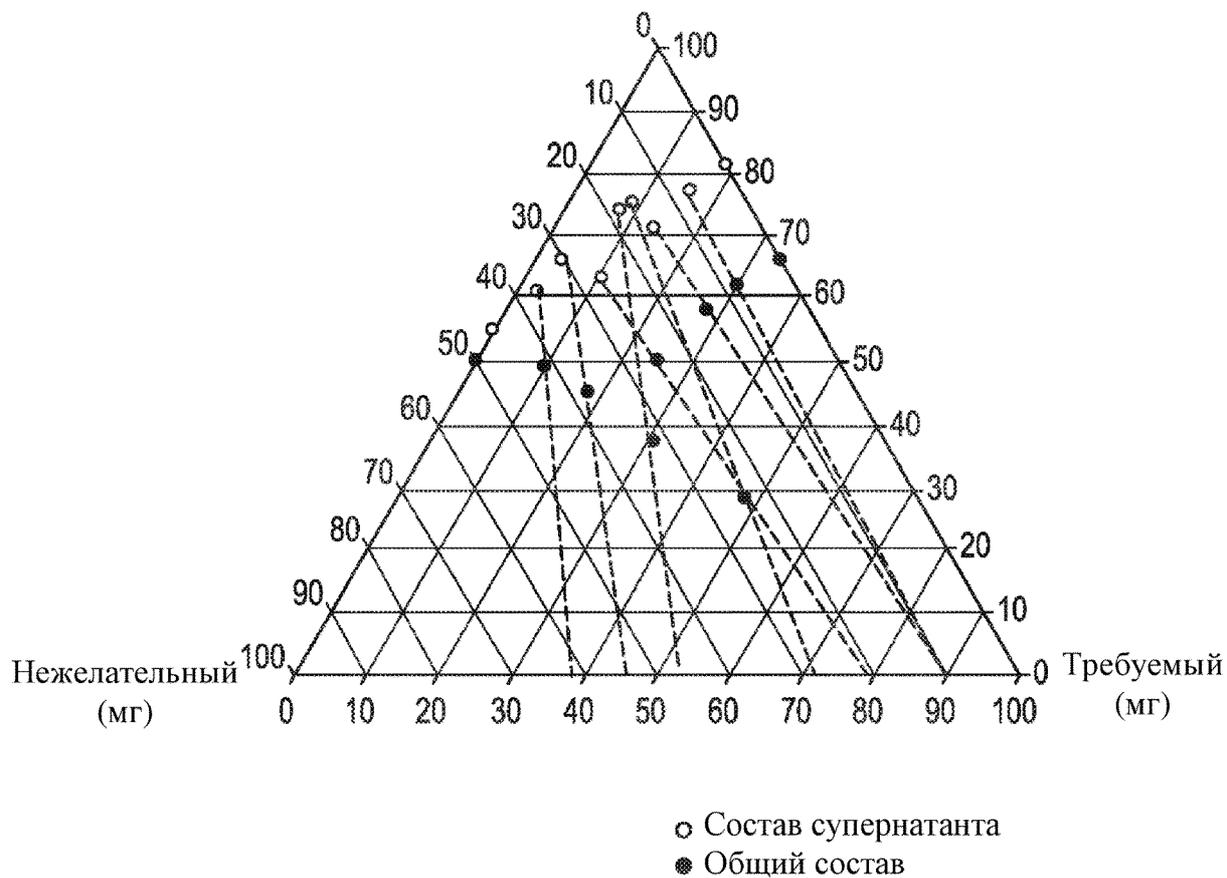


A = рацемат диона типа А в качестве эталона
 B = 50 °С (тип C)
 C = 60 °С (тип C)
 D = 65 °С (тип C)
 E = М-дион типа А в качестве эталона
 F = Р-дион типа В в качестве эталона

6/51

Фигура 2-10

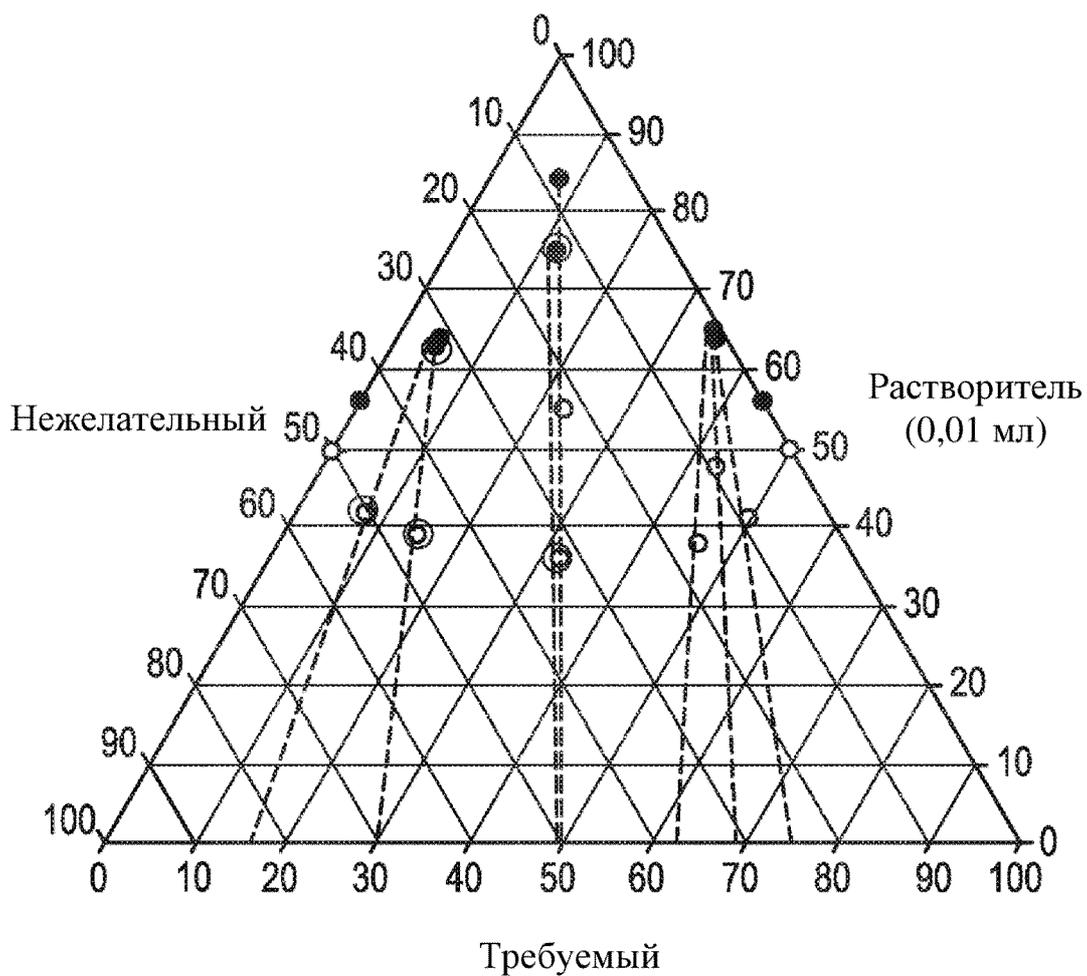
Тройная диаграмма
Растворитель (0,01 мл)



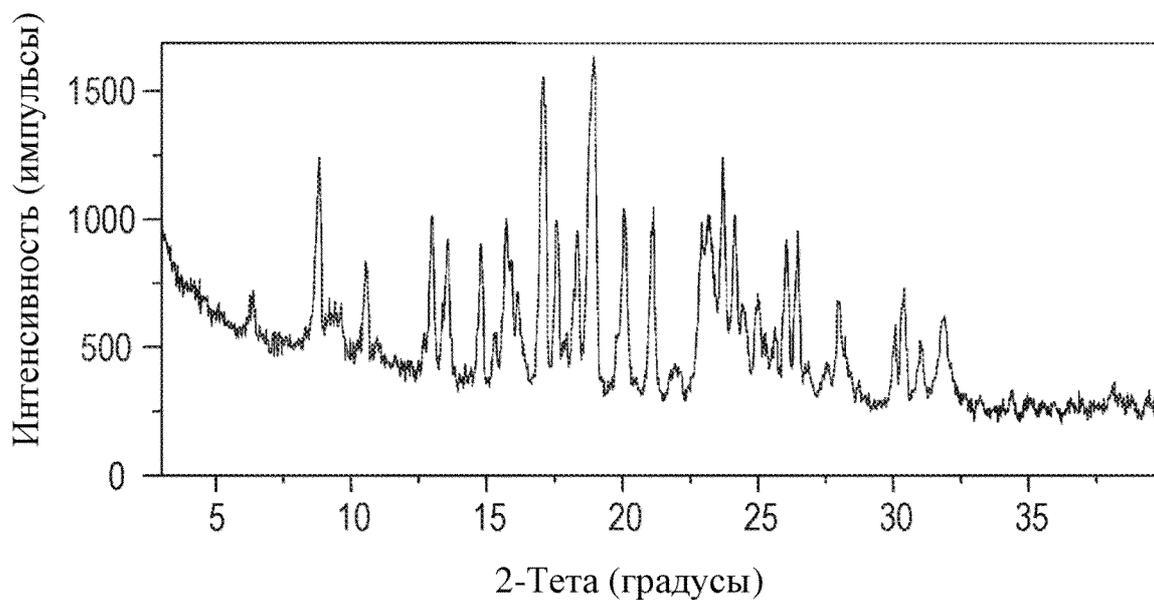
7/51

Фигура 2-11

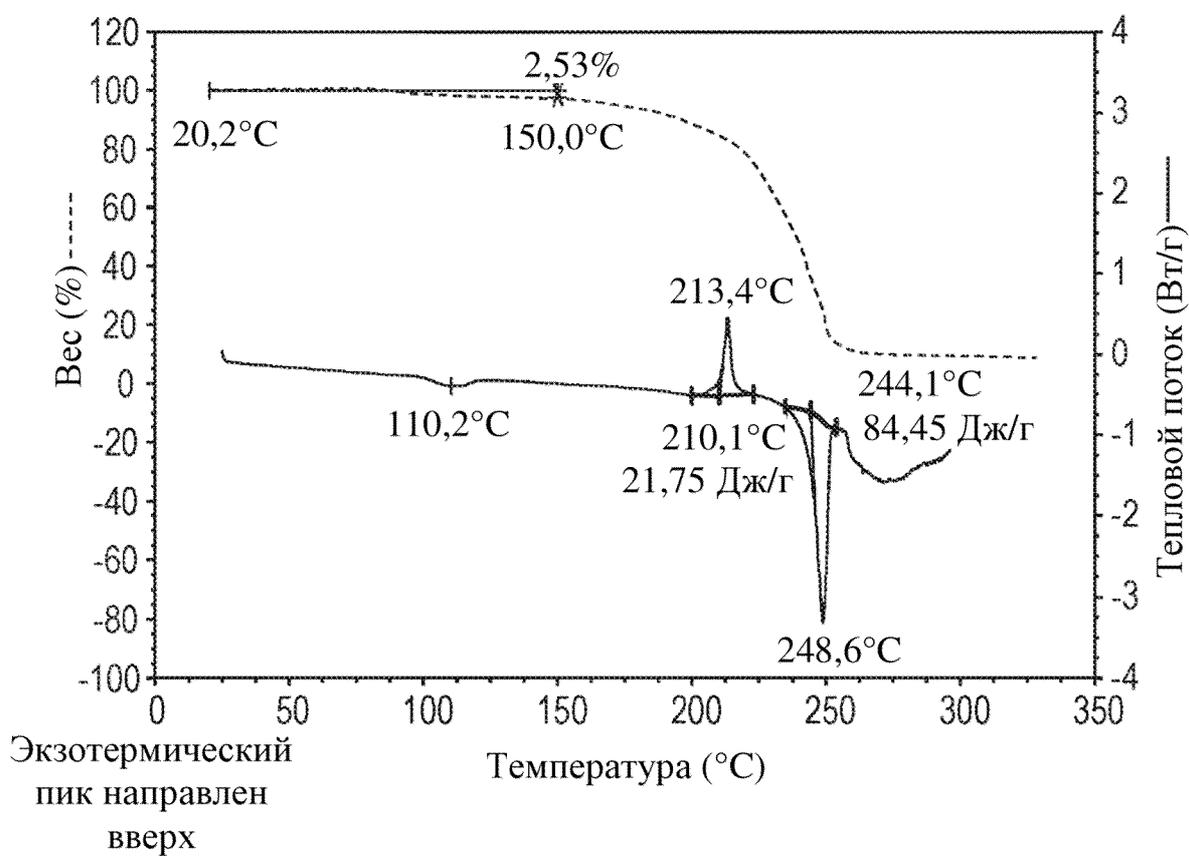
Тройная диаграмма



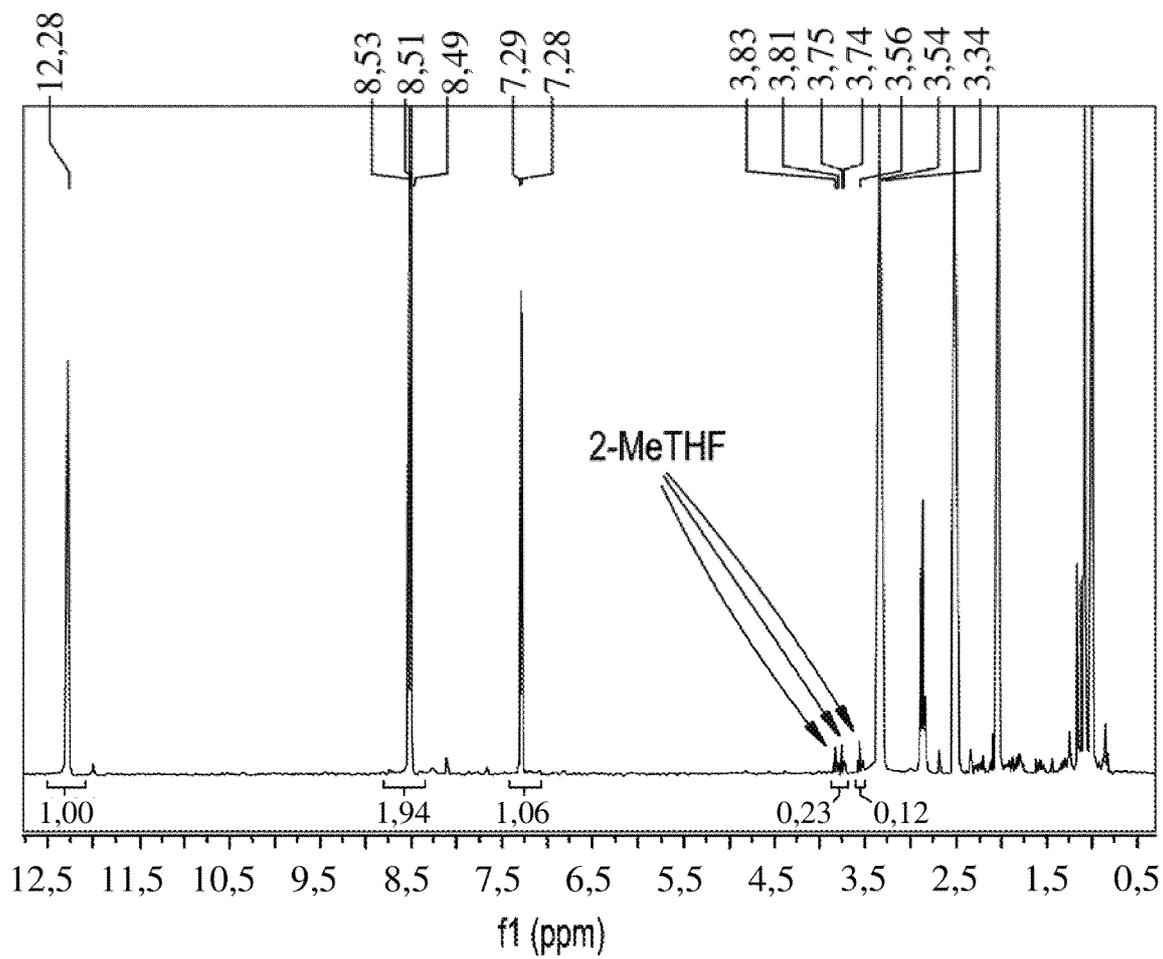
Фигура 3-1



Фигура 3-2

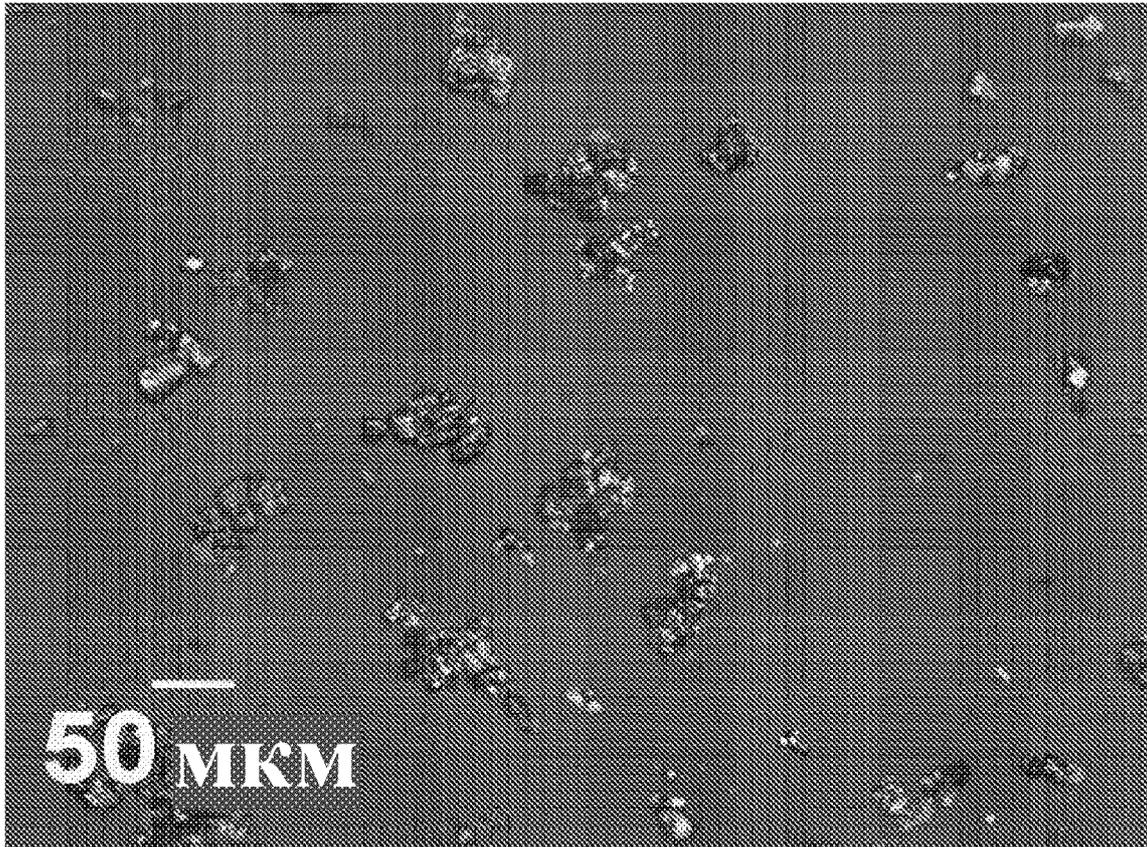


Фигура 3-3



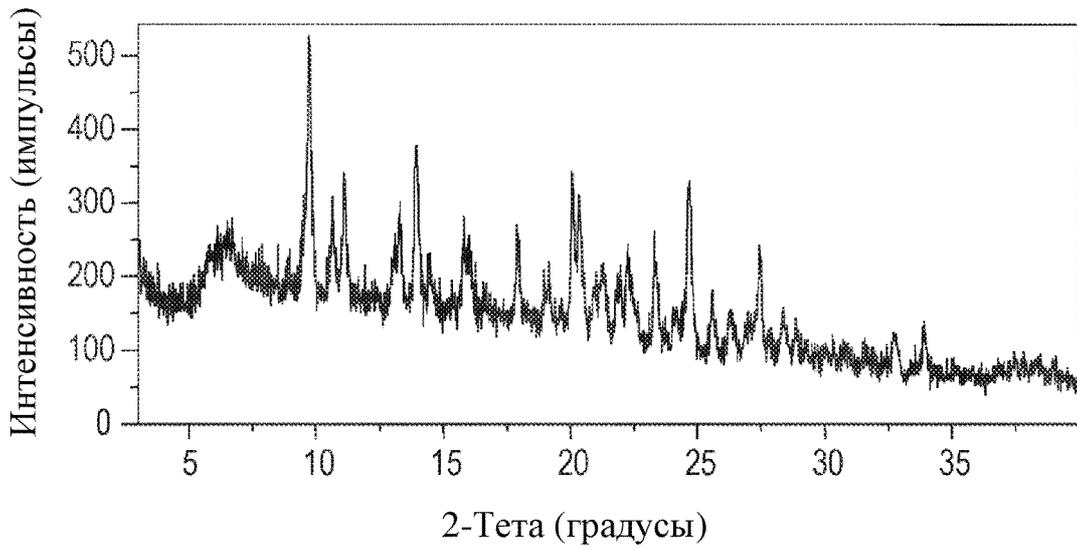
10/51

Фигура 3-4

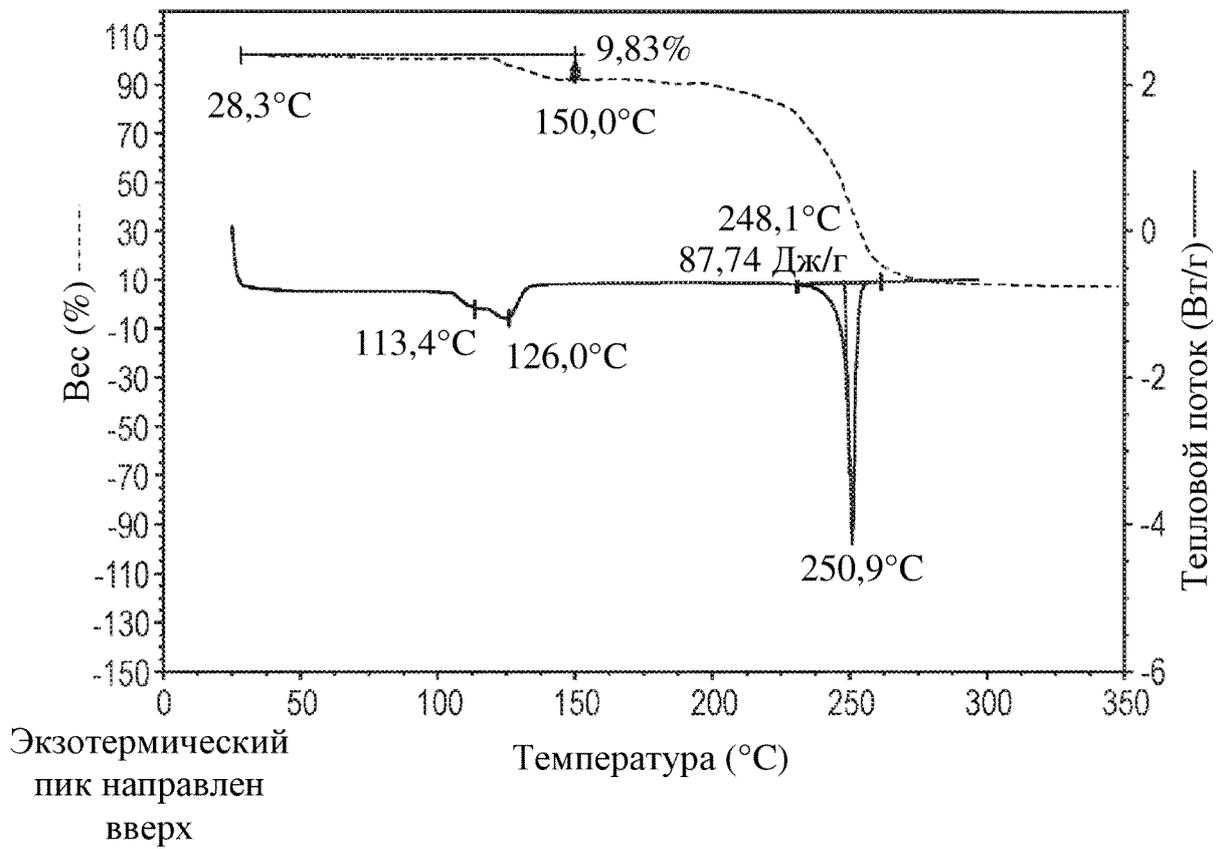


11/51

Фигура 3-5

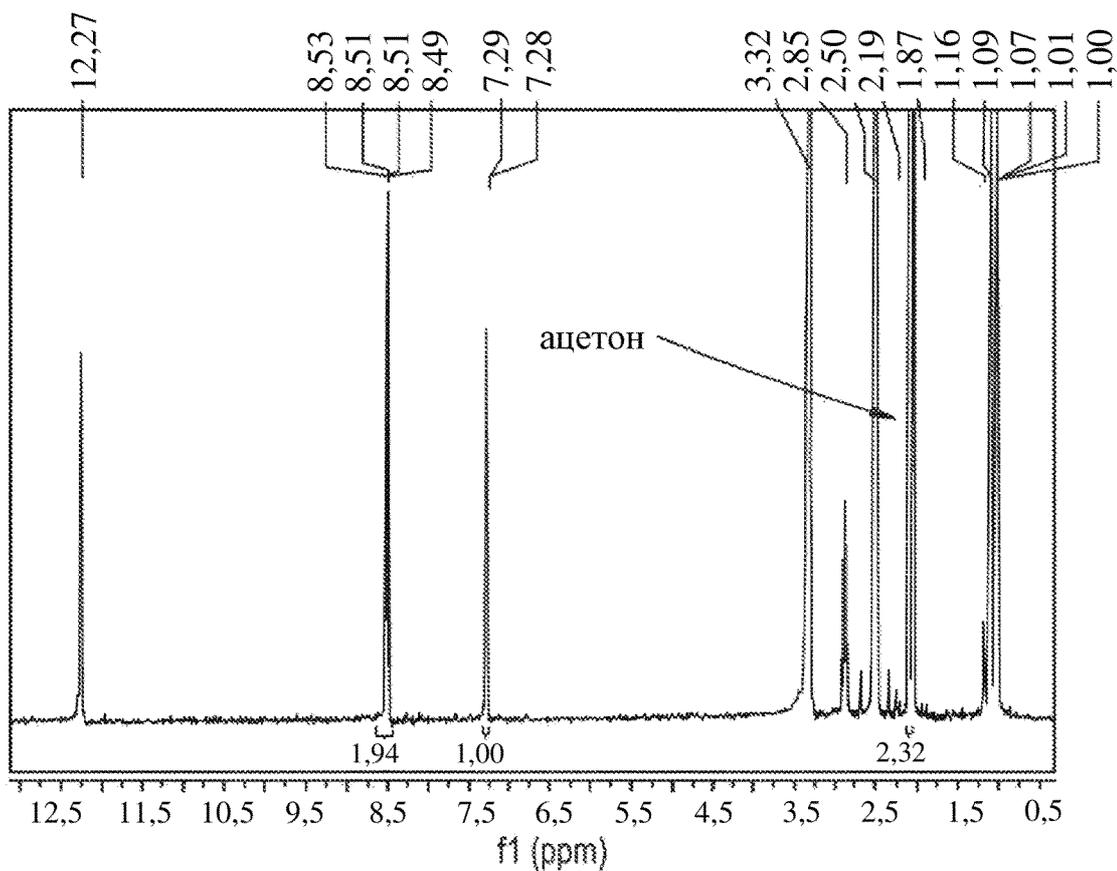


Фигура 3-6

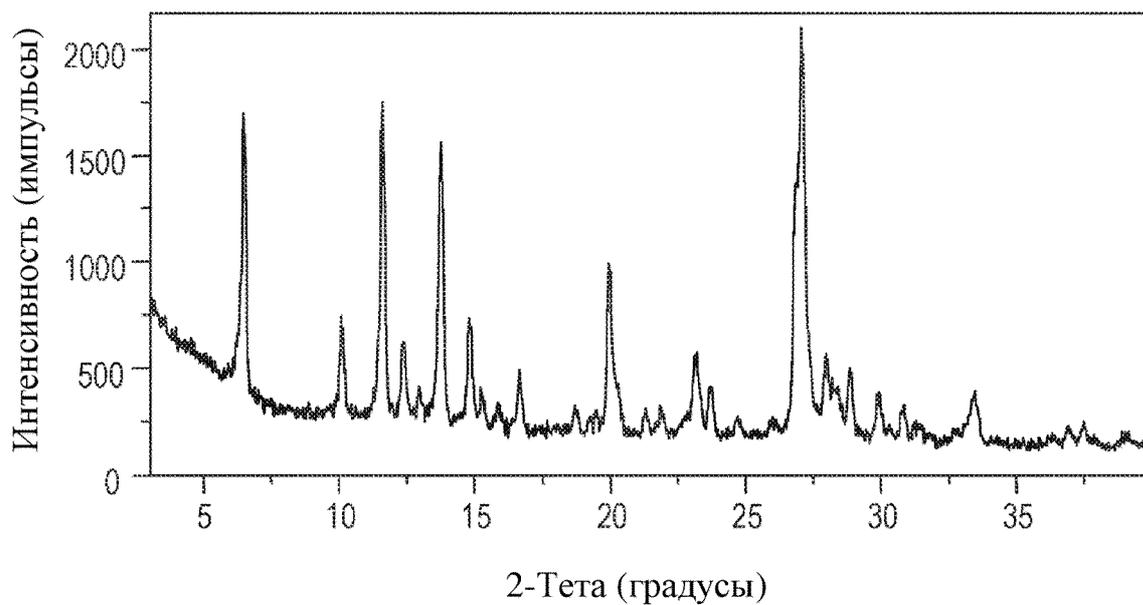


12/51

Фигура 3-7

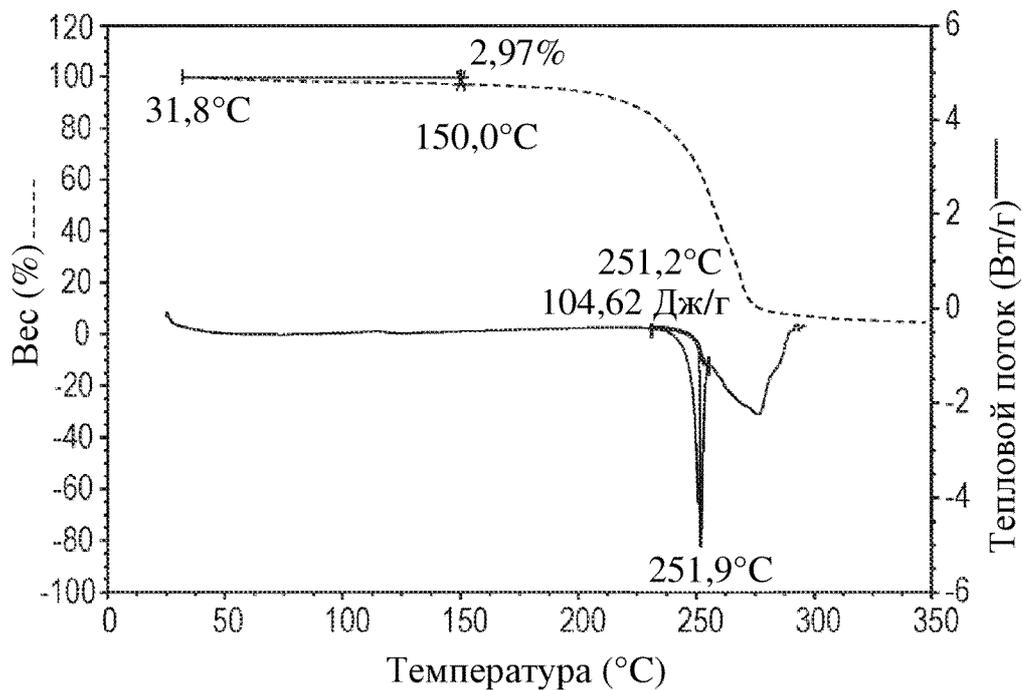


Фигура 3-8

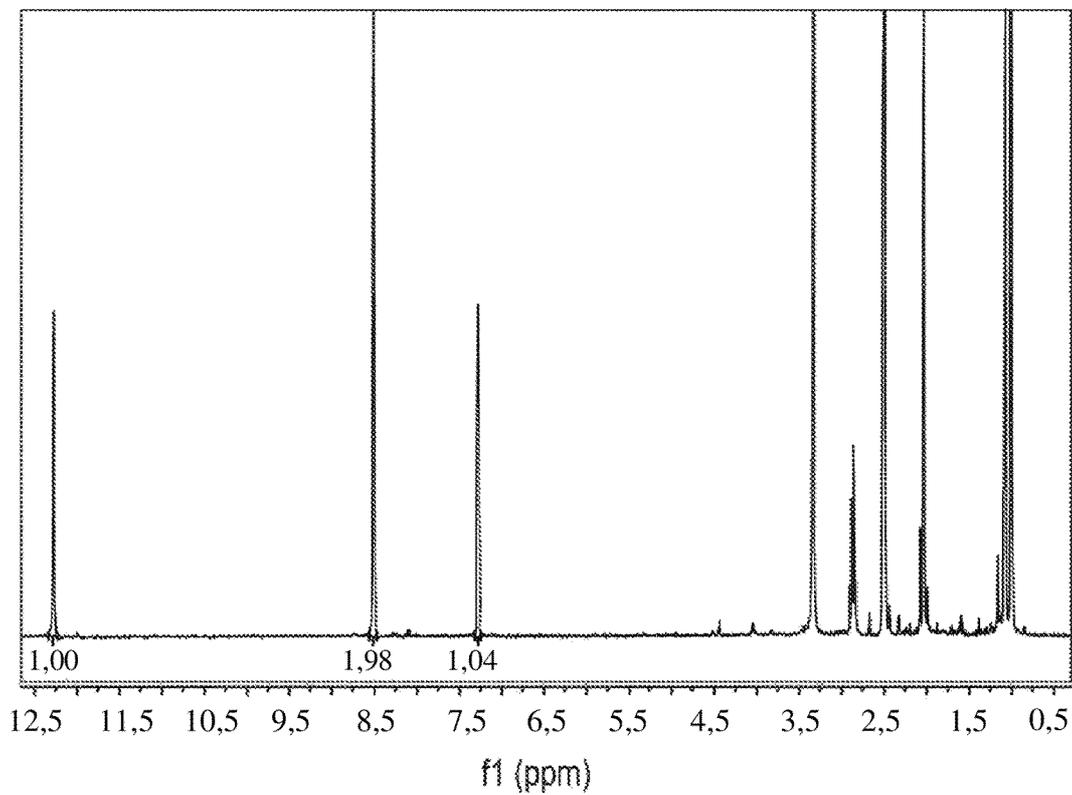


13/51

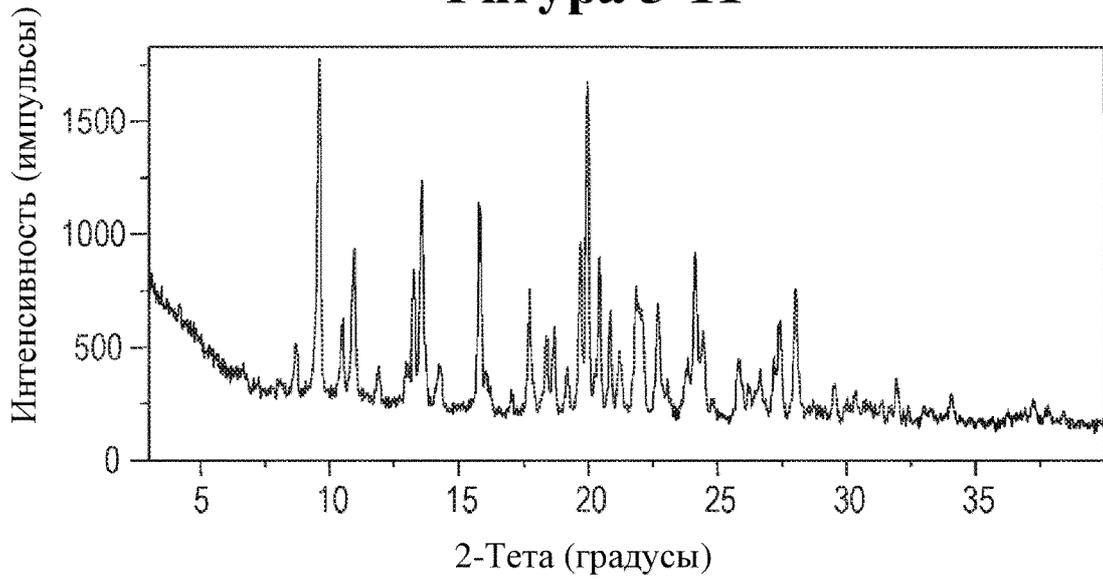
Фигура 3-9



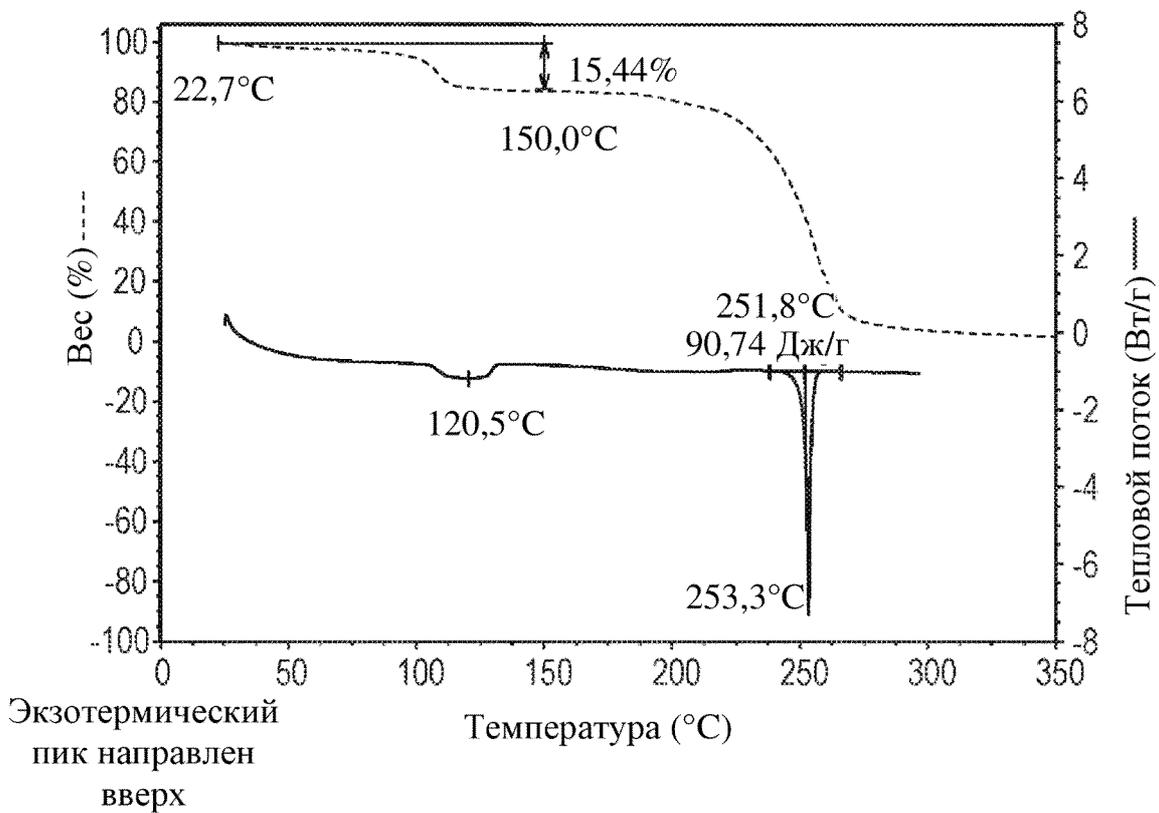
Фигура 3-10



Фигура 3-11

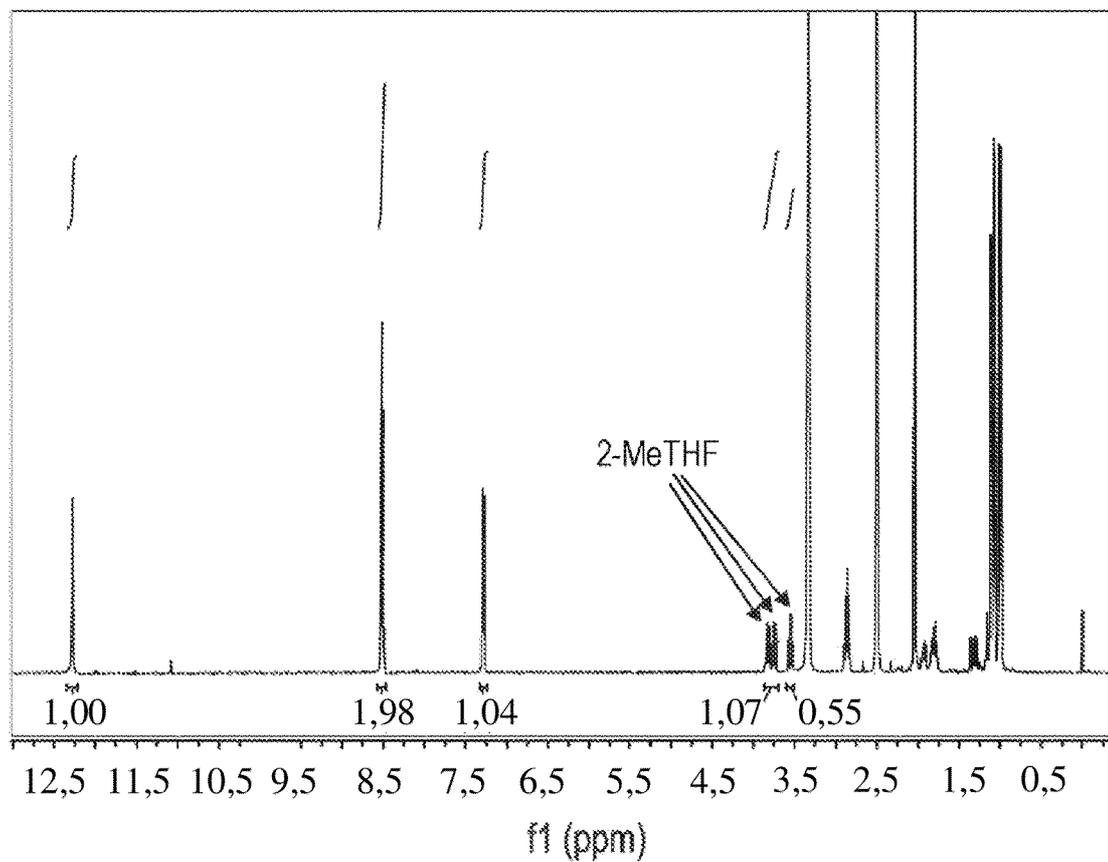


Фигура 3-12

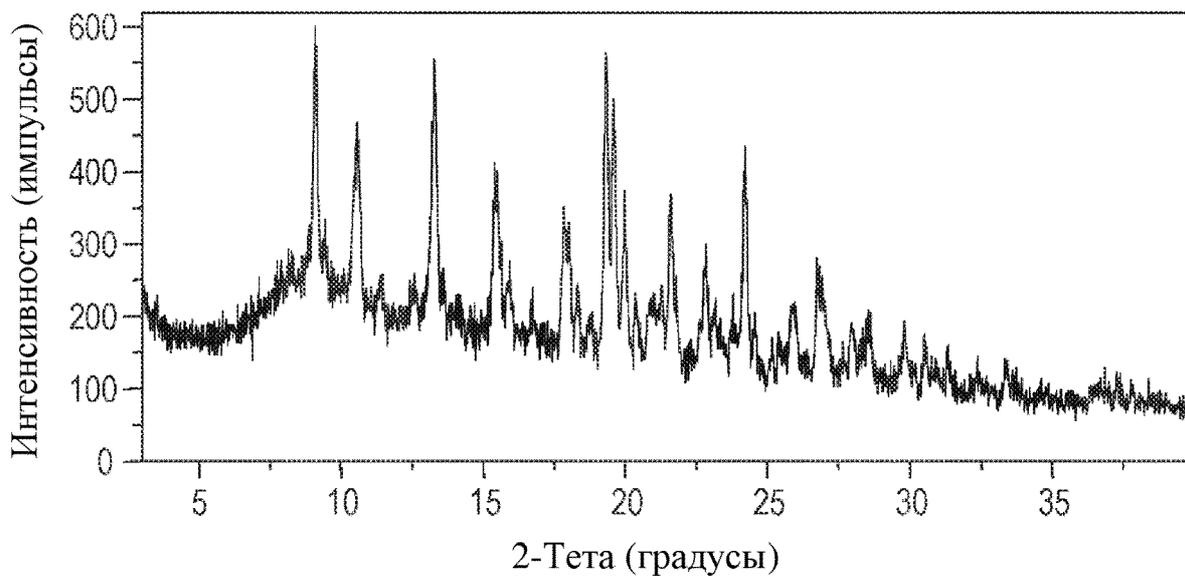


15/51

Фигура 3-13

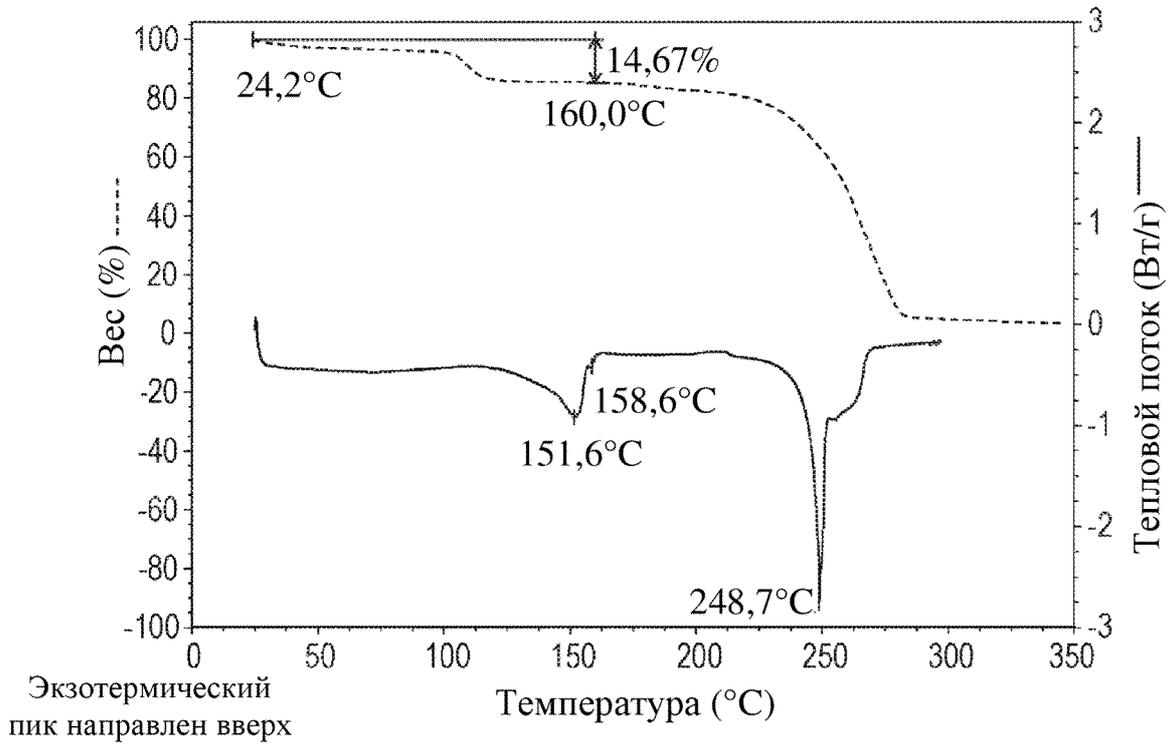


Фигура 3-14

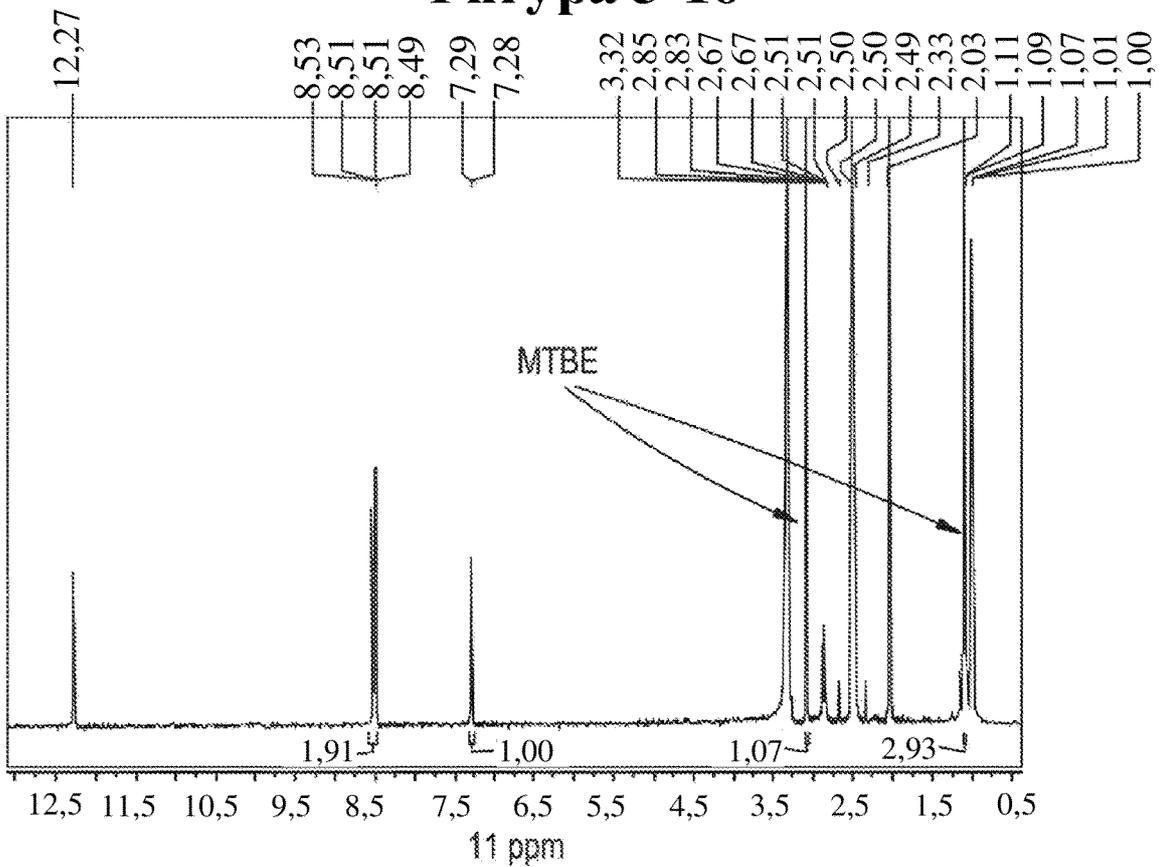


16/51

Фигура 3-15

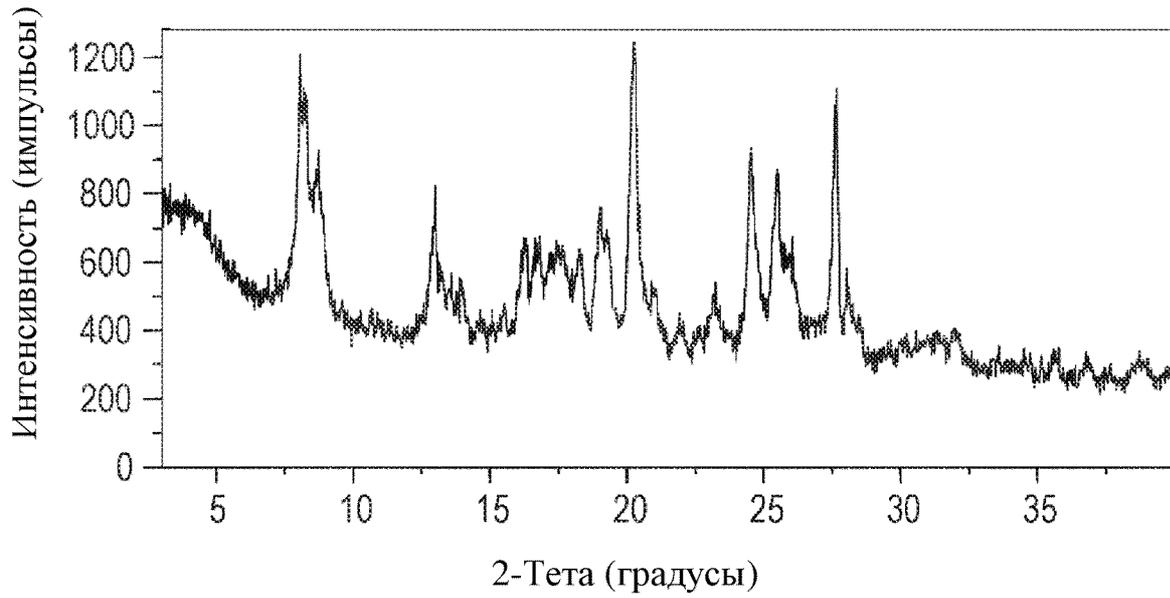


Фигура 3-16

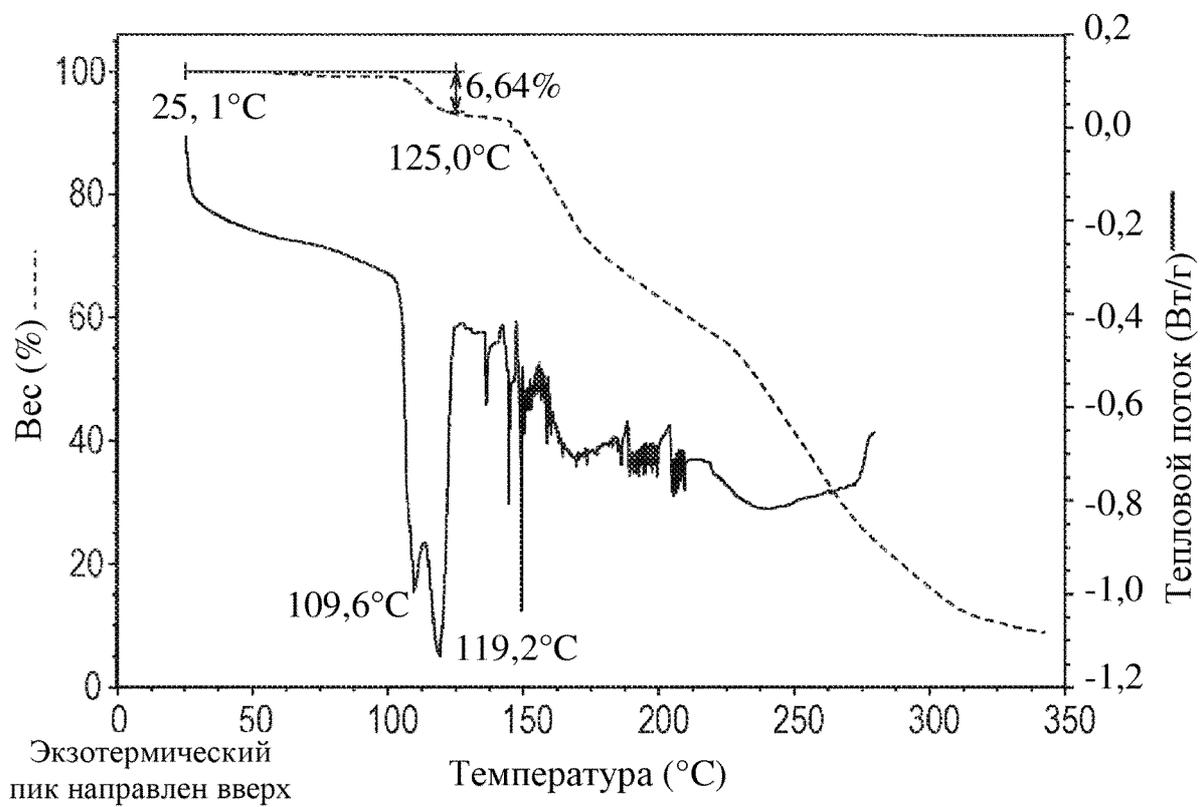


17/51

Фигура 3-17

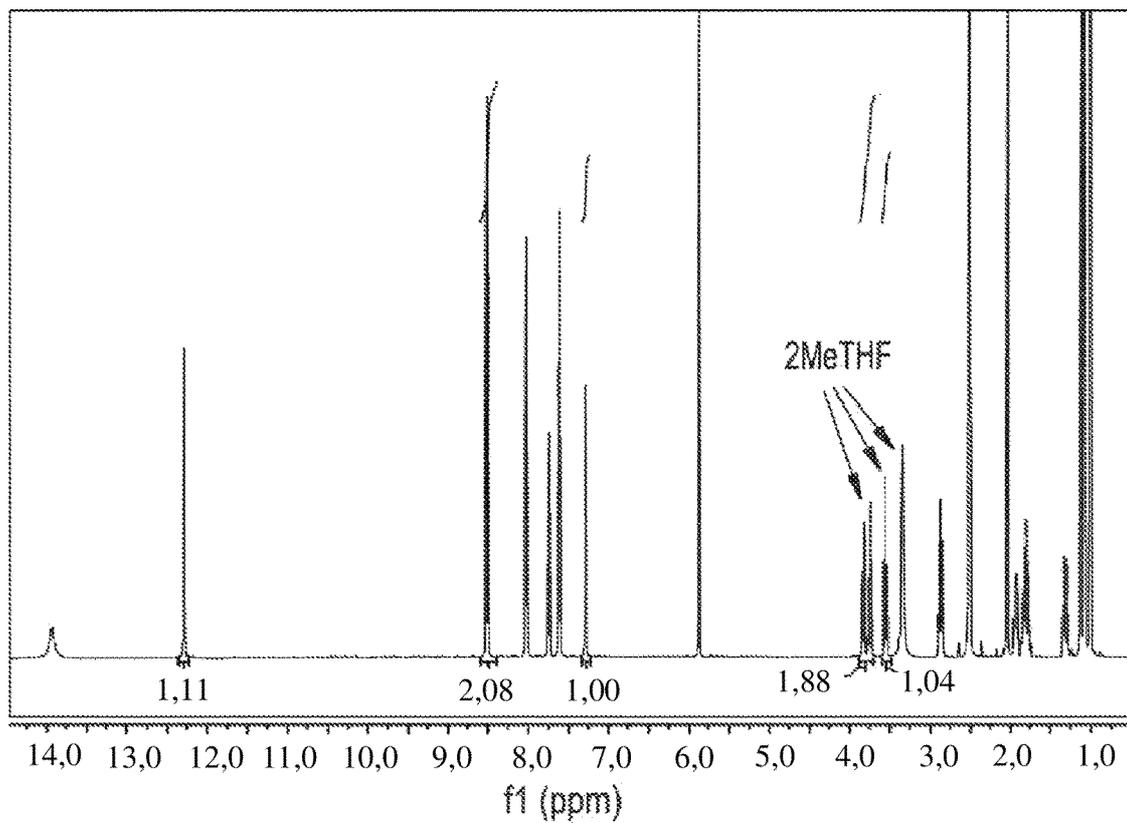


Фигура 3-18

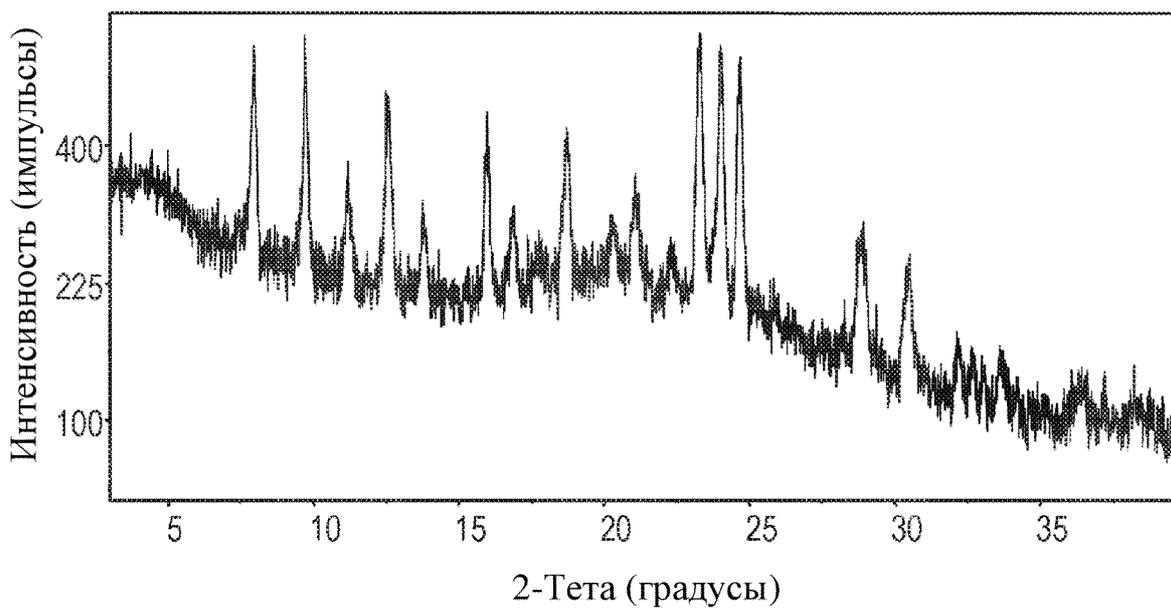


18/51

Фигура 3-19

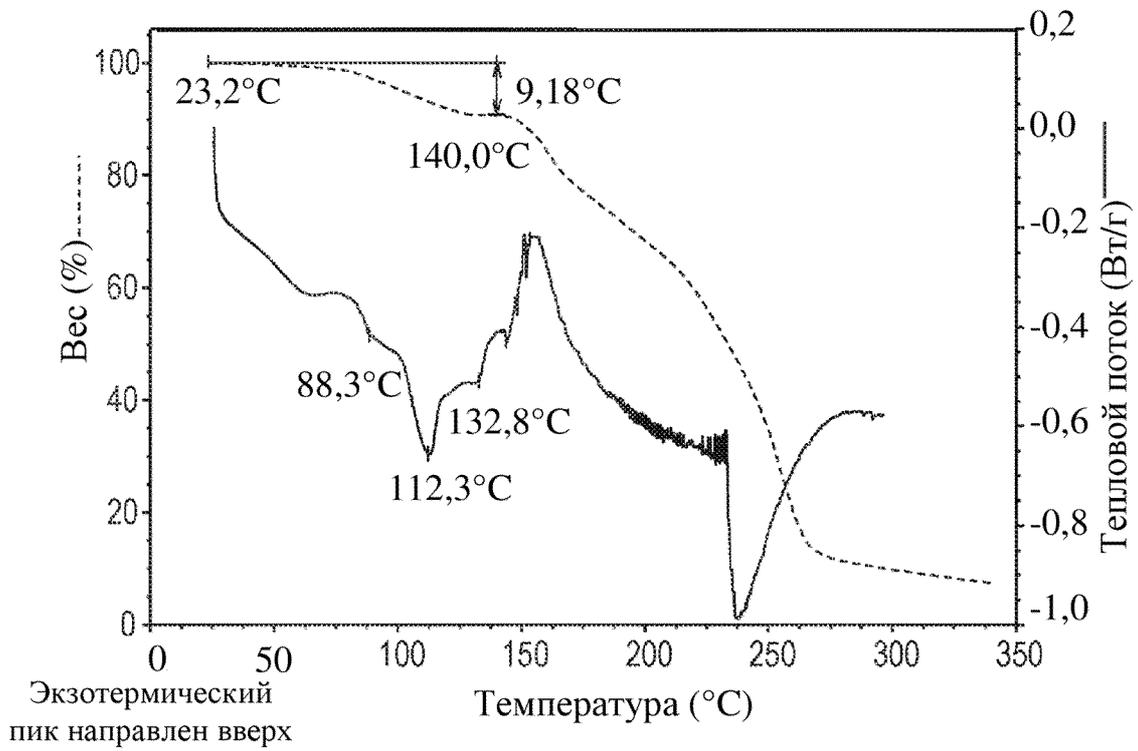


Фигура 3-20

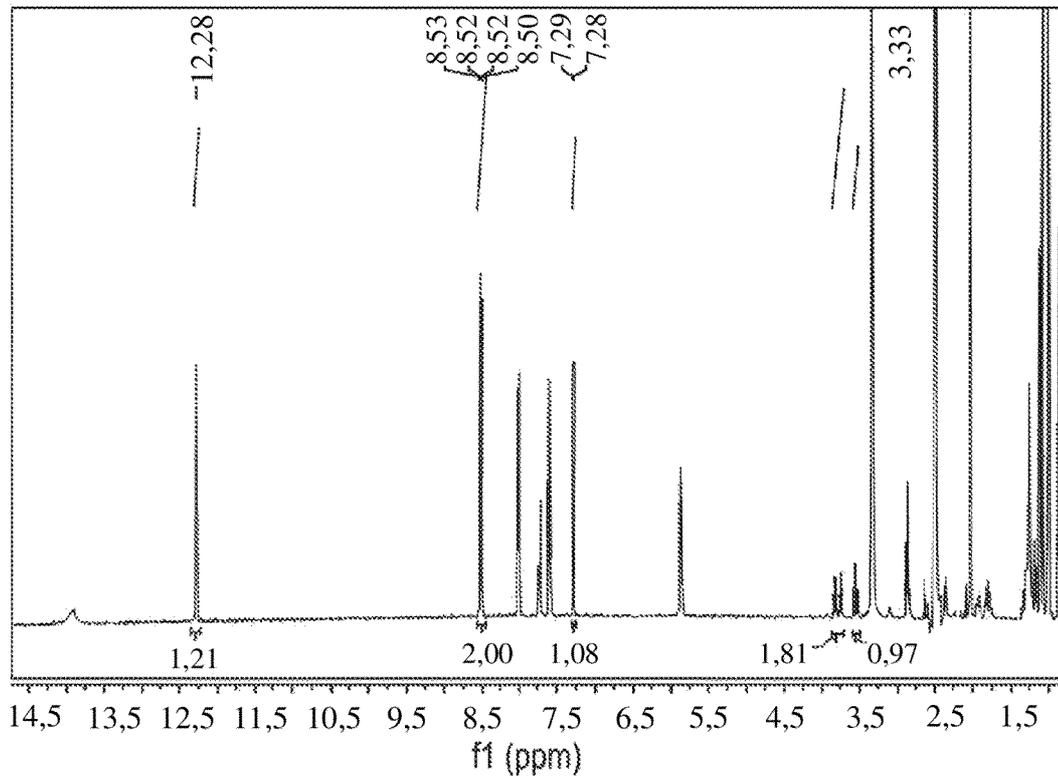


19/51

Фигура 3-21

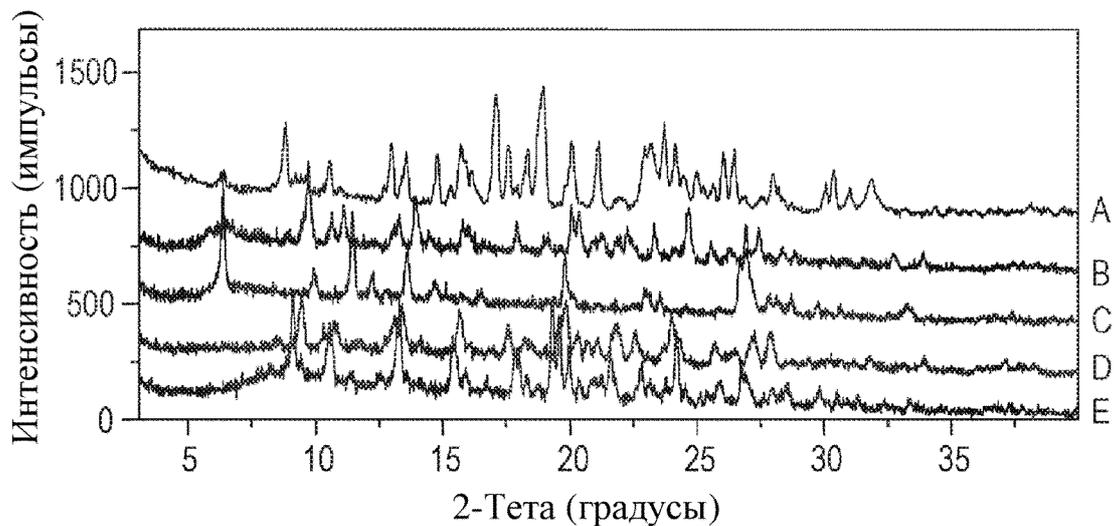


Фигура 3-22



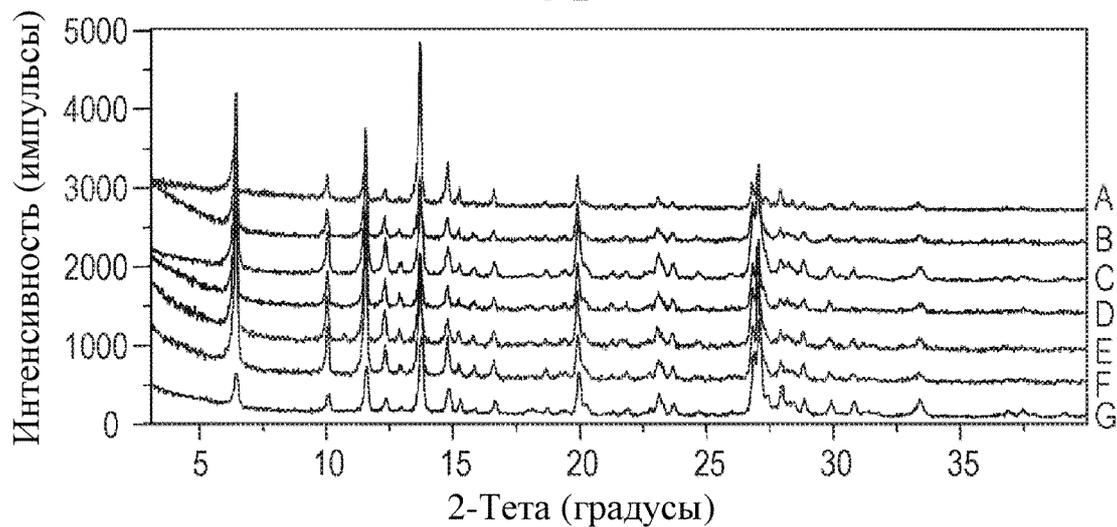
20/51

Фигура 3-23



- A = рацемат диона типа А
- B = рацемат диона типа В
- C = рацемат диона типа С
- D = рацемат диона типа D
- E = рацемат диона типа E

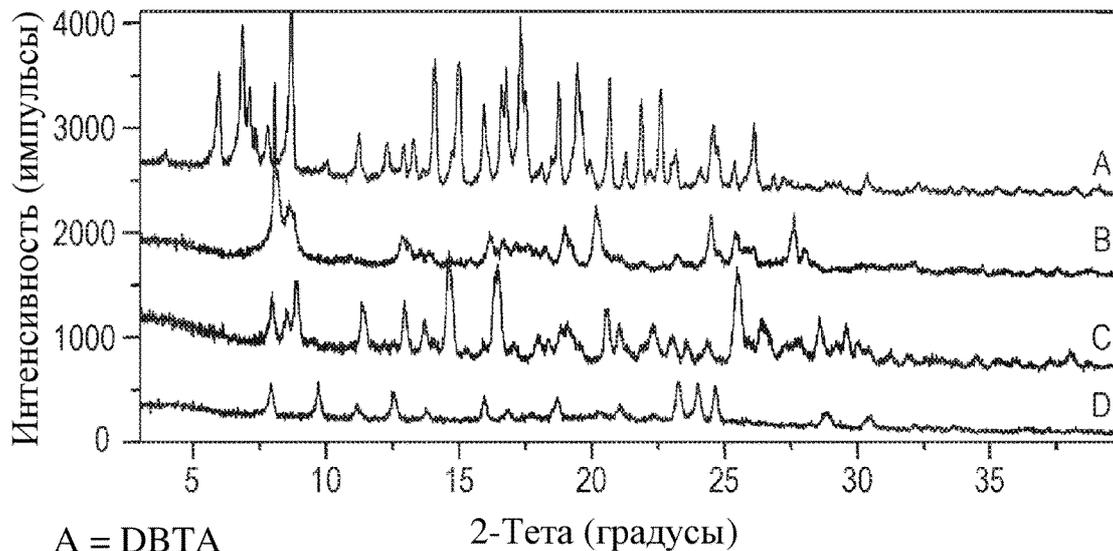
Фигура 3-24



- | | |
|--------------------------|----------|
| A = рацемат диона типа С | E = 50°C |
| B = 20°C | F = 60°C |
| C = 30°C | G = 65°C |
| D = 40°C | |

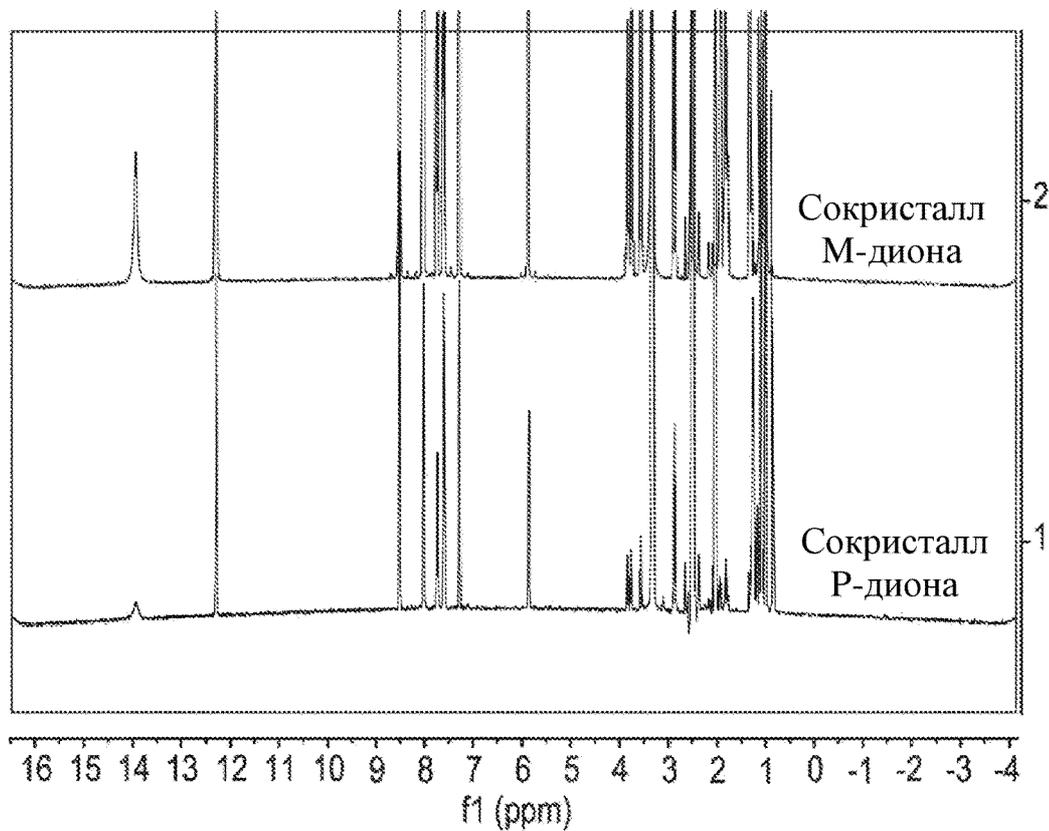
21/51

Фигура 3-25



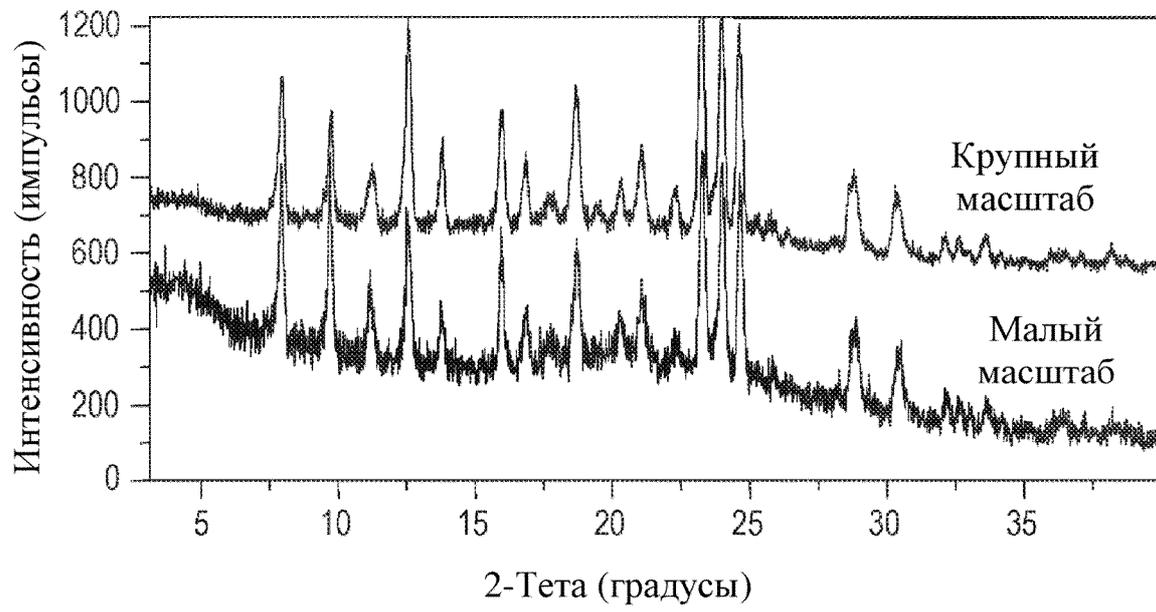
- A = DBTA
- B = сокристалл М-диона
- C = Р-дион
- D = сокристалл Р-диона

Фигура 3-26

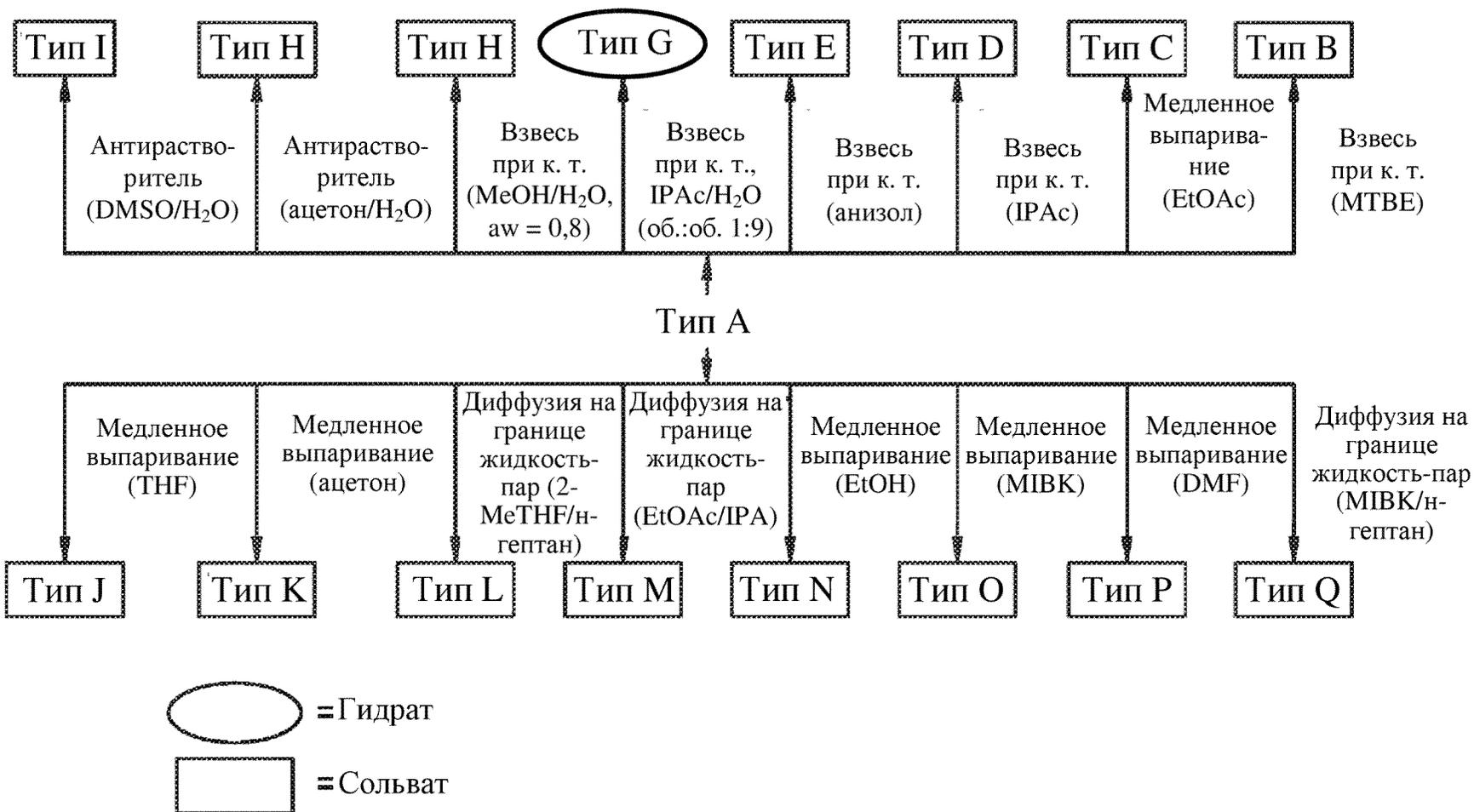


22/51

Фигура 3-27

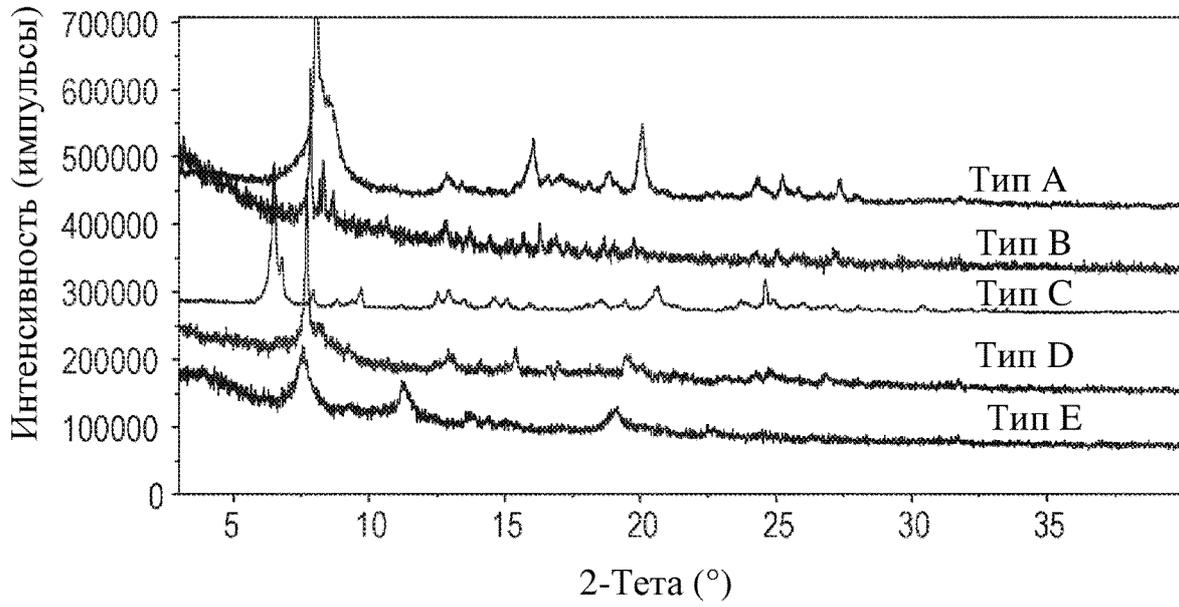


Фигура 4-1

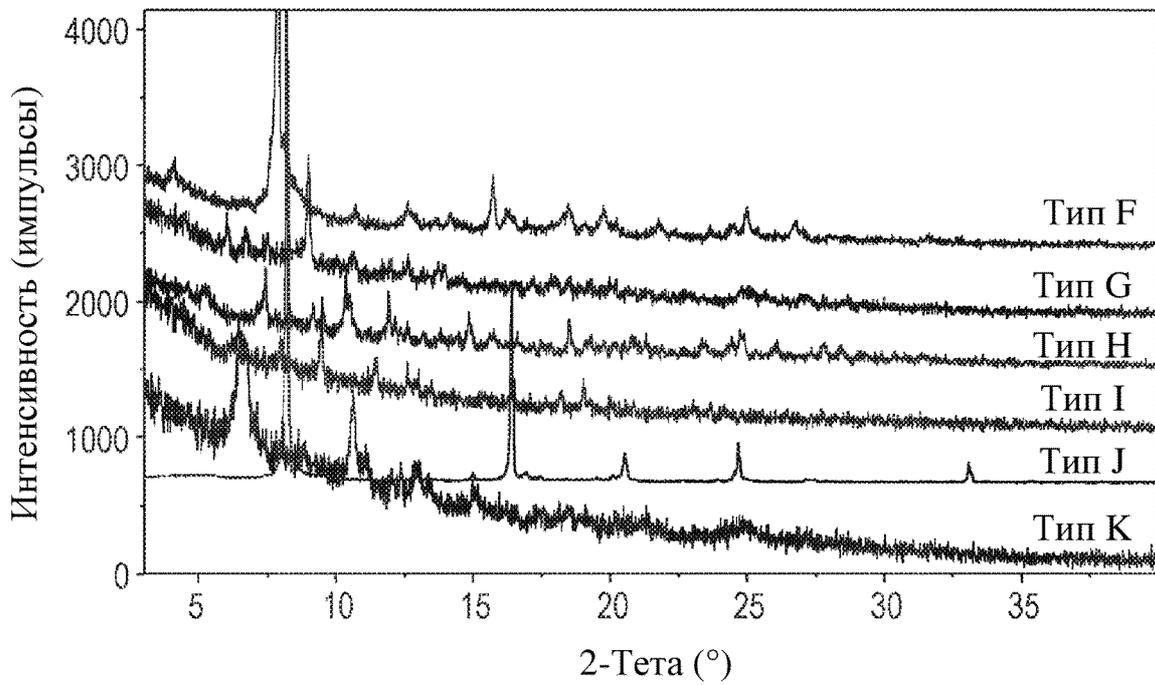


24/51

Фигура 5-1

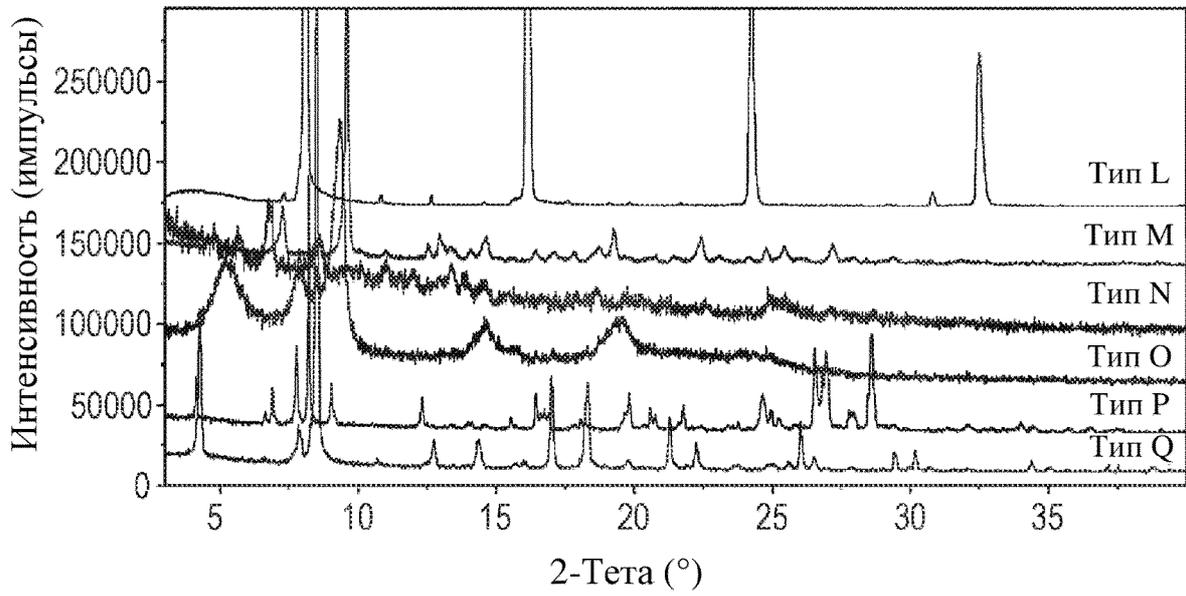


Фигура 5-2

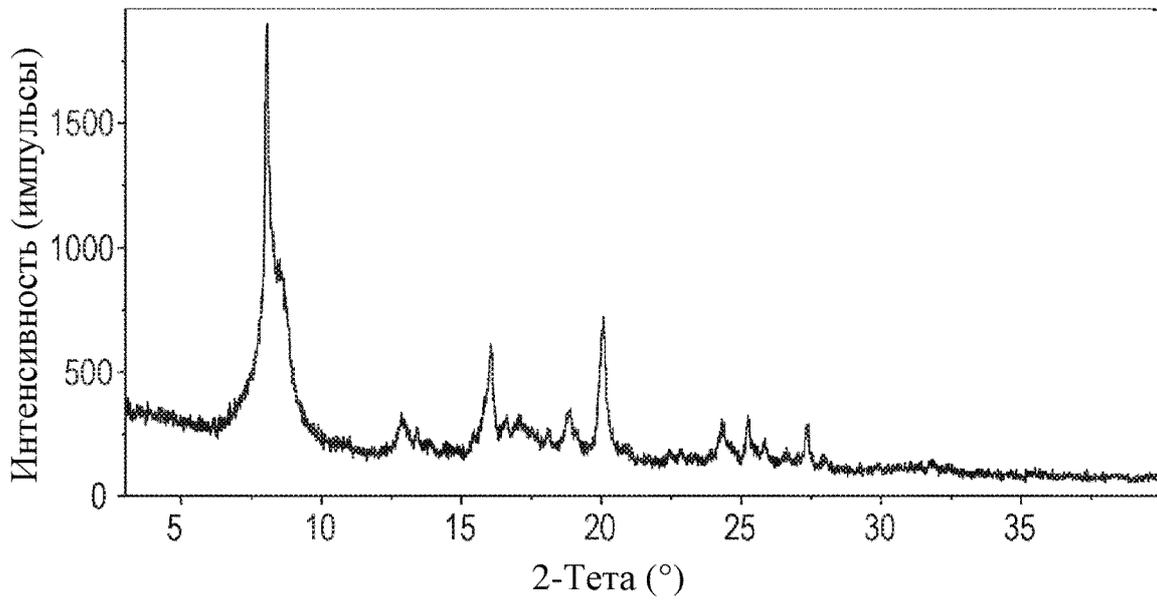


25/51

Фигура 5-3

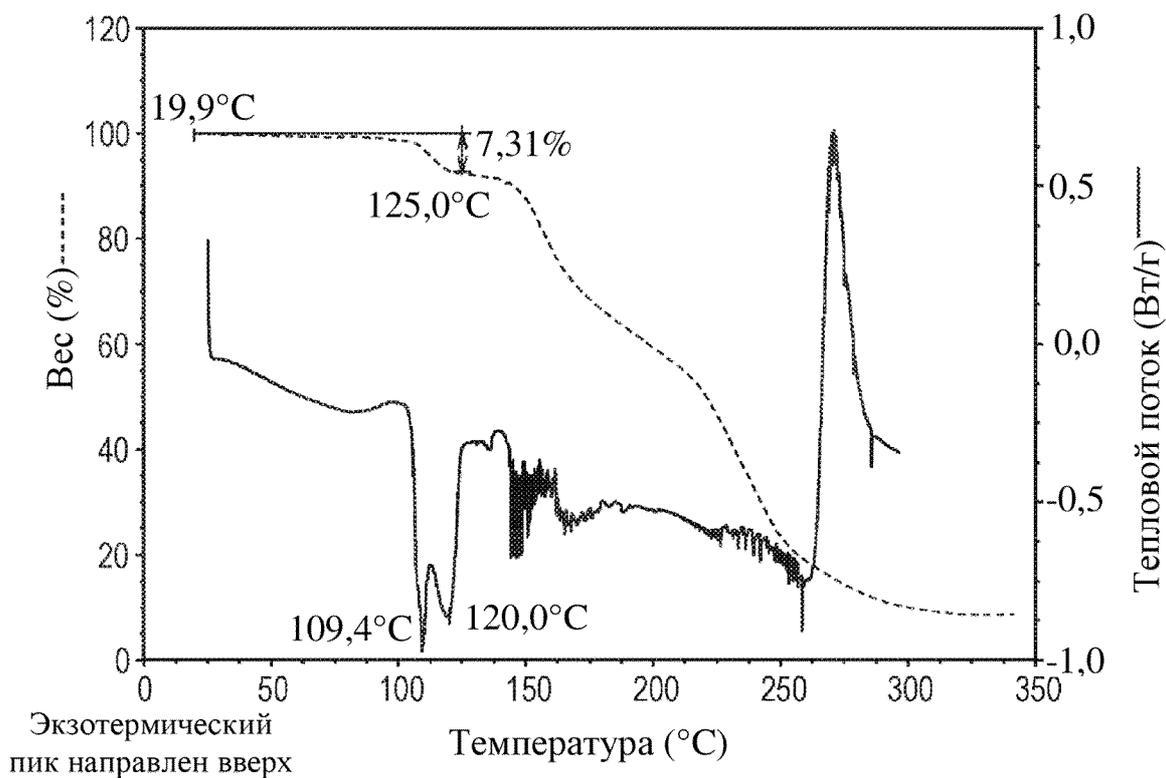


Фигура 5-4

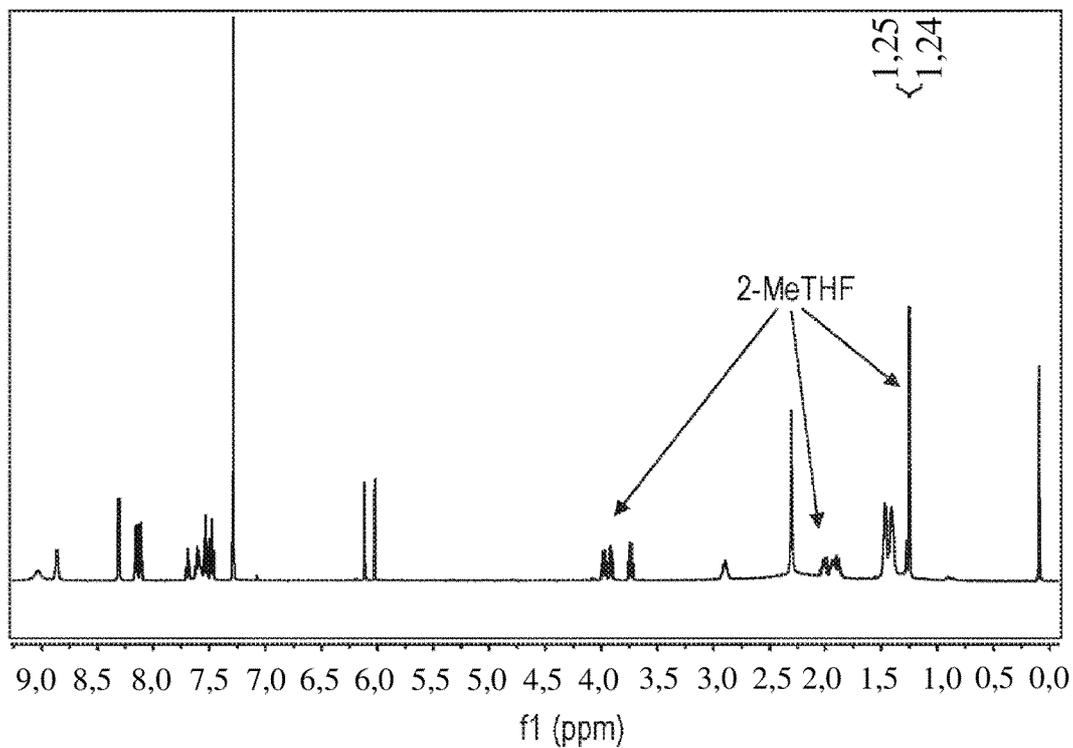


26/51

Фигура 5-5

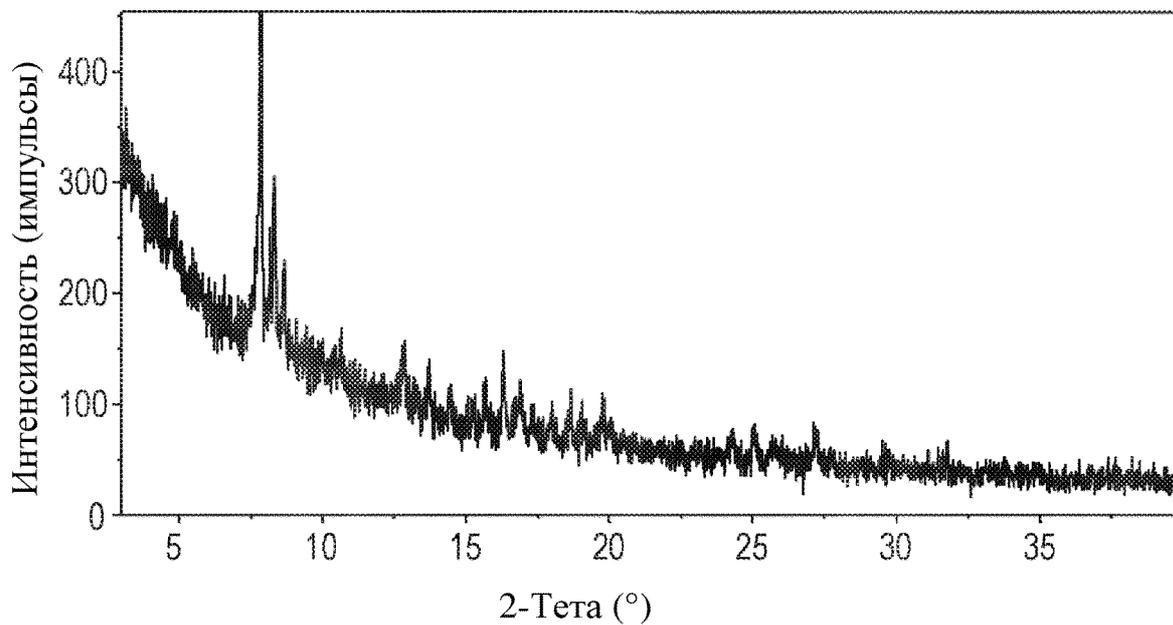


Фигура 5-6

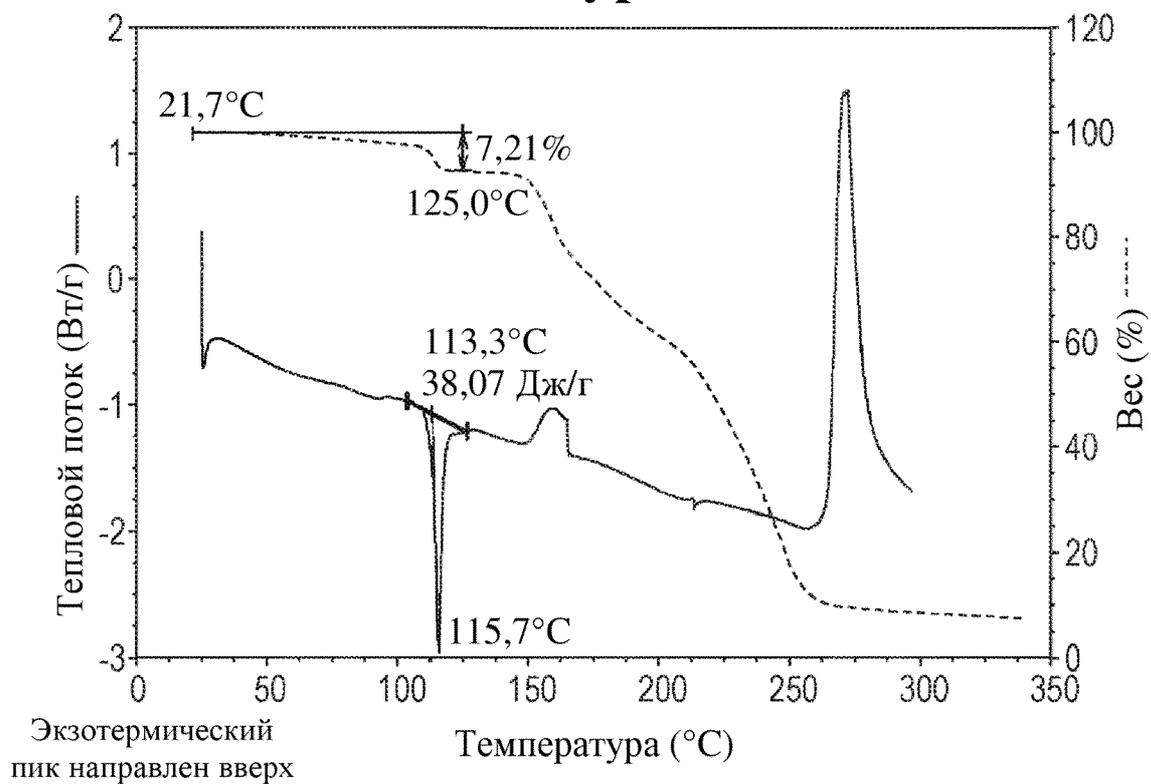


27/51

Фигура 5-7

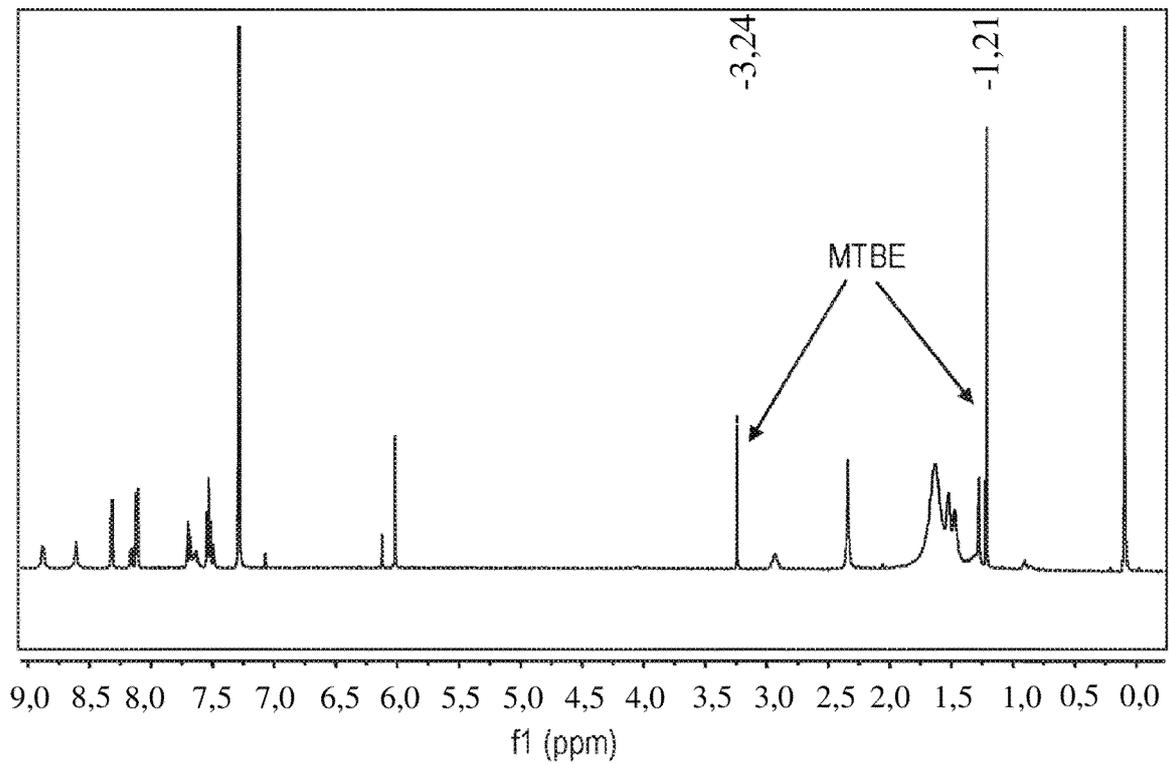


Фигура 5-8

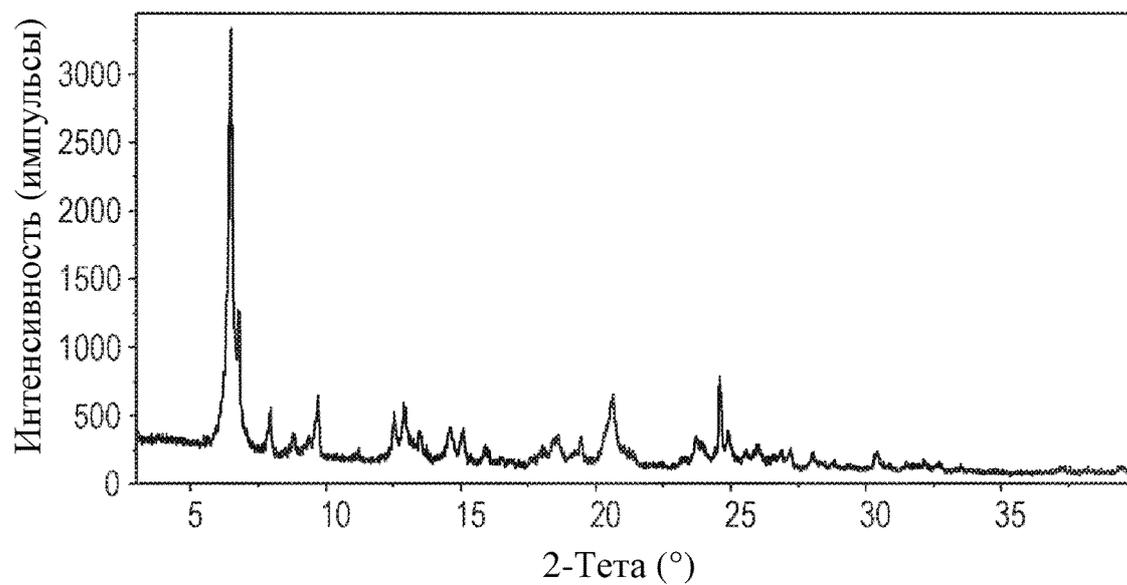


28/51

Фигура 5-9

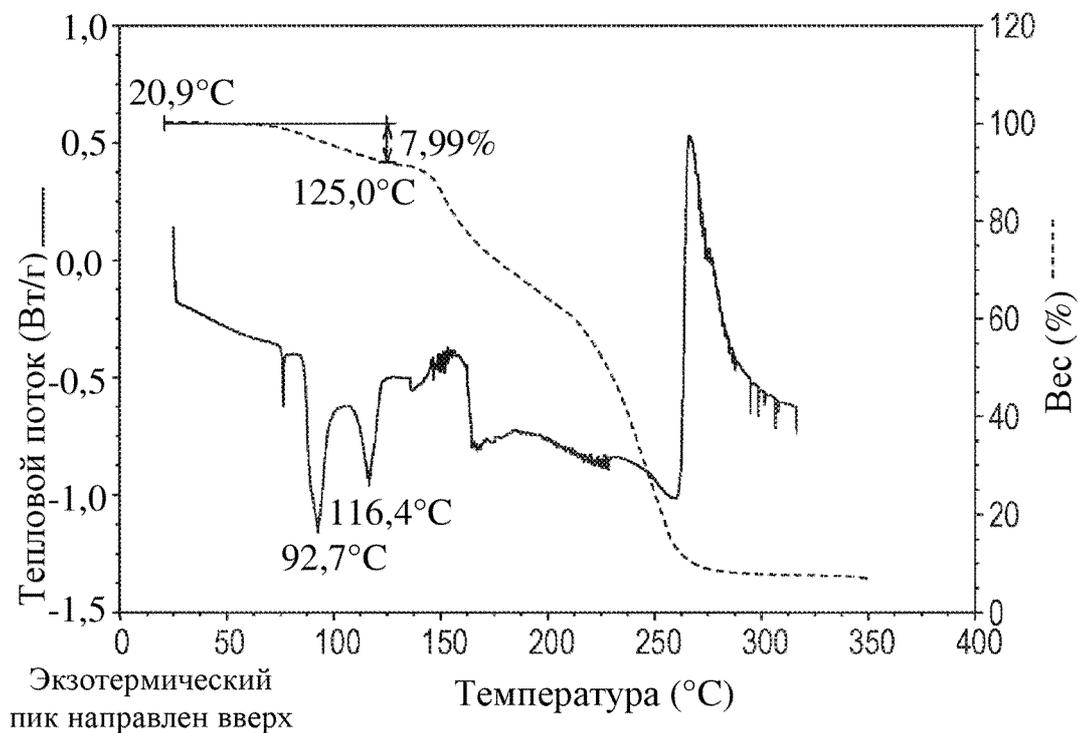


Фигура 5-10

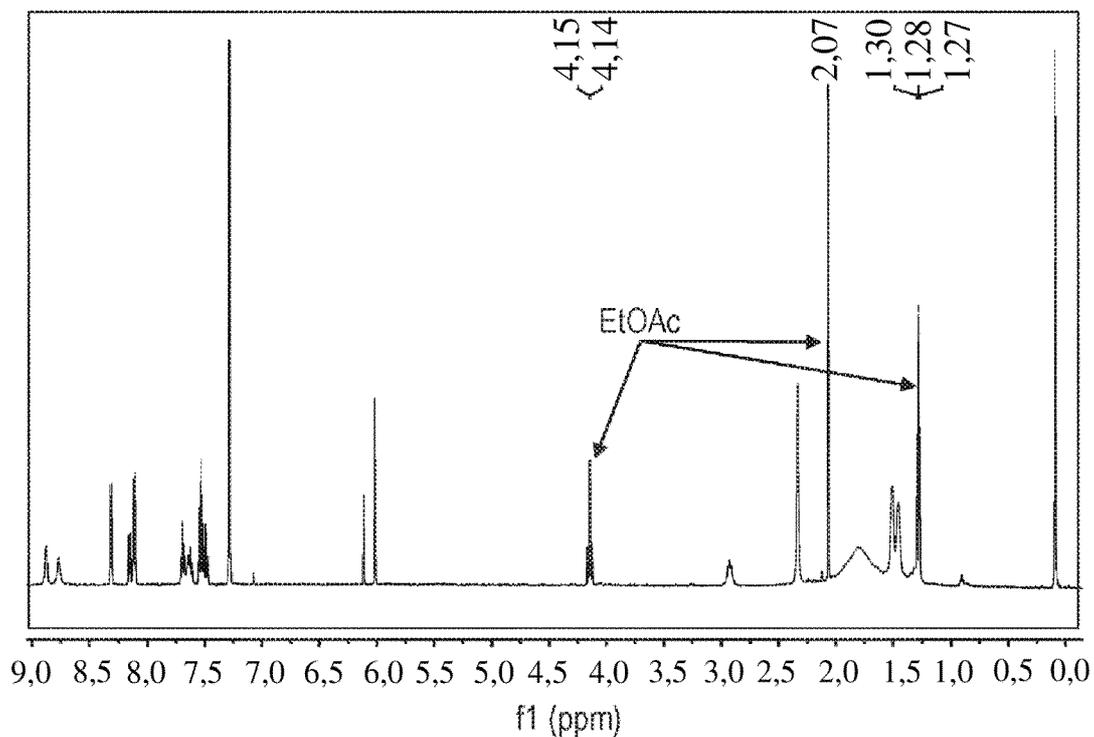


29/51

Фигура 5-11

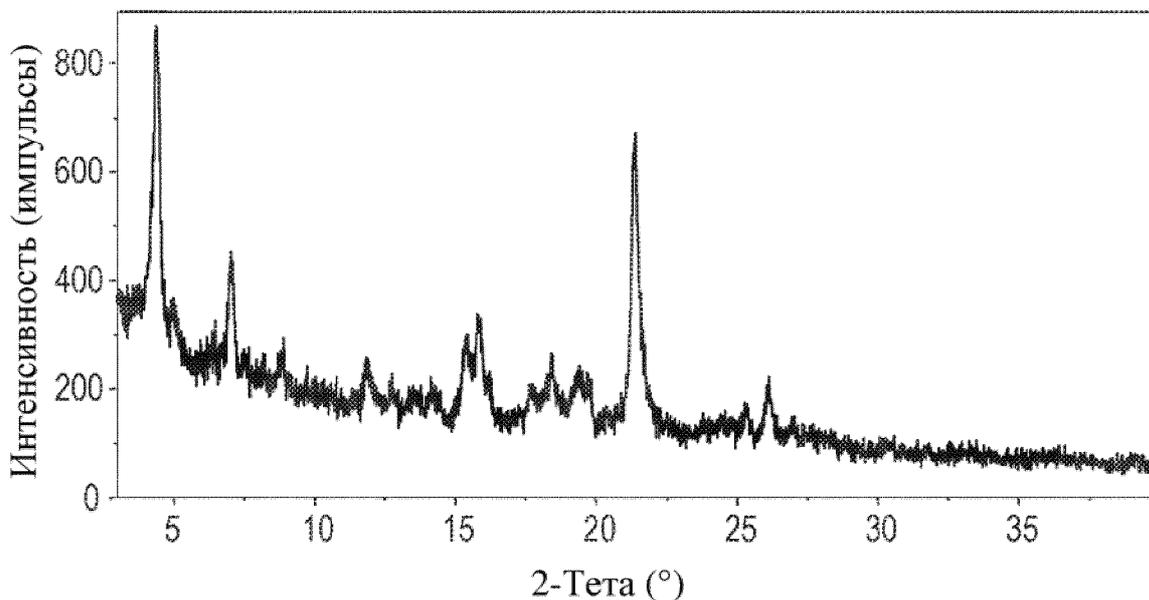


Фигура 5-12

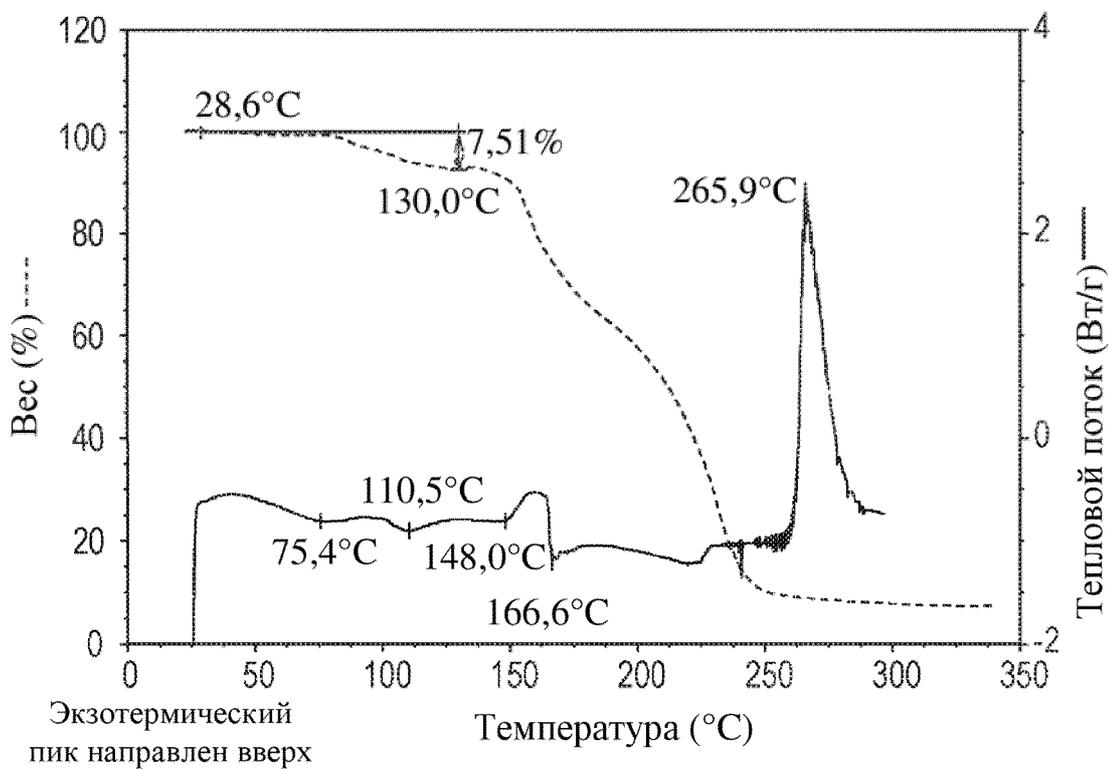


30/51

Фигура 5-13

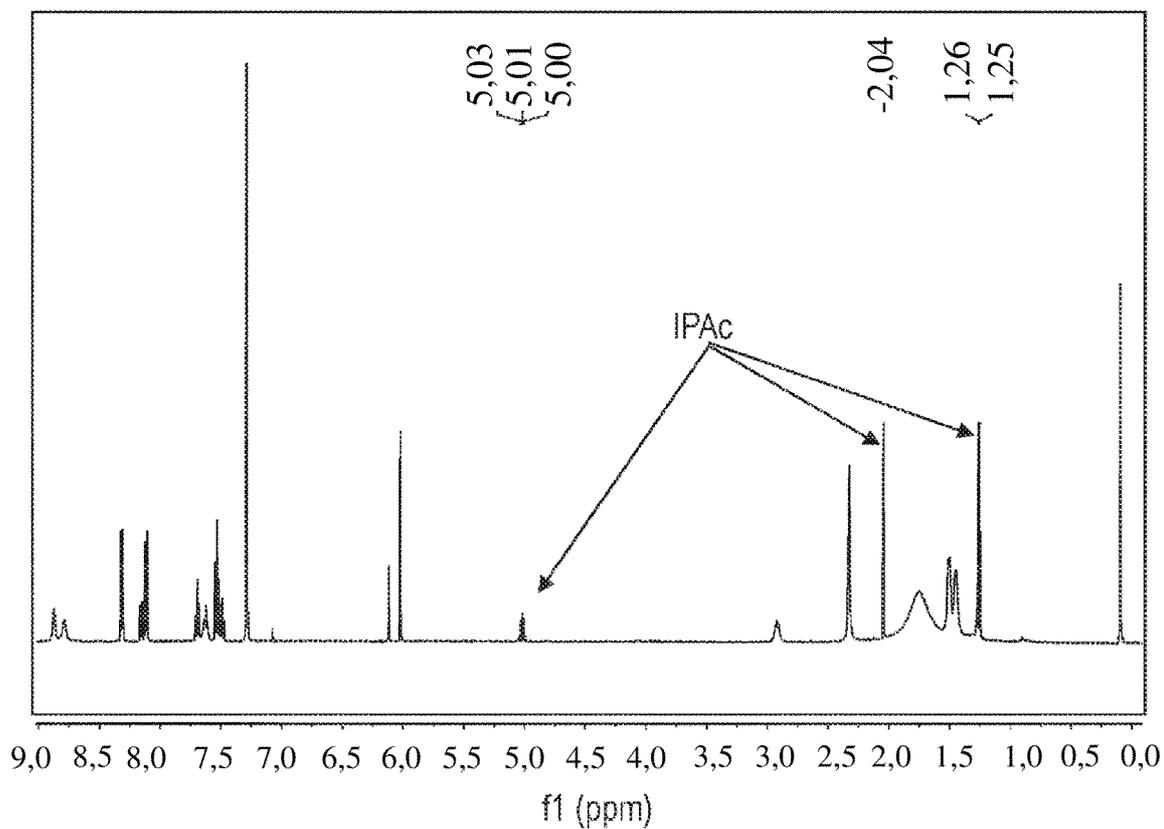


Фигура 5-14

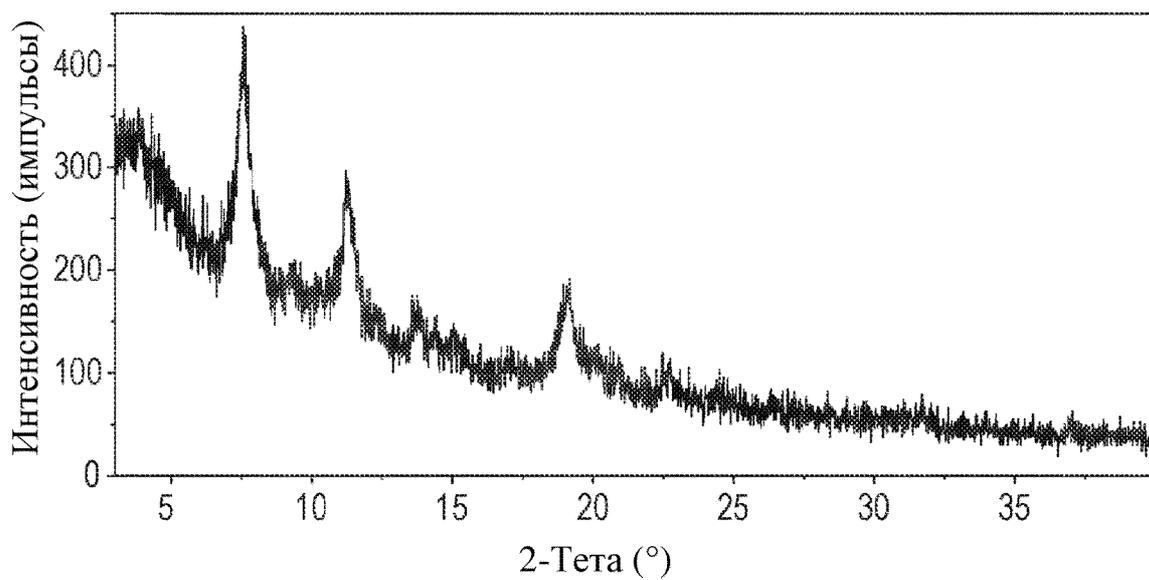


31/51

Фигура 5-15

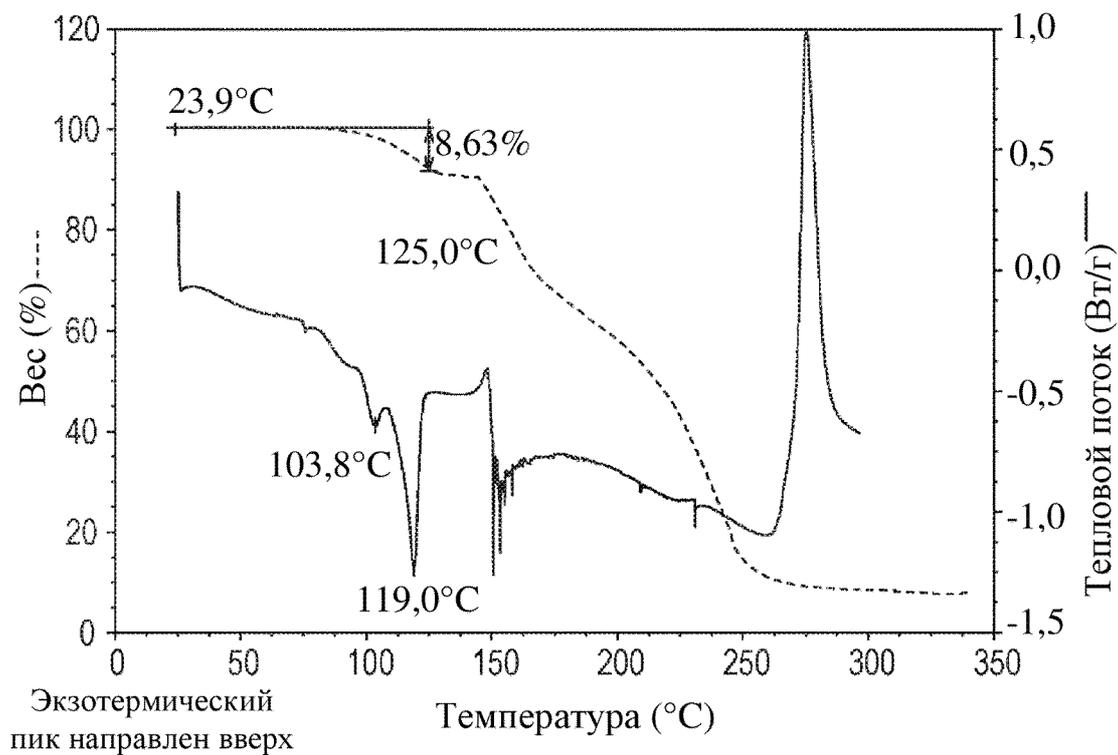


Фигура 5-16

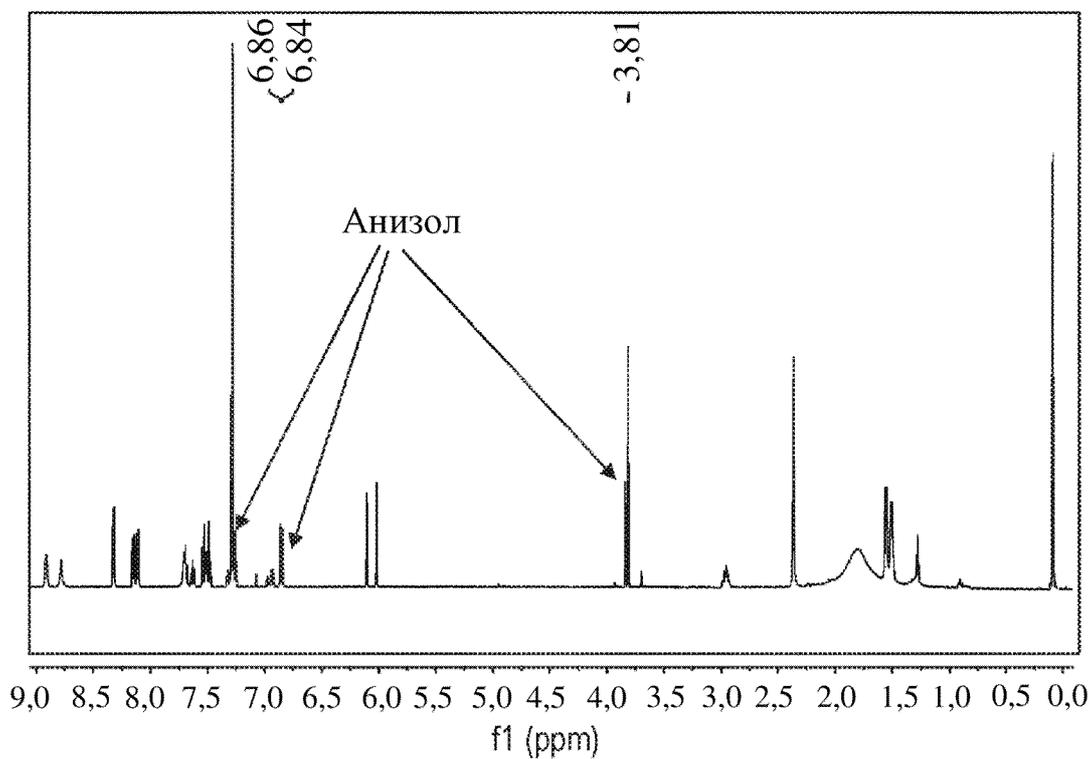


32/51

Фигура 5-17

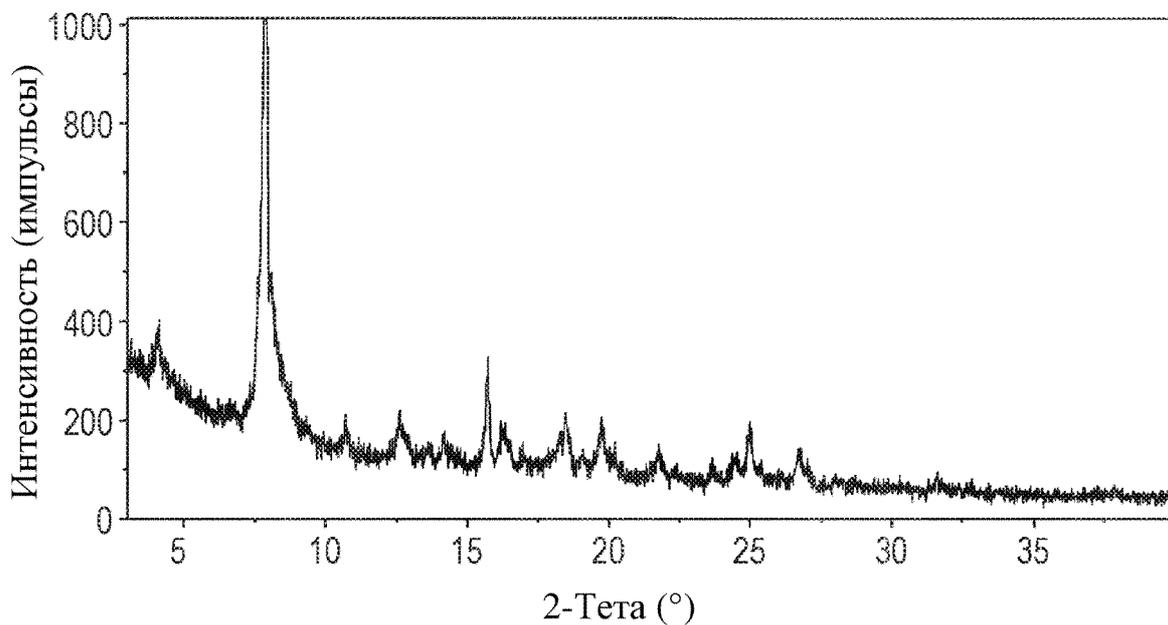


Фигура 5-18

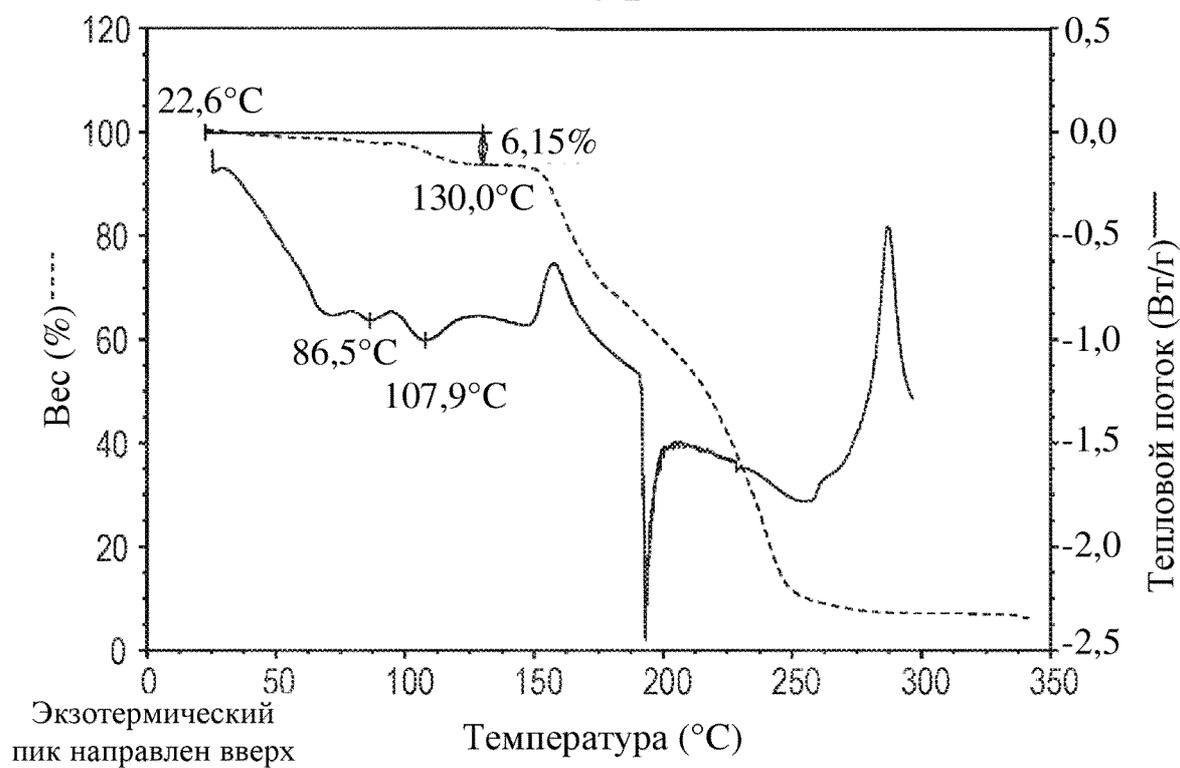


33/51

Фигура 5-19

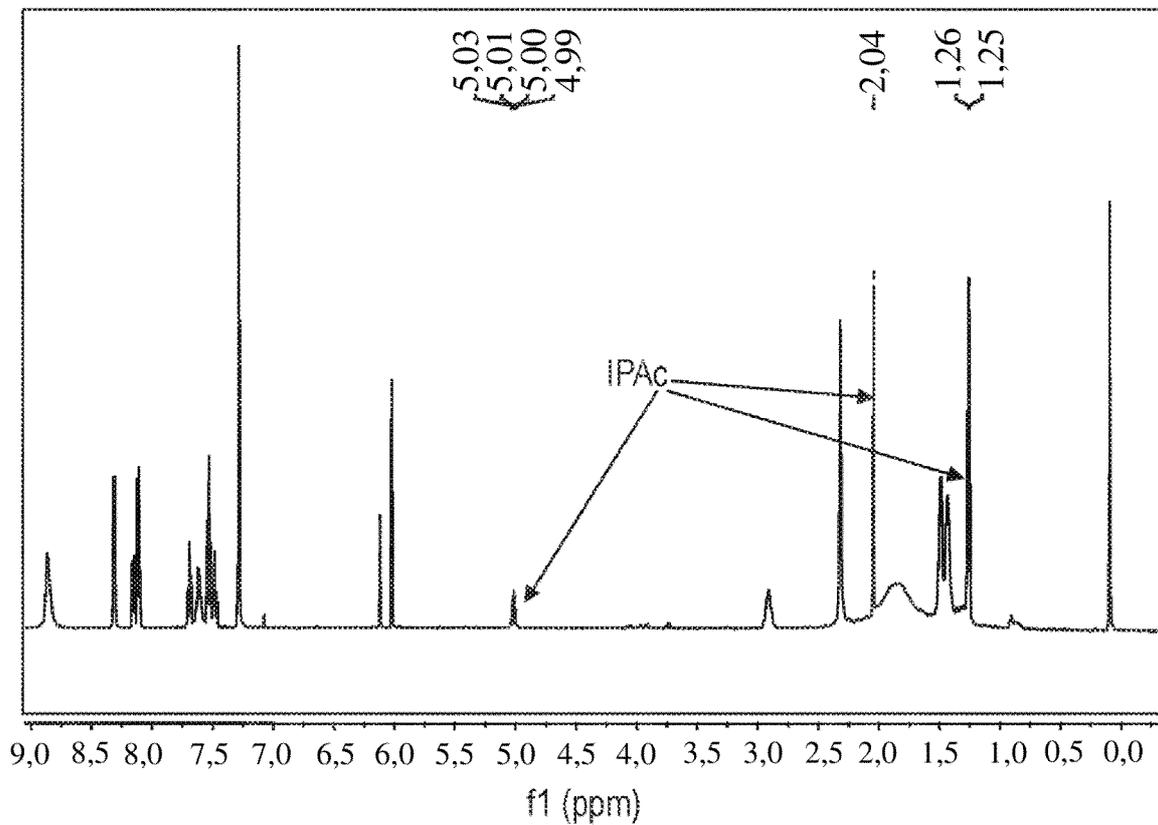


Фигура 5-20

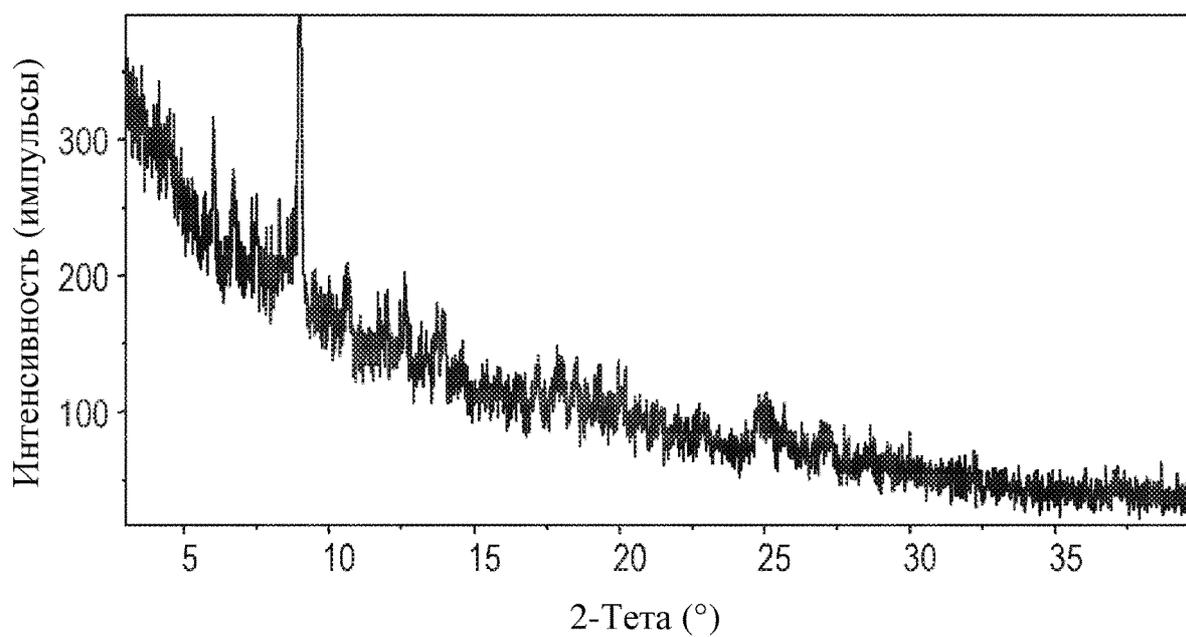


34/51

Фигура 5-21

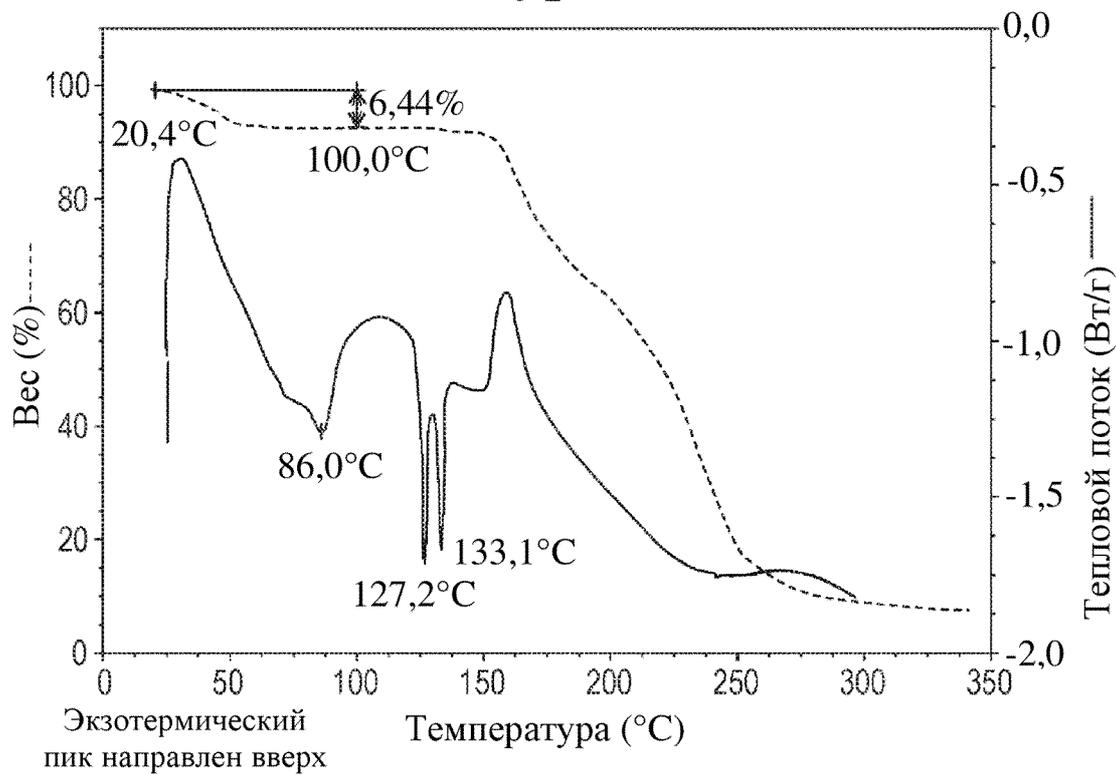


Фигура 5-22

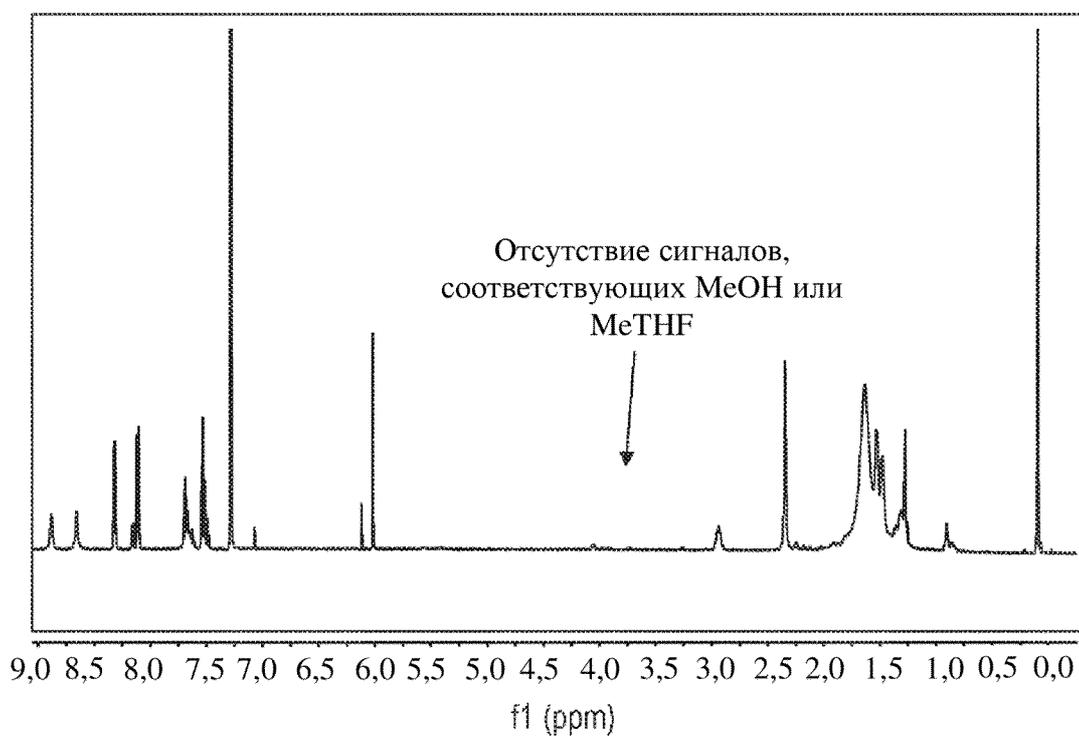


35/51

Фигура 5-23

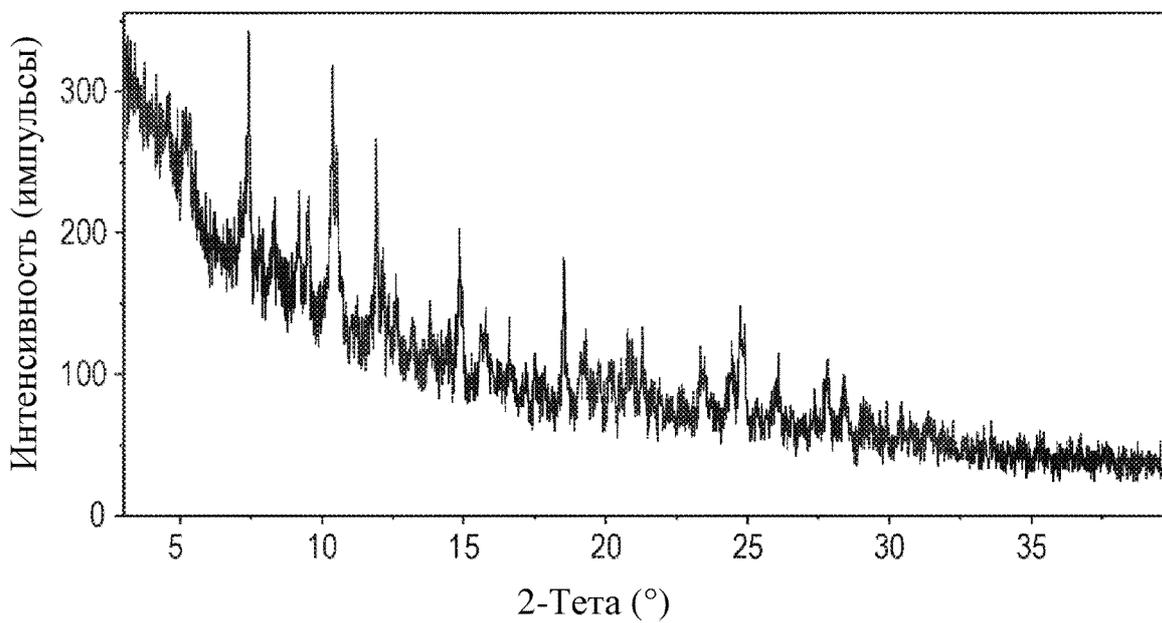


Фигура 5-24

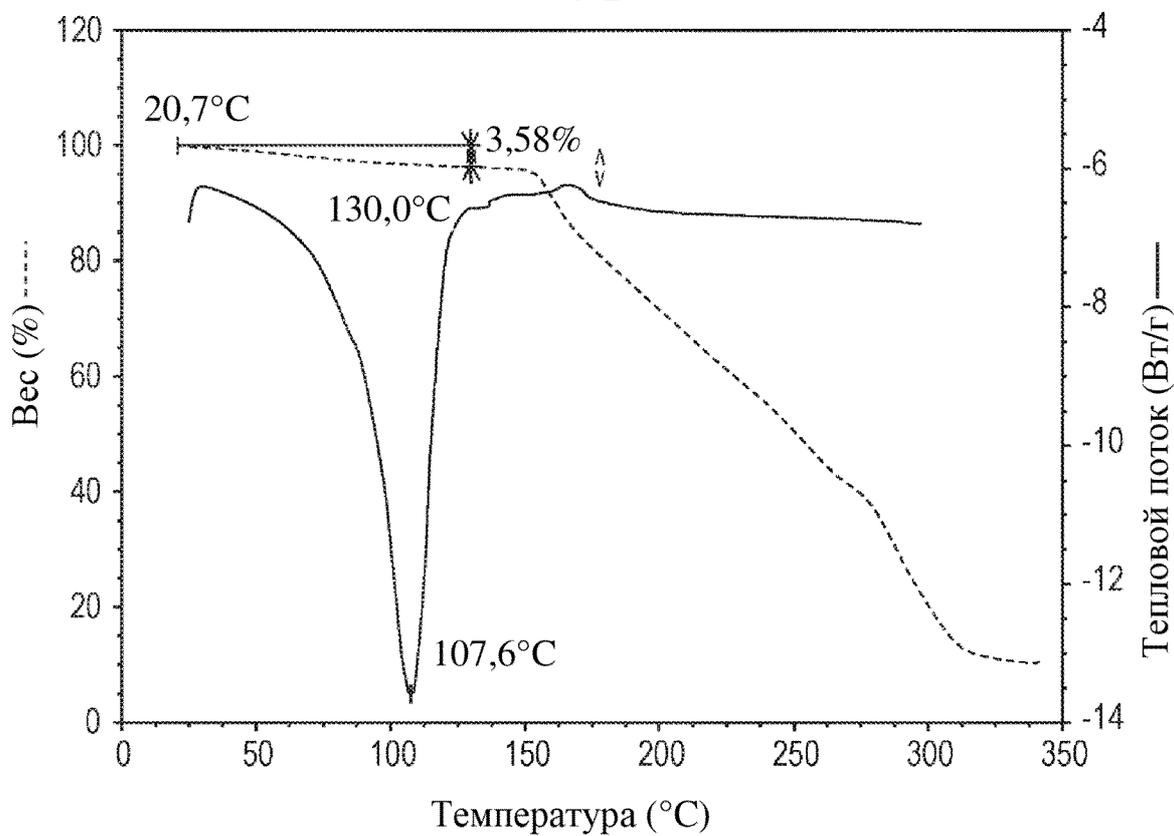


36/51

Фигура 5-25

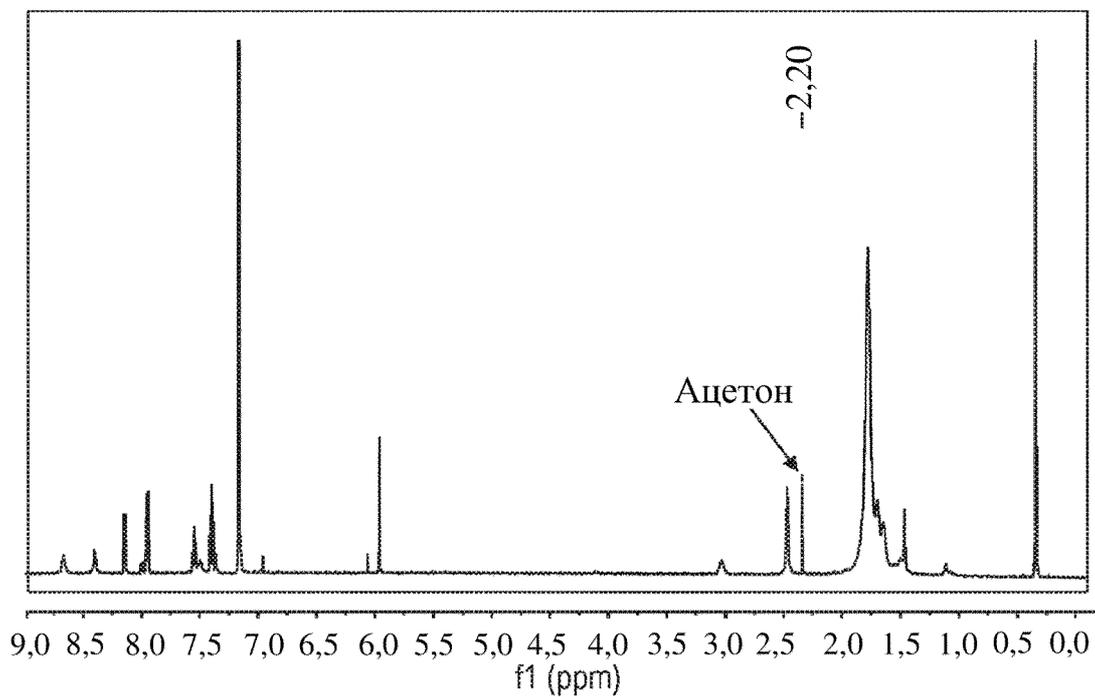


Фигура 5-26

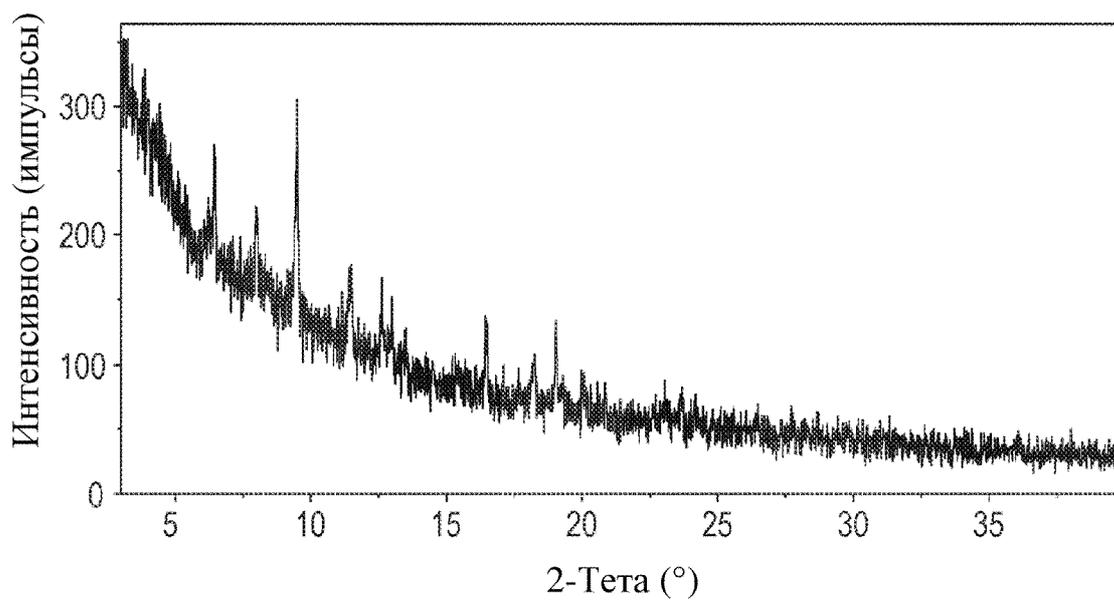


37/51

Фигура 5-27

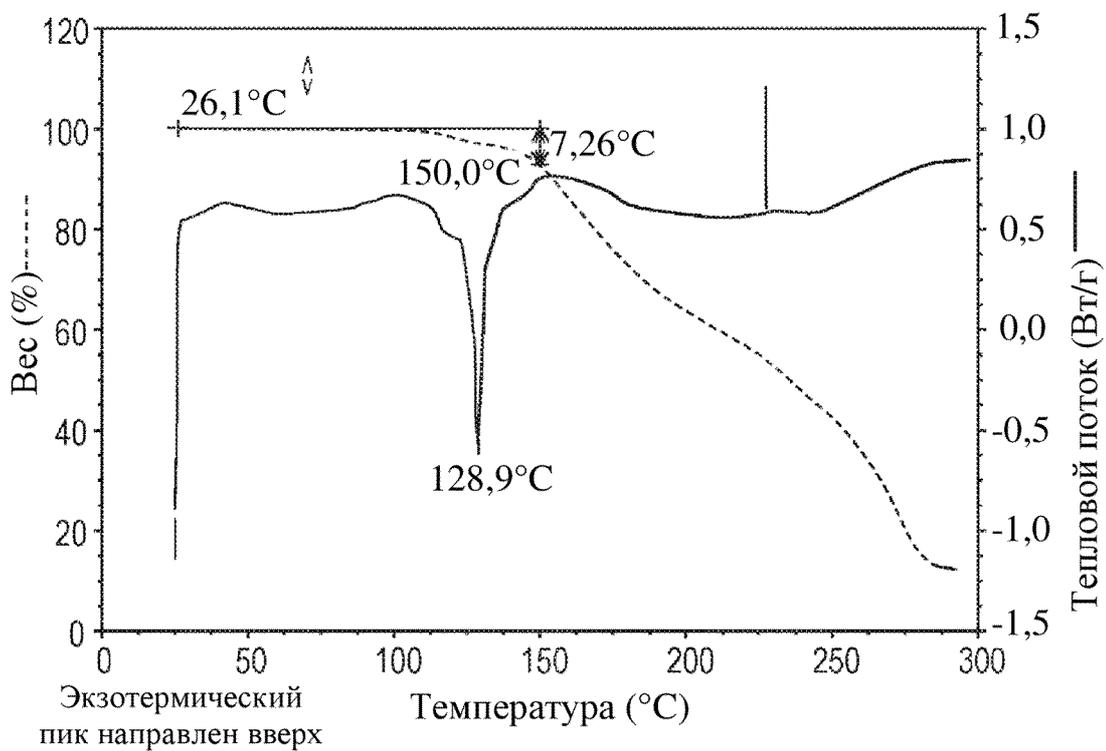


Фигура 5-28

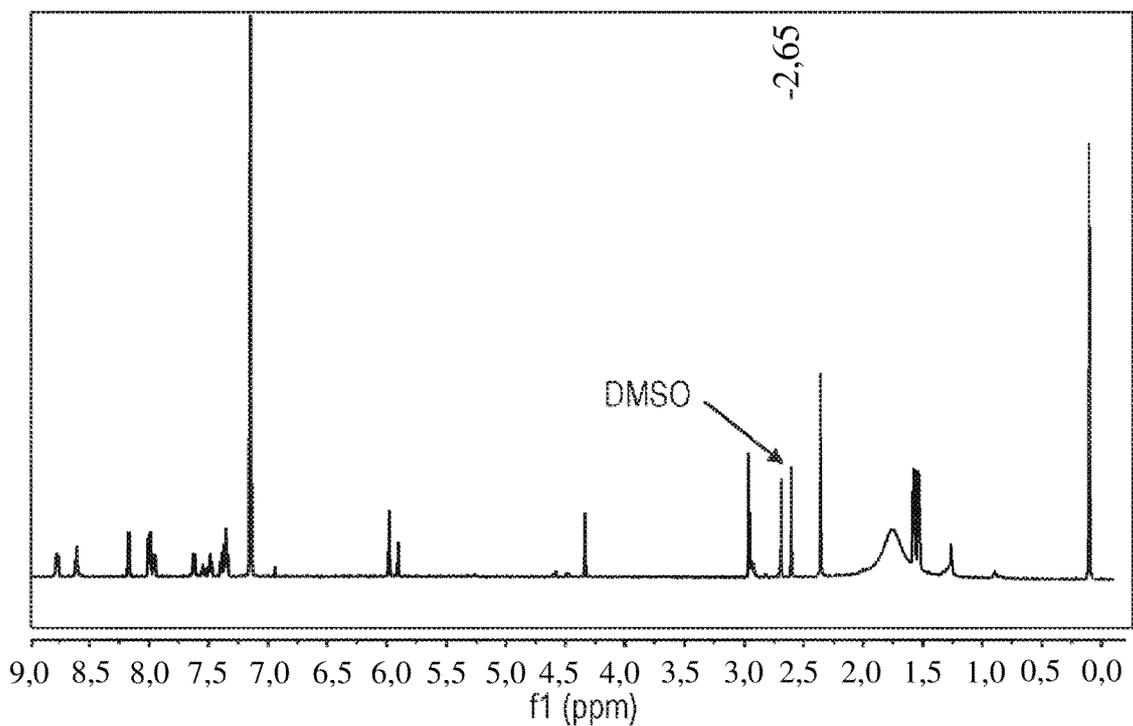


38/51

Фигура 5-29

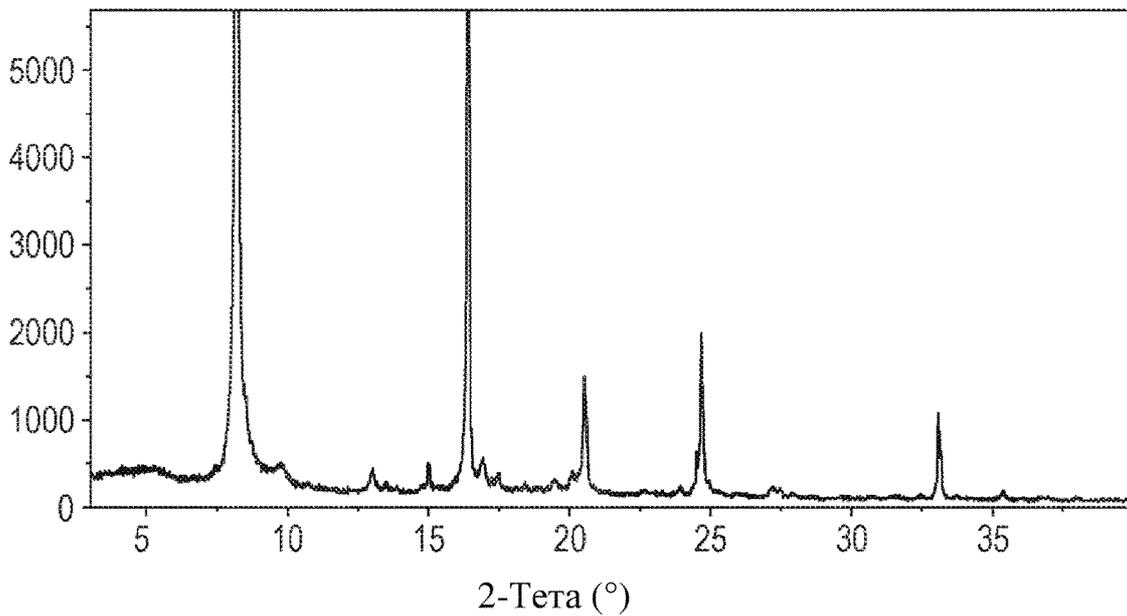


Фигура 5-30

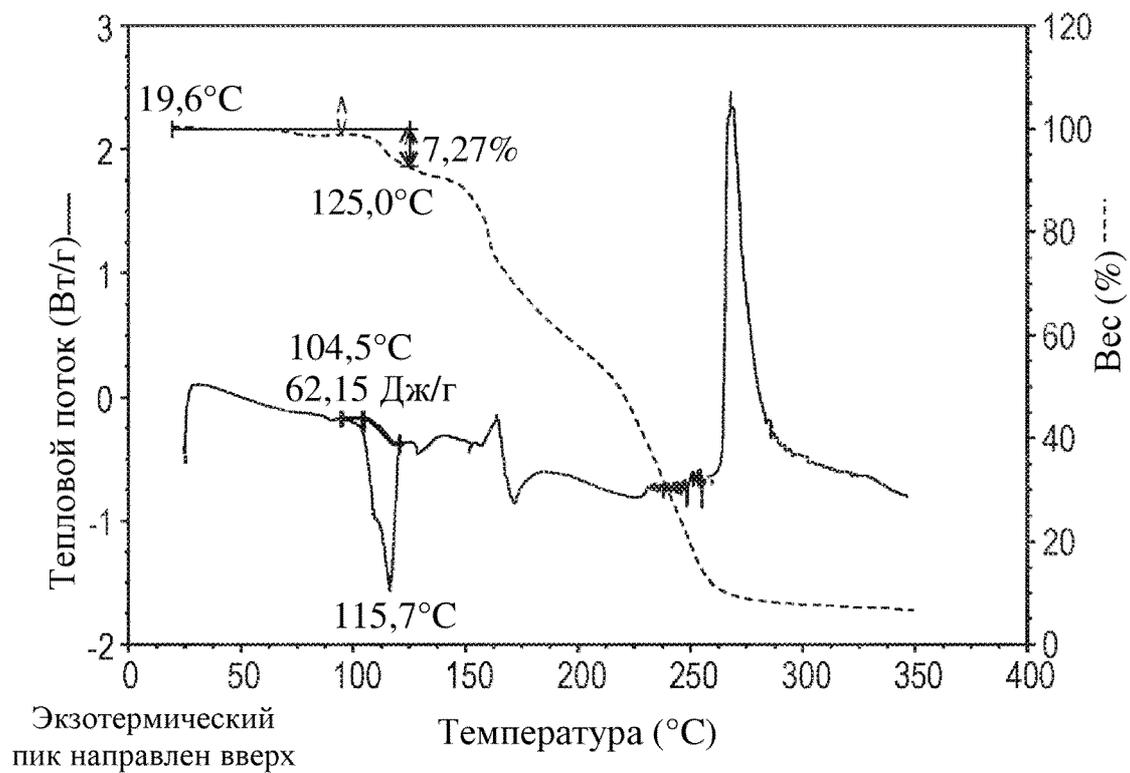


39/51

Фигура 5-31

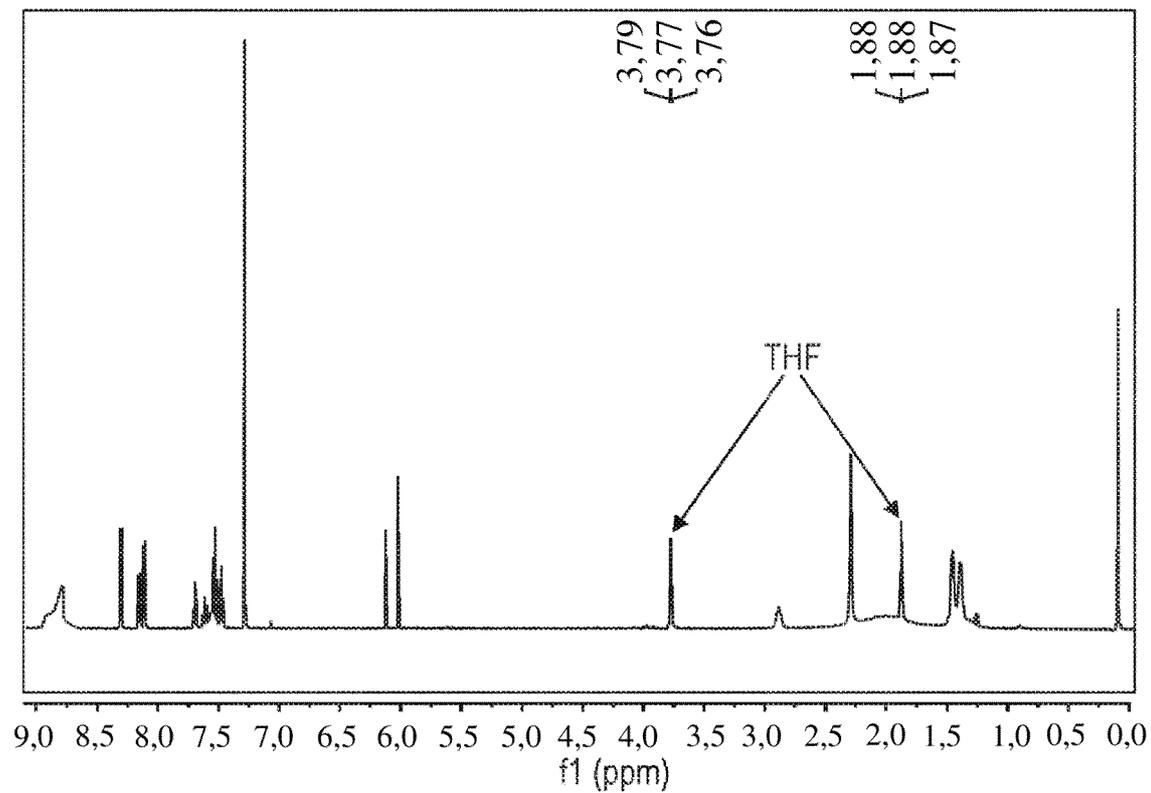


Фигура 5-32

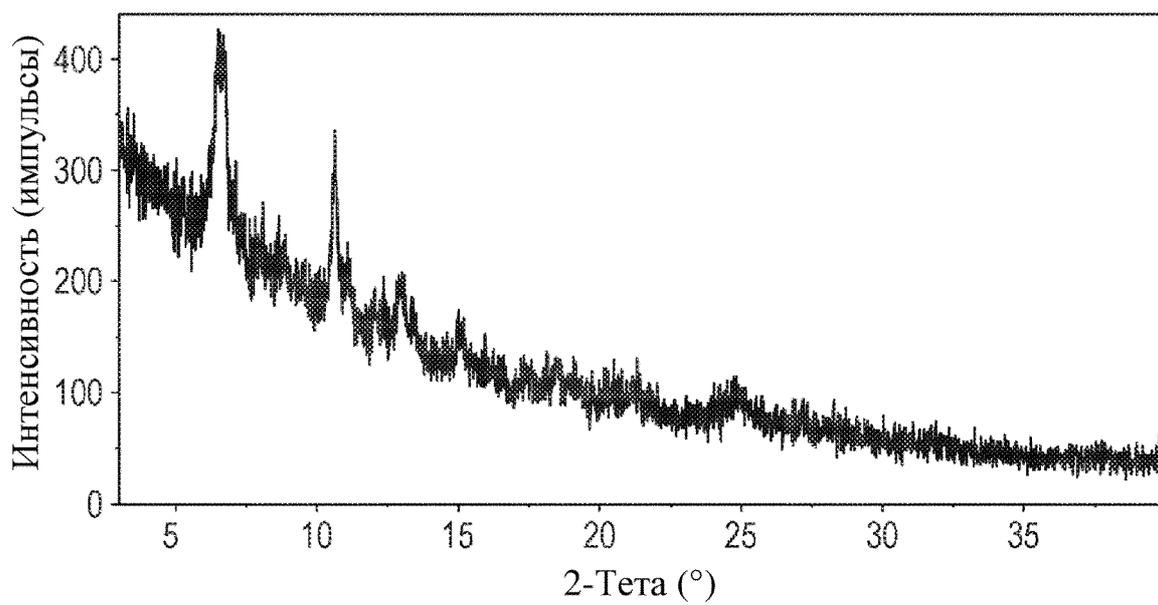


40/51

Фигура 5-33

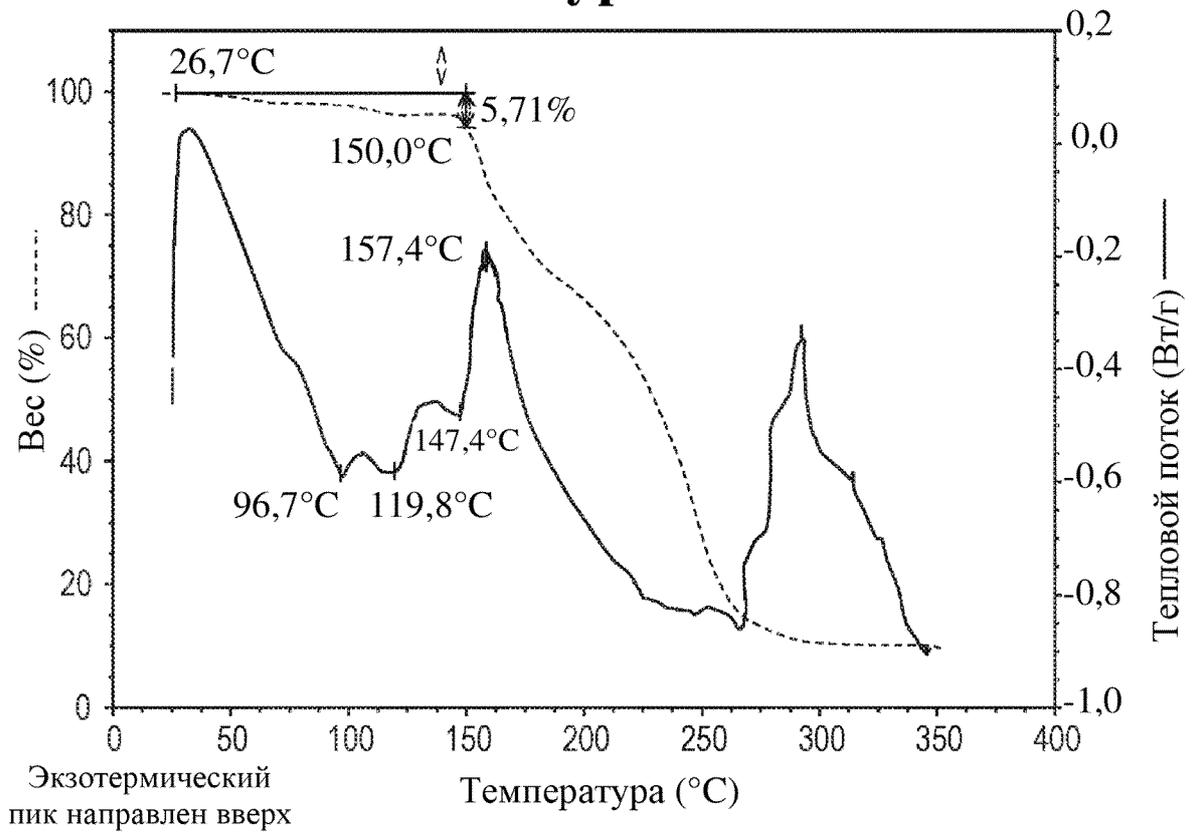


Фигура 5-34

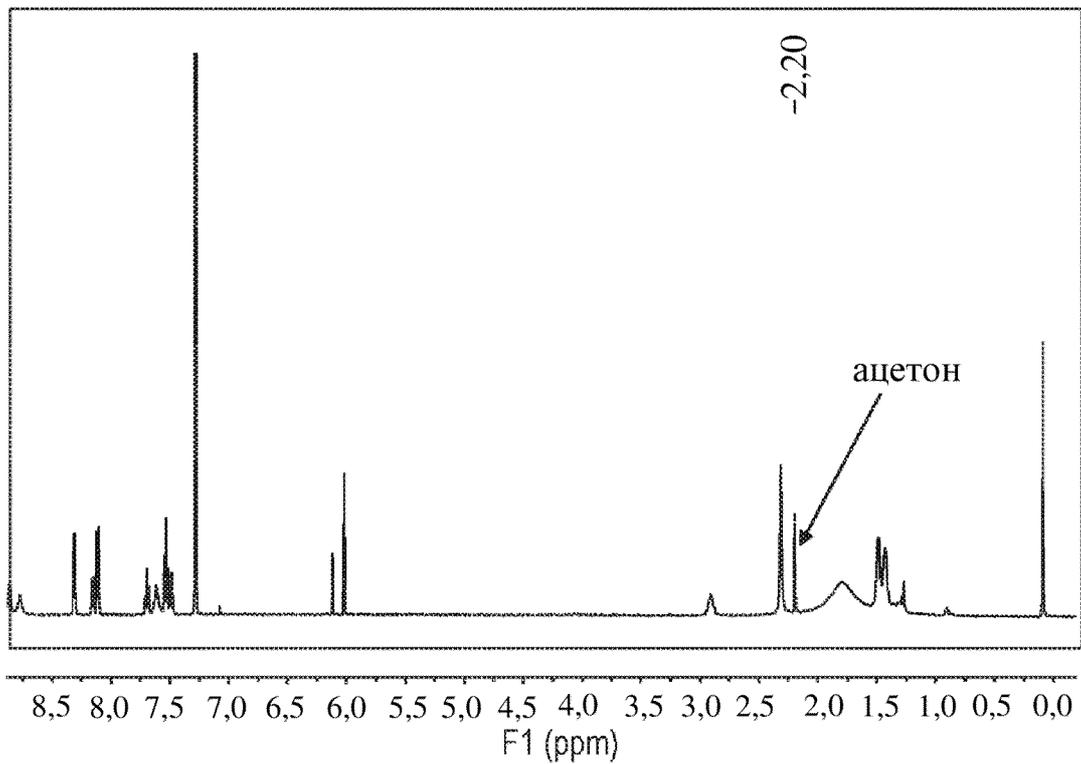


41/51

Фигура 5-35

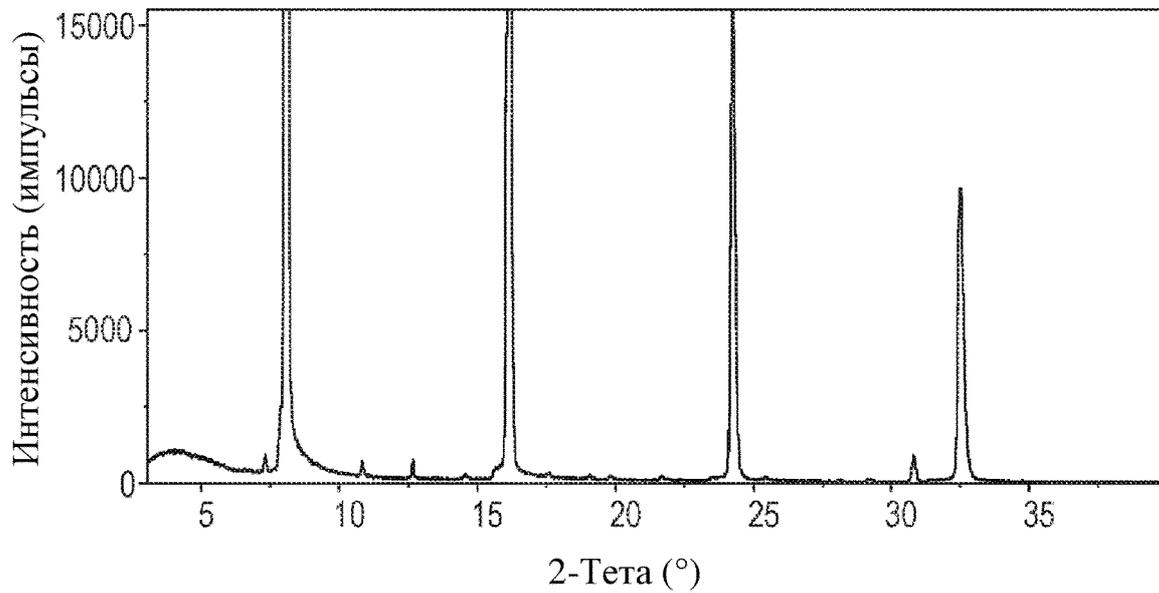


Фигура 5-36

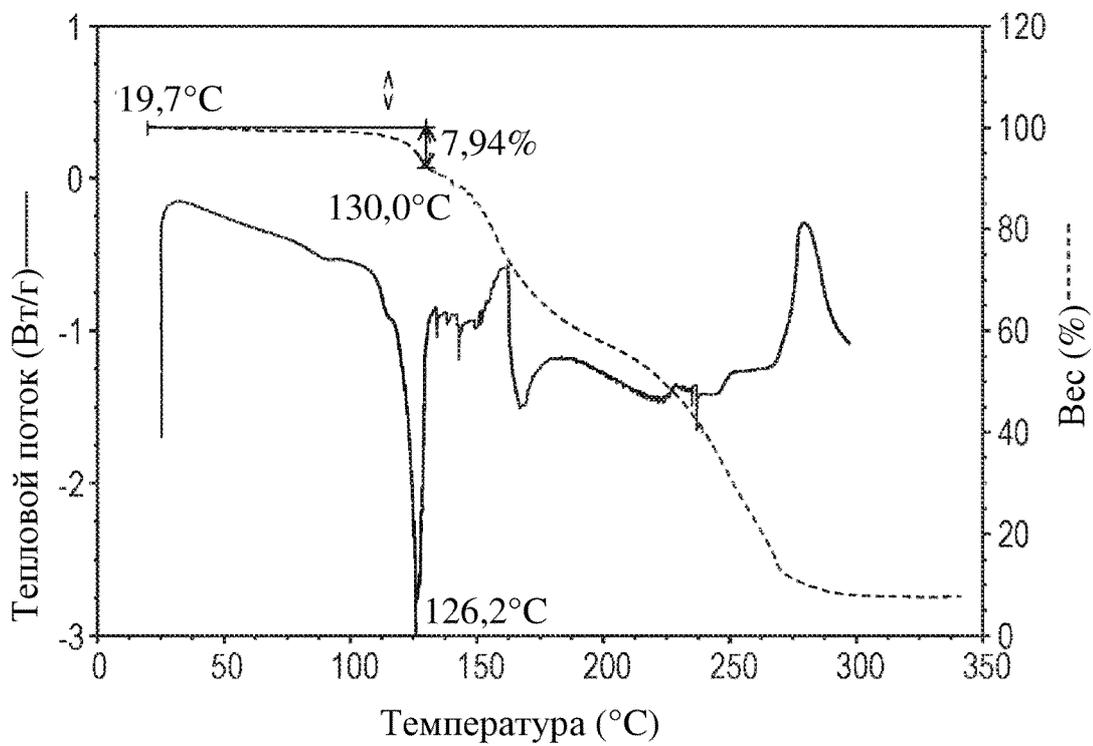


42/51

Фигура 5-37

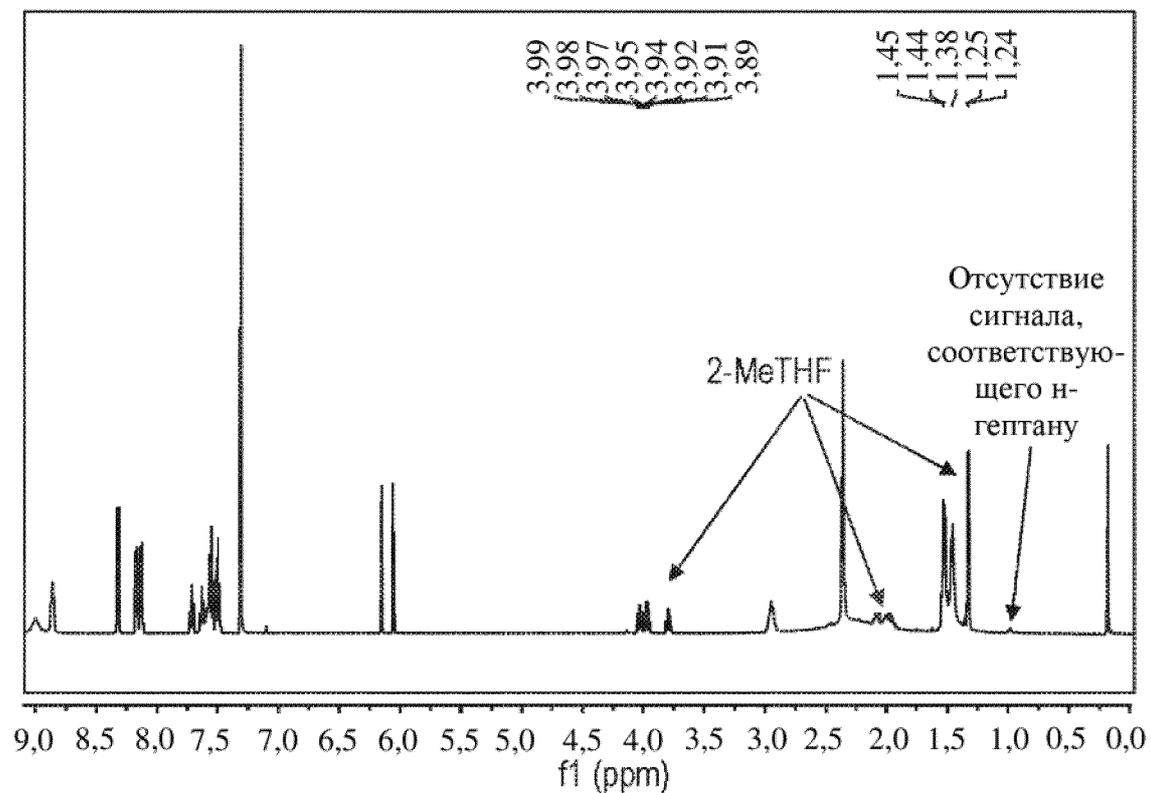


Фигура 5-38

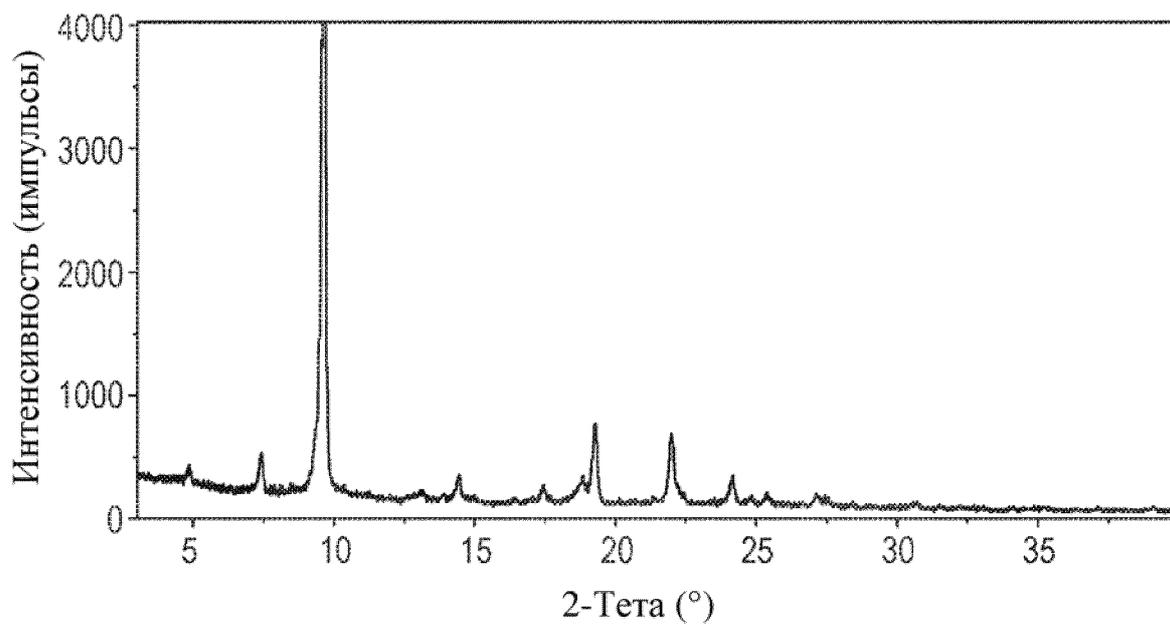


43/51

Фигура 5-39

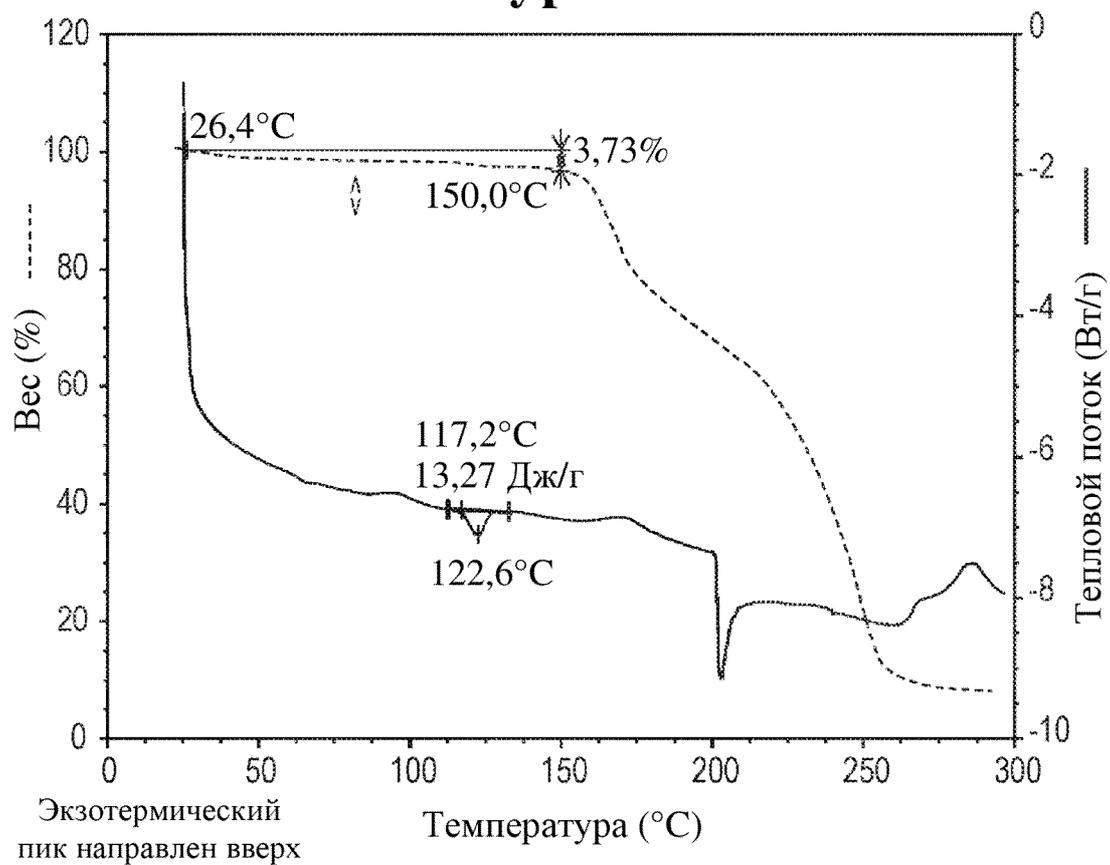


Фигура 5-40

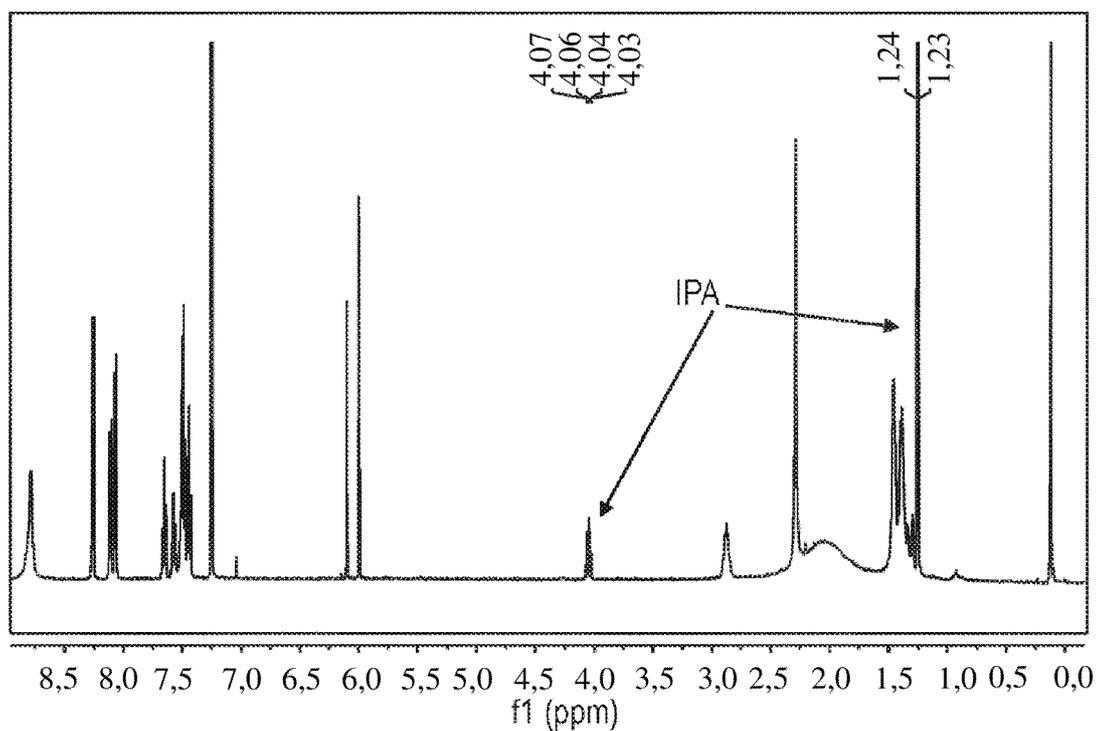


44/51

Фигура 5-41

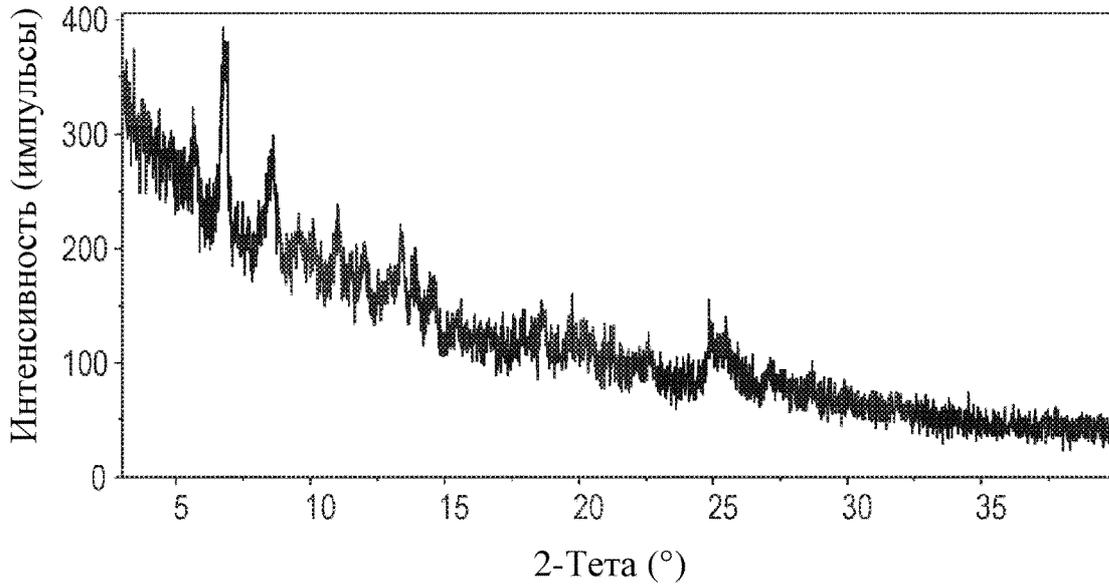


Фигура 5-42

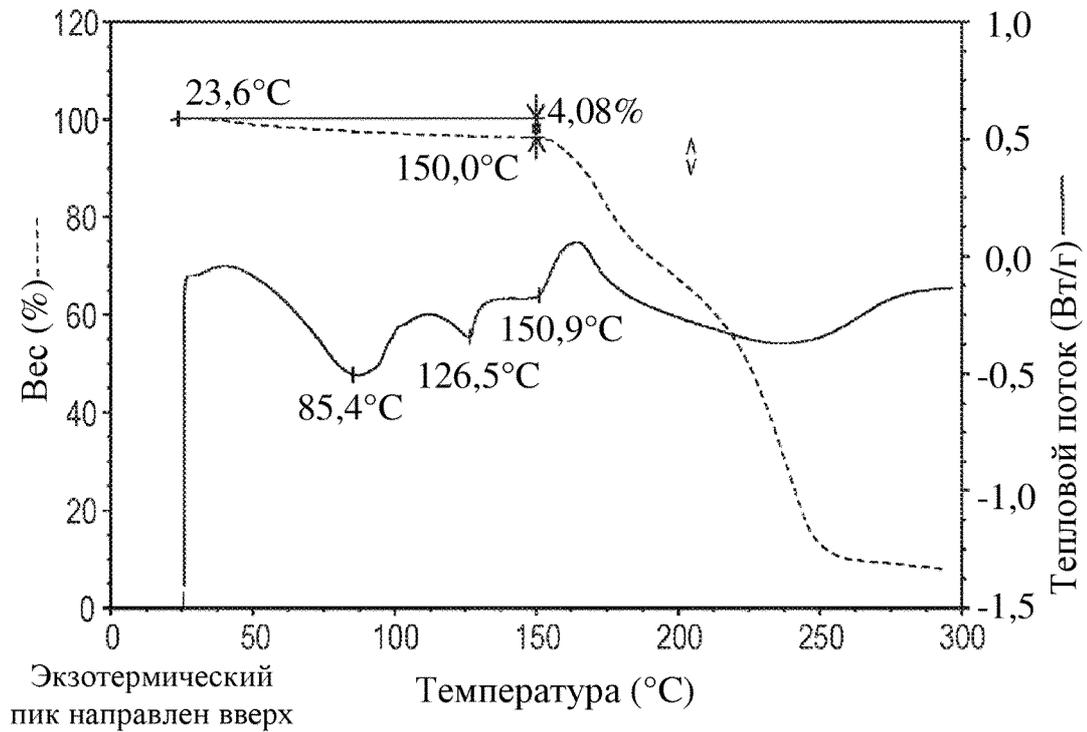


45/51

Фигура 5-43

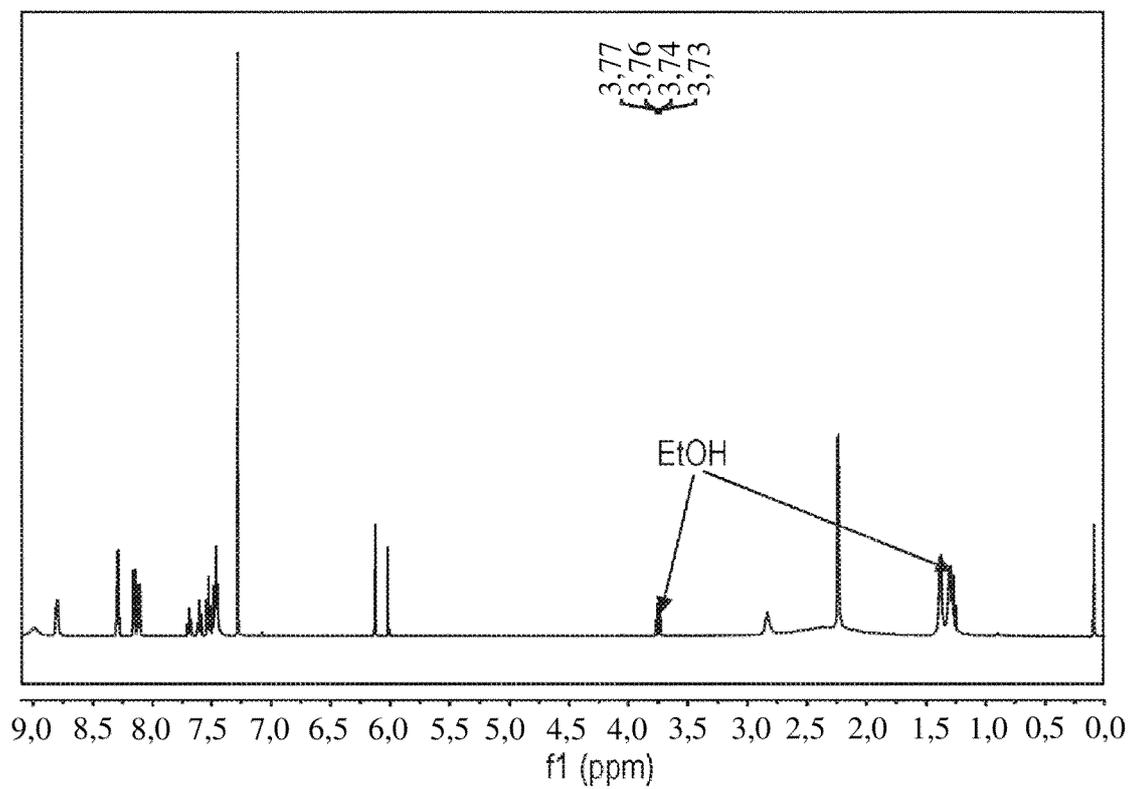


Фигура 5-44

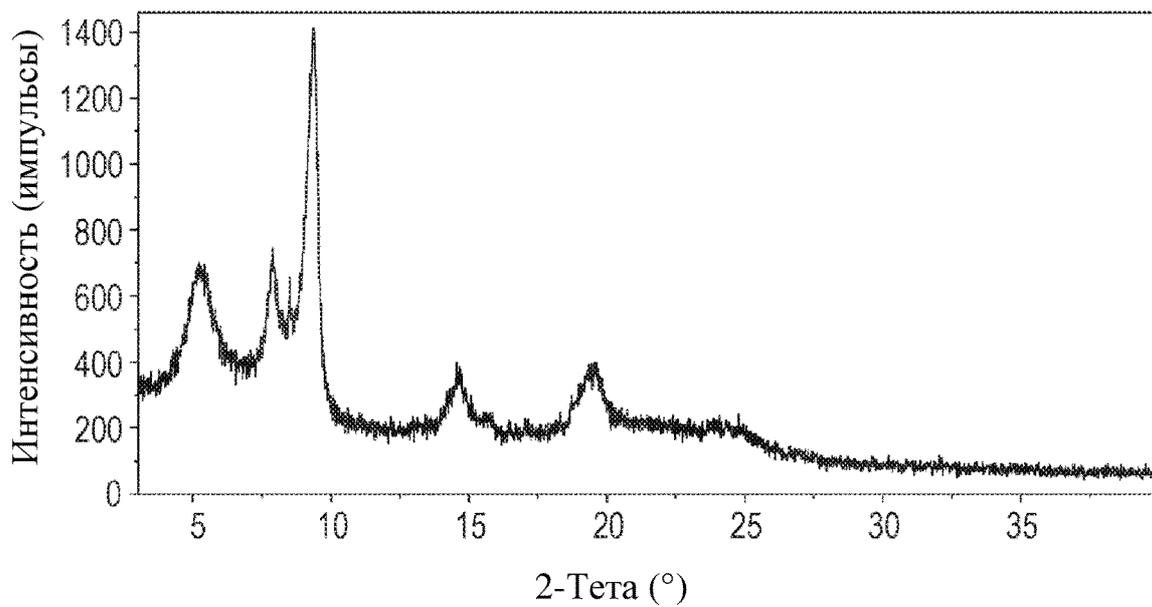


46/51

Фигура 5-45

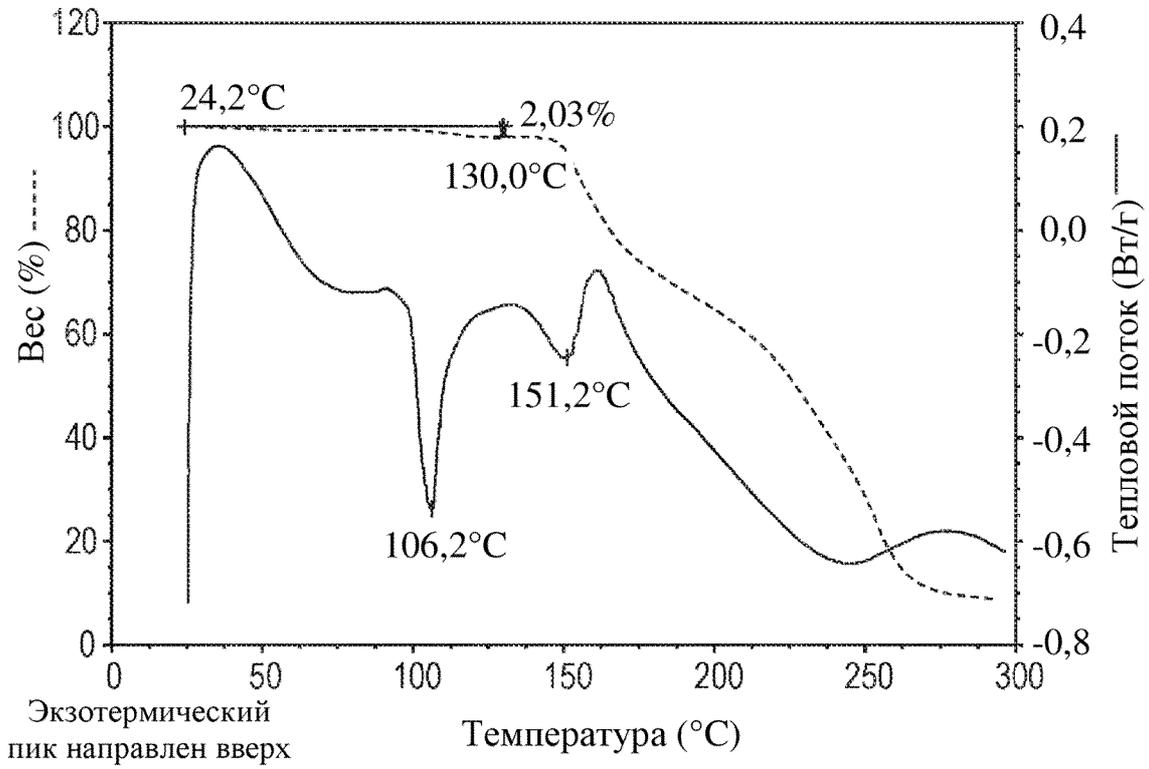


Фигура 5-46

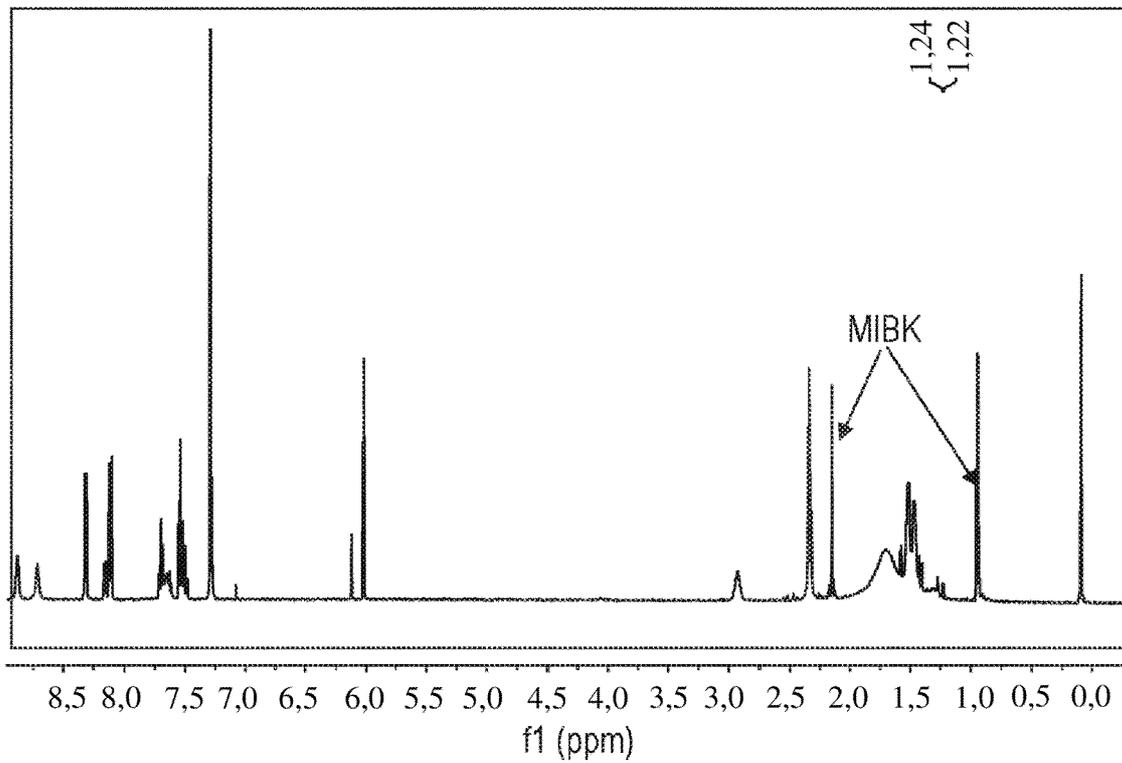


47/51

Фигура 5-47

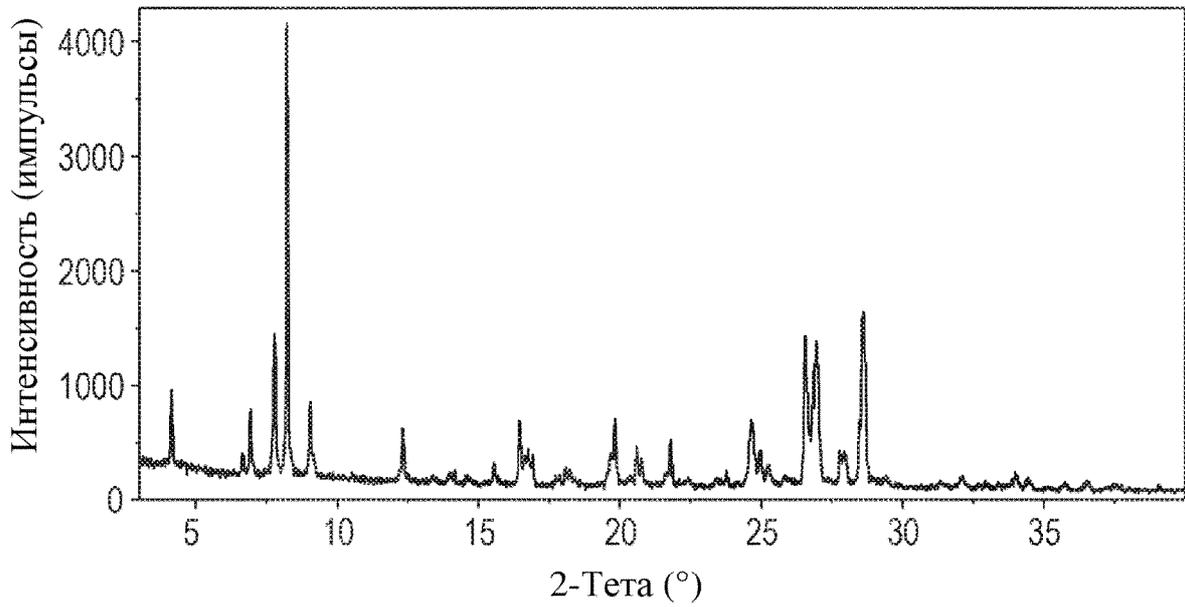


Фигура 5-48

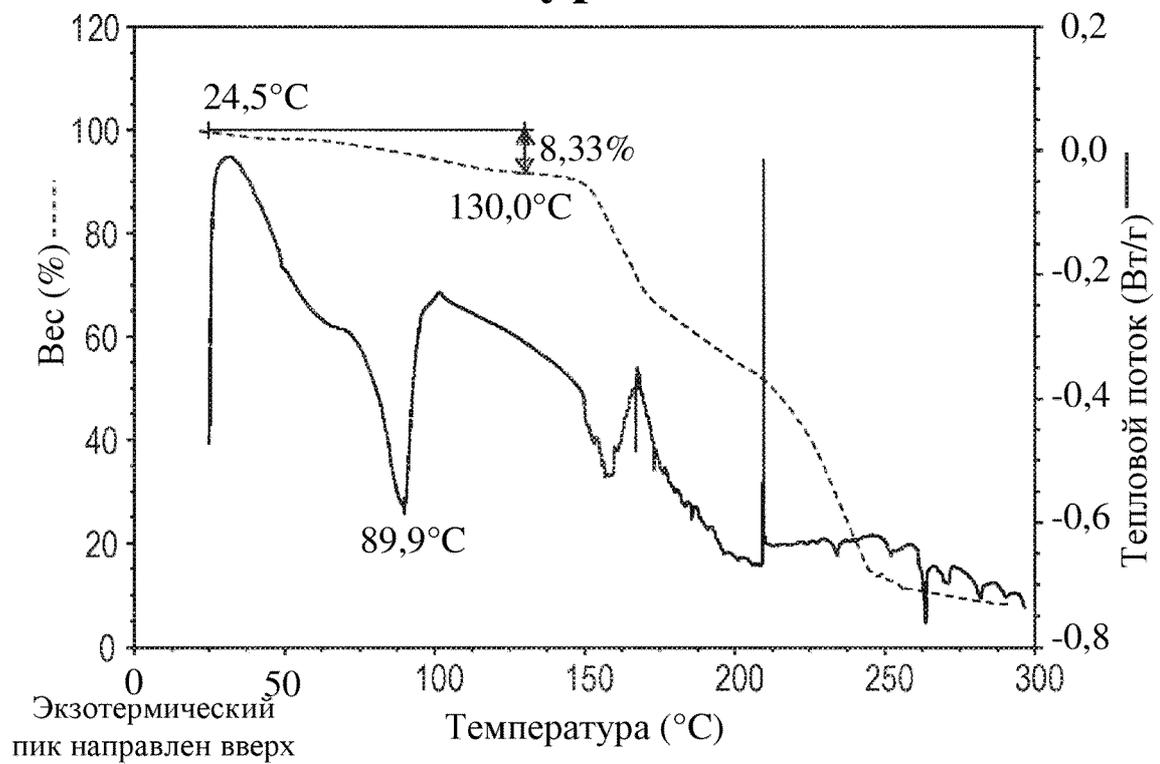


48/51

Фигура 5-49

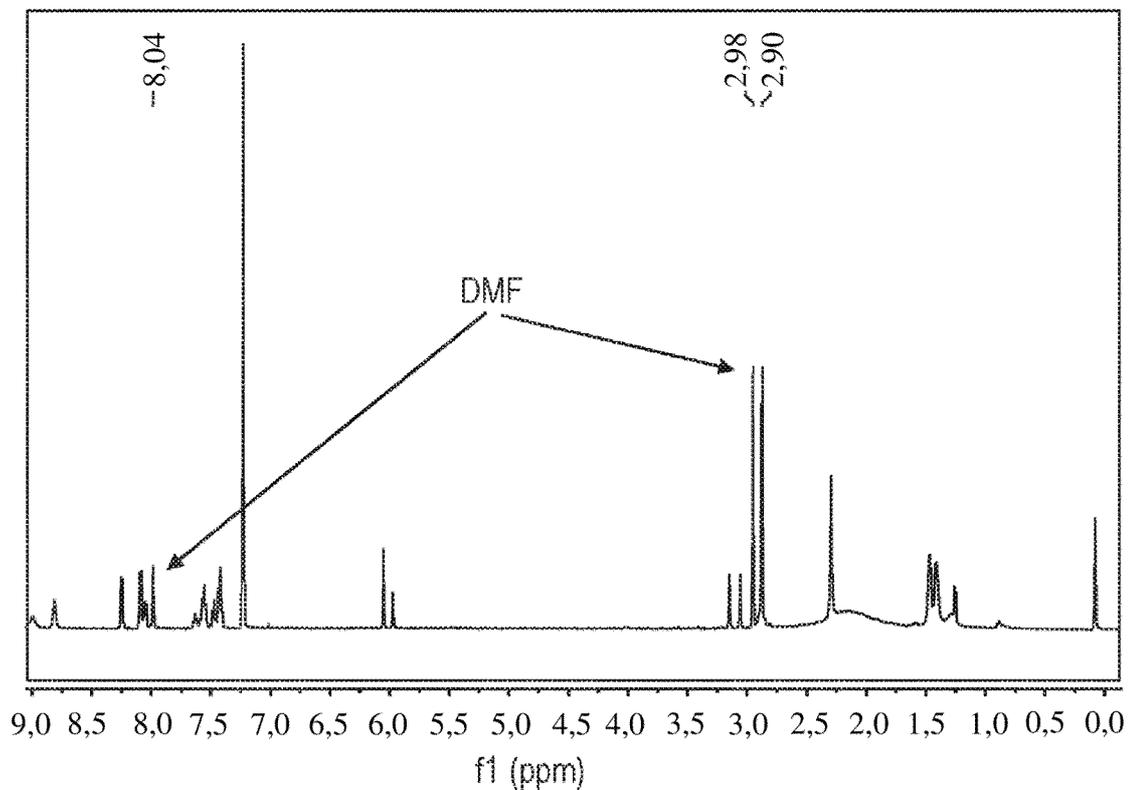


Фигура 5-50

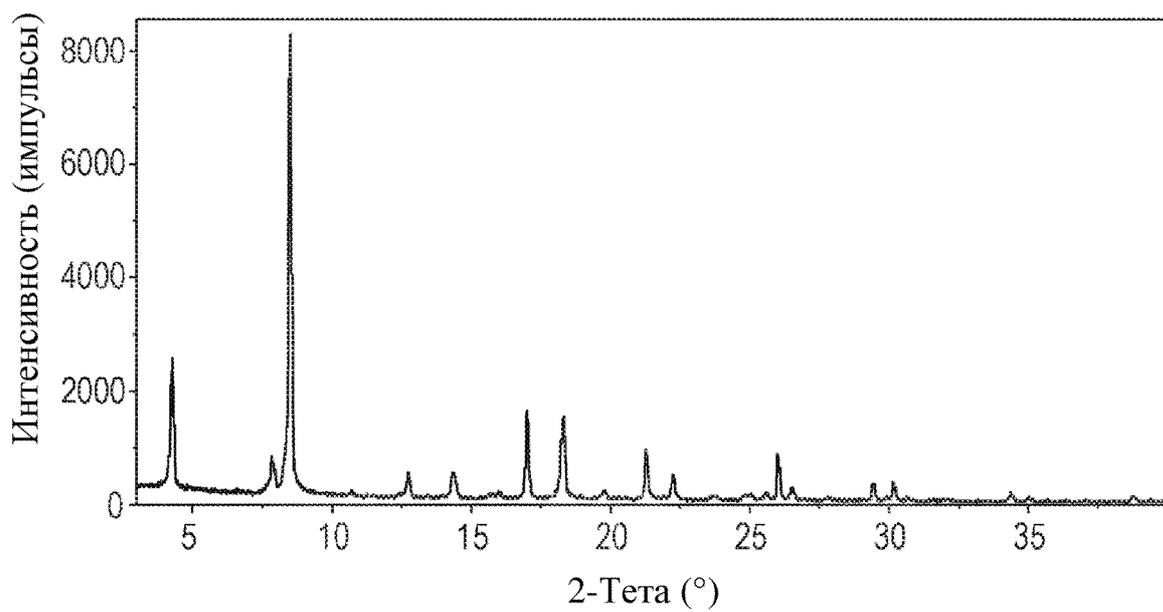


49/51

Фигура 5-51

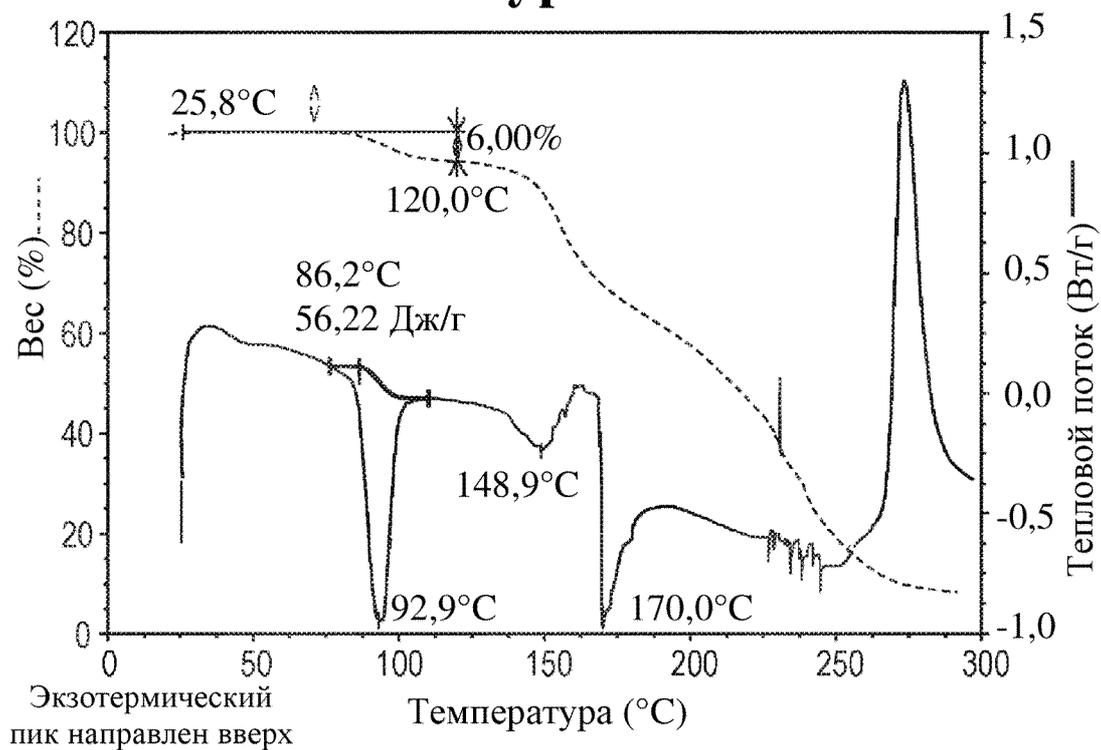


Фигура 5-52

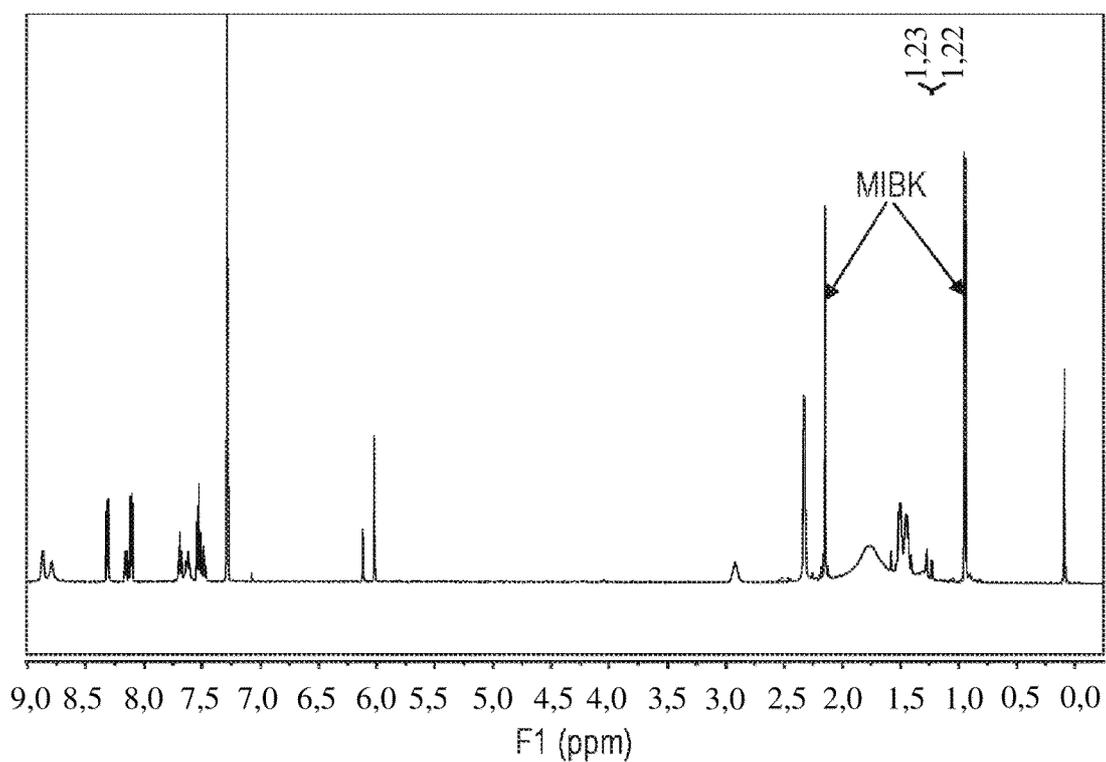


50/51

Фигура 5-53

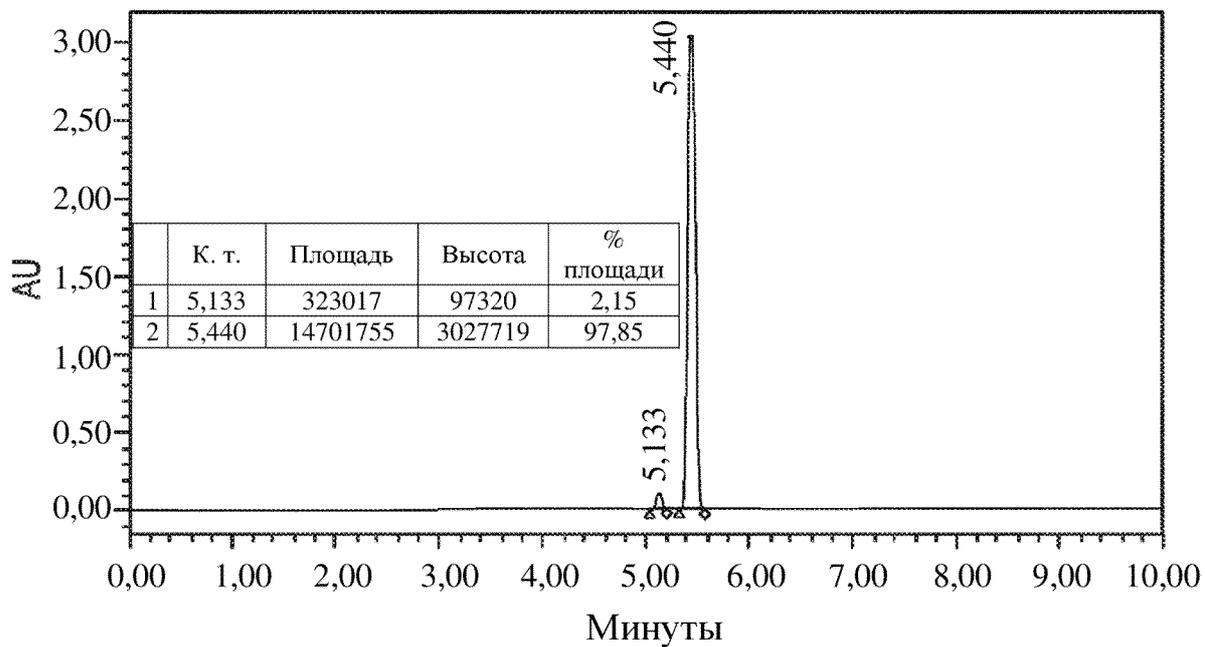


Фигура 5-54



51/51

Фигура 6-1



Фигура 6-2

