

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **041099**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.09.13

(21) Номер заявки
202090836

(22) Дата подачи заявки
2018.09.26

(51) Int. Cl. **C07D 487/04** (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)

(54) **СОЛИ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРРОЛОТРИАЗИНОВ, ПРИГОДНЫХ ДЛЯ
ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ ТАМ**

(31) **62/564,070; 62/714,196**

(32) **2017.09.27; 2018.08.03**

(33) **US**

(43) **2020.10.13**

(86) **PCT/US2018/052925**

(87) **WO 2019/067594 2019.04.04**

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

(72) Изобретатель:
**Цзя Чжунцзян, У Юнчжун, Пань
Юнчунь, Чжоу Цзячэн, Ли Цюнь (US)**

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

(56) **WO-A1-2017172596
WO-A1-2017027717**

(57) Изобретение обеспечивает солевые формы N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-(пиридин-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида (I) и N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида (II), которые будут пригодны в качестве ингибиторов ТАМ-киназы, а также способы и промежуточные соединения, связанные с ними.

B1**041099****041099****B1**

Область техники

Данное раскрытие обеспечивает солевые формы N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-(пиридин-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида и N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида, которые будут пригодны в качестве ингибиторов TAM-киназ, а также способы и промежуточные соединения, связанные с ними.

Уровень техники

Рецепторные тирозинкиназы (RTK) представляют собой белки клеточной поверхности, которые передают сигналы из внеклеточной среды в клеточную цитоплазму и ядро с целью регуляции клеточных событий, таких как выживание, рост, пролиферация, дифференциация, адгезия и миграция.

Подсемейство TAM состоит из трех RTK, включая Tyro3, AXL и Mer ([HYPERLINK \l "_ENREF_6" \o "Graham, 2014 #2585" Graham et al., 2014, Nature Reviews Cancer 14, 769-785](#); [HYPERLINK \l "_ENREF_13" \o "Linger, 2008 #2679" Linger et al., 2008, Advances in Cancer Research 100, 35-83](#)). TAM-киназы характеризуются внеклеточным лиганд-связывающим доменом, состоящим из двух иммуноглобулин-подобных доменов и двух доменов фибронектина типа III. Два лиганда: блокировки роста 6 (GAS6) и белка S (PROS1) были идентифицированы для TAM-киназ. GAS6 может связываться со всеми тремя TAM-киназами и активировать их, тогда как PROS1 является лигандом для Mer и Tyro3 (Graham et al., 2014, Nature Reviews Cancer 14, 769-785).

AXL (также известная как UFO, ARK, JTK11 и TYRO7) первоначально была идентифицирована как трансформирующий ген из ДНК пациентов с хроническим миелогенным лейкозом ([HYPERLINK \l "_ENREF_16" \o "O'Bryan, 1991 #2856" O'Bryan et al., 1991, Mol Cell Biol 11, 5016-5031](#); [HYPERLINK \l "_ENREF_6" \o "Graham, 2014 #2585" Graham et al., 2014, Nature Reviews Cancer 14, 769-785](#); [HYPERLINK \l "_ENREF_13" \o "Linger, 2008 #2679" Linger et al., 2008, Advances in Cancer Research 100, 35-83](#)). GAS6 связывается с AXL и индуцирует последующее аутофосфорилирование и активацию тирозинкиназы AXL. AXL активирует несколько нисходящих сигнальных путей, включая PI3K-Akt, Raf-MAPK, PLC-PKC (Feneyrolles et al., 2014, Molecular Cancer Therapeutics 13, 2141-2148; [HYPERLINK \l "_ENREF_13" \o "Linger, 2008 #2679" Linger et al., 2008, Advances in Cancer Research 100, 35-83](#)).

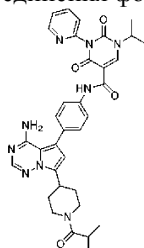
MER (также известная как MERTK, EYK, RYK, RP38, NYK и TYRO12) первоначально была идентифицирована как фосфо-белок из библиотеки экспрессии лимфобластов (Graham et al., 1995, Oncogene 10, 2349-2359; [HYPERLINK \l "_ENREF_6" \o "Graham, 2014 #2585" Graham et al., 2014, Nature Reviews Cancer 14, 769-785](#); [HYPERLINK \l "_ENREF_13" \o "Linger, 2008 #2679" Linger et al., 2008, Advances in Cancer Research 100, 35-83](#)). Как GAS6, так и PROS1 могут связываться с Mer и индуцировать фосфорилирование и активацию киназы Mer ([HYPERLINK \l "_ENREF_10" \o "Lew, 2014 #2592" Lew et al., 2014](#)). Подобно AXL, активация MER также передает сигналы по нисходящим сигнальным путям, включая PI3K-Akt и Raf-MAPK ([HYPERLINK \l "_ENREF_13" \o "Linger, 2008 #2679" Linger et al., 2008, Advances in Cancer Research 100, 35-83](#)).

TYRO3 (также известная как DTK, SKY, RSE, BRT, TIF, ETK2) первоначально была идентифицирована в исследовании клонирования на основе ПНП ([HYPERLINK \l "_ENREF_8" \o "Lai, 1991 #3042" Lai et al., Neuron 6, 691-70, 1991](#); [HYPERLINK \l "_ENREF_6" \o "Graham, 2014 #2585" Graham et al., 2014, Nature Reviews Cancer 14, 769-785](#); Linger et al., 2008, Advances in Cancer Research 100, 35-83). Оба лиганда GAS6 и PROS1 могут связываться с TYRO3 и активировать ее. Несмотря на то что сигнальные пути ниже активации TYRO3 являются наименее изученными среди RTK TAM, оказывается, что задействованы оба пути PI3K-Akt и Raf-MAPK (Linger et al., 2008, Advances in Cancer Research 100, 35-83). Было обнаружено, что AXL, MER и TYRO3 сверхэкспрессируются в раковых клетках.

Соответственно существует потребность в соединениях и способах их использования для модуляции TAM-киназ при лечении раковых заболеваний.

Сущность изобретения

В настоящей заявке предложены соли соединения формулы I



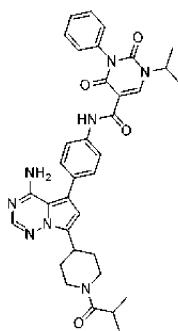
I

которое будет пригодно в качестве ингибитора TAM.

В настоящей заявке дополнительно предложена соль малеиновой кислоты соединения формулы I.

В настоящей заявке дополнительно предложены способы получения солей соединения формулы I.

В настоящей заявке предложены соли соединения формулы II:



II

которое будет пригодно в качестве ингибитора ТАМ.

В настоящей заявке дополнительно предложена гемисульфатная соль серной кислоты соединения формулы II.

В настоящей заявке дополнительно предложена соль фосфорной кислоты соединения формулы II.

В настоящей заявке дополнительно предложена соль малеиновой кислоты соединения формулы II.

В настоящей заявке дополнительно предложена соль соляной кислоты соединения формулы II.

В настоящей заявке дополнительно предложена соль салициловой кислоты соединения формулы II.
В настоящей заявке дополнительно предложена соль метансульфоновой кислоты (т.е. мезилат) соединения формулы II.

В настоящей заявке дополнительно предложена соль этансульфоновой кислоты (т.е. эзилат) соединения формулы II.

В настоящей заявке дополнительно предложены способы получения солей соединения формулы II.

В настоящей заявке дополнительно предложены фармацевтические композиции, содержащие любую из солей соединений формул I и II.

В настоящей заявке также предложены способы ингибирования ТАМ-киназ, причем эти способы включают в себя контактирование ТАМ-киназ с любой из солей соединений формул I и II.

В настоящей заявке также предложены способы ингибирования киназ AXL и MER, причем эти способы включают в себя контактирование киназы AXL или MER с любой из солей соединений формул I и II.

В настоящей заявке также предложены способы лечения раковых заболеваний у пациента, включающие в себя введение пациенту терапевтически эффективного количества любой из солей соединений формул I и II.

Описание графических материалов

На фиг. 1 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма, являющаяся иллюстративной для соли малеиновой кислоты соединения I, формы I.

На фиг. 2 показана термограмма ДСК, являющаяся иллюстративной для соли малеиновой кислоты соединения I, формы I.

На фиг. 3 показаны данные ТГА, являющиеся иллюстративными для соли малеиновой кислоты соединения I, формы I.

На фиг. 4 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма, являющаяся иллюстративной для соли фосфорной кислоты соединения II.

На фиг. 5 показана термограмма ДСК, являющаяся иллюстративной для соли фосфорной кислоты соединения II.

На фиг. 6 показаны данные ТГА, являющиеся иллюстративными для соли фосфорной кислоты соединения II.

На фиг. 7 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма, являющаяся иллюстративной для соли малеиновой кислоты соединения II.

На фиг. 8 показана термограмма ДСК, являющаяся иллюстративной для соли малеиновой кислоты соединения II.

На фиг. 9 показаны данные ТГА, являющиеся иллюстративными для соли малеиновой кислоты соединения II.

На фиг. 10 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма, являющаяся иллюстративной для гемисульфатной соли серной кислоты соединения II.

На фиг. 11 показана термограмма ДСК, являющаяся иллюстративной для гемисульфатной соли серной кислоты соединения II.

На фиг. 12 показаны данные ТГА, являющиеся иллюстративными для гемисульфатной соли серной кислоты соединения II.

На фиг. 13 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма, являющаяся иллюстративной для соли соляной кислоты соединения II.

На фиг. 14 показана термограмма ДСК, являющаяся иллюстративной для соли соляной кислоты соединения II.

На фиг. 15 показаны данные ТГА, являющиеся иллюстративными для соли соляной кислоты соединения II.

На фиг. 16 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма, являющаяся иллюстративной для соли салициловой кислоты соединения II.

На фиг. 17 показана термограмма ДСК, являющаяся иллюстративной для соли салициловой кислоты соединения II.

На фиг. 18 показаны данные ТГА, являющиеся иллюстративными для соли салициловой кислоты соединения II.

На фиг. 19 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма, являющаяся иллюстративной для соли метансульфоновой кислоты соединения II.

На фиг. 20 показана термограмма ДСК, являющаяся иллюстративной для соли метансульфоновой кислоты соединения II.

На фиг. 21 показаны данные ТГА, являющиеся иллюстративными для соли метансульфоновой кислоты соединения II.

На фиг. 22 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма, являющаяся иллюстративной для соли этансульфоновой кислоты соединения II.

На фиг. 23 показана термограмма ДСК, являющаяся иллюстративной для соли этансульфоновой кислоты соединения II.

На фиг. 24 показаны данные ТГА, являющиеся иллюстративными для соли этансульфоновой кислоты соединения II.

На фиг. 25 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма, являющаяся иллюстративной для соли малеиновой кислоты соединения I, формы II.

На фиг. 26 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма, являющаяся иллюстративной для соли малеиновой кислоты соединения I, формы III.

На фиг. 27 показана термограмма ДСК, являющаяся иллюстративной для соли малеиновой кислоты соединения I, формы III.

На фиг. 28 показаны данные ТГА, являющиеся иллюстративными для соли малеиновой кислоты соединения I, формы III.

На фиг. 29 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма, являющаяся иллюстративной для соли малеиновой кислоты соединения I, формы IV.

На фиг. 30 показана термограмма ДСК, являющаяся иллюстративной для соли малеиновой кислоты соединения I, формы IV.

На фиг. 31 показаны данные ТГА, являющиеся иллюстративными для соли малеиновой кислоты соединения I, формы IV.

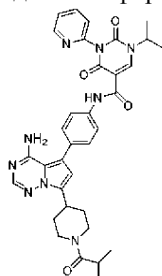
На фиг. 32 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма, являющаяся иллюстративной для соли малеиновой кислоты соединения I, формы V.

На фиг. 33 показана термограмма ДСК, являющаяся иллюстративной для соли малеиновой кислоты соединения I, формы V.

На фиг. 34 показаны данные ТГА, являющиеся иллюстративными для соли малеиновой кислоты соединения I, формы V.

Подробное описание Соединения и соли

В настоящей заявке предложены соли соединения формулы I:



I

или их фармацевтически приемлемые гидраты и сольваты, которые будут пригодны в качестве ингибиторов ТАМ.

Соответственно, в некоторых вариантах осуществления настоящая заявка обеспечивает соль малеиновой кислоты N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилипиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-(пиридин-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида (в настоящем документе также называемая малеатом соединения формулы I, малеатом соединения I или любой ее ва-

риацией).

В некоторых вариантах осуществления соль представляет собой стехиометрическое соотношение 1:1 N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-(пиридин-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида к малеиновой кислоте.

Различные формы одного вещества обладают различными объемными свойствами, касающимися, например, гигроскопичности, растворимости, стабильности и т.п. Формы с высокими температурами плавления часто обладают хорошей термодинамической устойчивостью, что является преимуществом для продления срока годности состава лекарственных средств, имеющих твердую форму. Формы с более низкими температурами плавления часто являются менее устойчивыми термодинамически, однако обладают преимуществом повышенной растворимости в воде, что эквивалентно повышенной биодоступности лекарства. Формы, которые обладают слабой гигроскопичностью, являются желательными благодаря своей устойчивости к теплу и влажности, такие формы являются устойчивыми к деградации при длительном хранении.

Твердые формы (например, кристаллические формы), описанные в настоящем документе, могут иметь определенные преимущества, например, они могут обладать требуемыми свойствами, такими как простота обращения, простота обработки, стабильность при хранении и простота очистки. Более того, кристаллические формы могут быть пригодны для улучшения рабочих характеристик фармацевтического продукта, таких как профиль растворения, срок годности и биодоступность.

В некоторых вариантах осуществления соль малеиновой кислоты соединения формулы I, представленного в настоящем документе, является кристаллической.

Используемый в настоящем документе термин "кристаллический" или "кристаллическая форма" предназначен для обозначения определенной решетчатой конфигурации кристаллического вещества. Различные кристаллические формы одного вещества, как правило, имеют различные кристаллические решетки (например, единичные клетки), которые связаны с различными физическими свойствами, характерными для каждой кристаллической формы. В некоторых случаях различные решетчатые конфигурации имеют различное содержание воды или растворителя.

Различные солевые формы можно идентифицировать с помощью методов описания характеристик твердого состояния, таких как порошковая рентгеновская дифрактография (XRPD). Другие методы описания характеристик, такие как дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК), термогравиметрический анализ (ТГА), динамическая сорбция паров (DVS) и т.п. дополнительно помогают идентифицировать форму, а также помогают определить стабильность и содержание растворителя/воды.

Порошковая рентгеновская дифрактограмма отражений (пиков) обычно считается отпечатком определенной кристаллической формы. Хорошо известно, что относительные интенсивности пиков XRPD могут сильно варьироваться в зависимости от, среди прочего, технологии подготовки образца, распределения кристаллов по размеру, различных используемых фильтров, процедуры заливки образцов в среду и конкретного используемого прибора. В некоторых случаях в зависимости от типа прибора или настроек могут появляться новые пики или исчезать существующие. Используемый в настоящем документе термин "пик" относится к отражению, имеющему относительную высоту/интенсивность по меньшей мере 4% от максимальной высоты/интенсивности. Более того, на значения 2-theta: может влиять разновидность прибора и другие факторы. Таким образом, обозначения пиков, такие как те, которые сообщаются в настоящем документе, могут варьироваться в пределах плюс или минус 0,2° (2-theta:), а термины "по существу" и "около" в контексте XRPD в настоящем документе охватывают вышеупомянутые вариации.

Аналогичным образом, значения температуры в связи с ДСК, ТГА или другими тепловыми экспериментами могут варьироваться в пределах около $\pm 3^\circ\text{C}$ в зависимости от прибора, конкретных настроек, подготовки образца и т. д. Соответственно, кристаллическую форму, показанную в настоящем документе, которая имеет термограмму ДСК, "по существу" как показано на любой из фигур, или термин "около", следует понимать как такую, которая включает такие вариации.

В некоторых вариантах осуществления соли и соединения, описанные в настоящем документе (например, соединение формулы I или соль малеиновой кислоты соединения формулы I), являются по существу выделенными. "По существу выделенный" означает, что соль или соединение по меньшей мере частично или по существу отделены от среды, в которой они образовались или были обнаружены. Частичное отделение может включать в себя, например, композицию, которая в большом количестве содержит соли, описанные в настоящем документе. Существенное отделение может включать в себя композицию, содержащую по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 97% или по меньшей мере около 99% по массе солей, описанных в настоящем документе, или их соли. Способы выделения соединений и их солей являются стандартными в данной области техники.

Соль малеиновой кислоты соединения формулы I можно получить в различных кристаллических формах, включая, например, форму I, форму II, форму III, форму IV или форму V.

Соль малеиновой кислоты соединения формулы I, форма I:

В некоторых вариантах осуществления форма III соли малеиновой кислоты соединения формулы I содержит следующие пики XRPD при значениях 2- θ : 3,8°, около 7,7°, около 12,1°, около 18,9° и около 20,6°.

В некоторых вариантах осуществления форма III соли малеиновой кислоты соединения формулы I содержит следующие пики XRPD при значениях 2- θ : около 3,8°, около 7,7°, около 12,1° и около 18,9°.

В некоторых вариантах осуществления форма III соли малеиновой кислоты соединения формулы I имеет профиль XRPD, по существу соответствующий продемонстрированному на фиг. 26.

В некоторых вариантах осуществления форма III соли малиновой кислоты соединения формулы I имеет термограмму ДСК, имеющую эндотметрические пики при около 165,4°C и около 195,4°C. В некоторых вариантах осуществления форма III соли малиновой кислоты соединения формулы I имеет термограмму ДСК, имеющую эндотметрический пик при около 165,4°C. В некоторых вариантах осуществления форма III соли малиновой кислоты соединения формулы I имеет термограмму ДСК, имеющую эндотметрический пик при около 195,4°C.

В некоторых вариантах осуществления форма III соли малеиновой кислоты соединения формулы I имеет термограмму ДСК, по существу соответствующую продемонстрированной на фиг. 27.

В некоторых вариантах осуществления форма III соли малеиновой кислоты соединения формулы I имеет термограмму ТГА, по существу соответствующую продемонстрированной на фиг. 28.

Соль малеиновой кислоты соединения формулы I, форма IV:

В настоящем документе предложена кристаллическая форма соединения I, упоминаемая как форма IV, которая описана ниже в примерах 16 и 19.

В некоторых вариантах осуществления форма IV соли малеиновой кислоты соединения формулы I имеет по меньшей мере один пик XRPD при значениях 2θ , выбранных из около $3,9^\circ$, около $4,6^\circ$, около $7,8^\circ$, около $9,1^\circ$ и около $22,8^\circ$.

В некоторых вариантах осуществления форма IV соли малеиновой кислоты соединения формулы I имеет по меньшей мере два пика XRPD при значениях 2θ , выбранных из около $3,9^\circ$, около $4,6^\circ$, около $7,8^\circ$, около $9,1^\circ$ и около $22,8^\circ$.

В некоторых вариантах осуществления форма IV соли малеиновой кислоты соединения формулы I имеет по меньшей мере три пика XRPD при значениях 2- θ , выбранных из около 3,9°, около 4,6°, около 7,8°, около 9,1° и около 22,8°.

В некоторых вариантах осуществления форма IV соли малеиновой кислоты соединения формулы I имеет по меньшей мере четыре пика XRPD при значениях 2- θ , выбранных из около 3,9°, около 4,6°, около 7,8°, около 9,1° и около 22,8°.

В некоторых вариантах осуществления форма IV соли малеиновой кислоты соединения формулы I содержит следующие пики XRPD при значениях 2- θ : около 3,9°, около 4,6°, около 7,8°, около 9,1° и около 22,8°.

В некоторых вариантах осуществления форма IV соли малеиновой кислоты соединения формулы I содержит следующие пики XRPD при значениях 2- θ : около 3,9°, около 4,6°, около 7,8° и около 9,1°.

В некоторых вариантах осуществления форма IV соли малеиновой кислоты соединения формулы I имеет профиль XRPD, по существу соответствующий продемонстрированному на фиг. 29.

В некоторых вариантах осуществления форма IV соли maleinовой кислоты соединения формулы I имеет термограмму ДСК, имеющую эндотермические пики при около 152,1 и 202,6°C. В некоторых вариантах осуществления форма IV соли maleinовой кислоты соединения формулы I имеет термограмму ДСК, имеющую эндотермический пик при около 152,1°C. В некоторых вариантах осуществления форма IV соли maleinовой кислоты соединения формулы I имеет термограмму ДСК, имеющую эндотермический пик при около 202,6°C.

В некоторых вариантах осуществления форма IV соли малеиновой кислоты соединения формулы I имеет термограмму ДСК, по существу соответствующую продемонстрированной на фиг. 30.

В некоторых вариантах осуществления форма IV соли малеиновой кислоты соединения формулы I имеет термограмму ТГА, по существу соответствующую продемонстрированной на фиг. 31.

Соль малеиновой кислоты соединения формулы I, форма V:

В настоящем документе предложена кристаллическая форма соединения I, упоминаемая как форма V, которая описана ниже в примерах 16 и 20.

В некоторых вариантах осуществления форма V соли малеиновой кислоты соединения формулы I имеет по меньшей мере один пик XRPD при значениях 2θ , выбранных из около $4,1^\circ$, около $8,3^\circ$, около $8,8^\circ$, около $18,0^\circ$ и около $27,3^\circ$.

В некоторых вариантах осуществления форма V соли малеиновой кислоты соединения формулы I имеет по меньшей мере два пика XRPD при значениях 2- θ , выбранных из около 4,1°, около 8,3°, около 8,8°, около 18,0° и около 27,3°.

В некоторых вариантах осуществления форма V соли малеиновой кислоты соединения формулы I имеет по меньшей мере три пика XRPD при значениях 2- θ , выбранных из около 4,1°, около 8,3°, около

8,8°, около 18,0° и около 27,3°.

В некоторых вариантах осуществления форма V соли малеиновой кислоты соединения формулы I имеет по меньшей мере четыре пика XRPD при значениях 2-θ, выбранных из около 4,1°, около 8,3°, около 8,8°, около 18,0° и около 27,3°.

В некоторых вариантах осуществления форма V соли малеиновой кислоты соединения формулы I содержит следующие пики XRPD при значениях 2-θ: около 4,1°, около 8,3°, около 8,8°, около 18,0° и около 27,3°.

В некоторых вариантах осуществления форма V соли малеиновой кислоты соединения формулы I содержит следующие пики XRPD при значениях 2-θ: около 4,1°, около 8,3°, около 8,8° и около 27,3°.

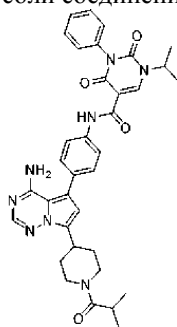
В некоторых вариантах осуществления форма V соли малеиновой кислоты соединения формулы I имеет профиль XRPD, по существу соответствующий продемонстрированному на фиг. 32.

В некоторых вариантах осуществления форма V соли малеиновой кислоты соединения формулы I имеет термограмму ДСК, имеющую эндотермический пик при около 200,1°C.

В некоторых вариантах осуществления форма V соли малеиновой кислоты соединения формулы I имеет термограмму ДСК, по существу соответствующую продемонстрированной на фиг. 33.

В некоторых вариантах осуществления форма V соли малеиновой кислоты соединения формулы I имеет термограмму ТГА, по существу соответствующую продемонстрированной на фиг. 34.

В настоящей заявке также предложены соли соединения формулы II



II

или их фармацевтически приемлемые гидраты и сольваты, которые будут пригодны в качестве ингибиторов ТАМ.

Соответственно, в некоторых вариантах осуществления настоящая заявка обеспечивает соль, выбранную из соли фосфорной кислоты N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида; соли малеиновой кислоты N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида; гемисульфатной соли серной кислоты N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида; соли соляной кислоты N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида; соли салициловой кислоты N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида; соли метансульфоновой кислоты N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида и соли этансульфоновой кислоты N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида, или ее фармацевтически приемлемые сольваты и гидраты.

В некоторых вариантах осуществления настоящая заявка обеспечивает соль фосфорной кислоты N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида (в настоящем документе также называемая фосфатной солью соединения формулы II, фосфатной солью соединения II или любой ее вариацией).

В некоторых вариантах осуществления соль представляет собой стехиометрическое соотношение 1:1 N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида к фосфорной кислоте.

В некоторых вариантах осуществления соль фосфорной кислоты соединения формулы II является кристаллической.

В некоторых вариантах осуществления соль фосфорной кислоты соединения формулы II является, по существу, выделенной.

В некоторых вариантах осуществления соль фосфорной кислоты соединения формулы II имеет по меньшей мере один пик XRPD при значениях 2-theta, выбранных из около 5,3°, около 9,1°, около 14,9°.

около 15,8° и около 19,3°. В некоторых вариантах осуществления соль фосфорной кислоты соединения формулы II имеет по меньшей мере два пика XRPD при значениях 2-theta, выбранных из около 5,3°, около 9,1°, около 14,9°, около 15,8° и около 19,3°. В некоторых вариантах осуществления соль фосфорной кислоты соединения формулы II имеет по меньшей мере три пика XRPD при значениях 2-theta, выбранных из около 5,3°, около 9,1°, около 14,9°, около 15,8° и около 19,3°. В некоторых вариантах осуществления соль фосфорной кислоты соединения формулы II имеет по меньшей мере четыре пика XRPD при значениях 2-theta, выбранных из около 5,3°, около 9,1°, около 14,9°, около 15,8° и около 19,3°. В некоторых вариантах осуществления соль фосфорной кислоты соединения формулы II содержит следующие пики XRPD при значениях 2-theta: 5,3°, около 9,1°, около 14,9°, около 15,8° и около 19,3°.

В некоторых вариантах осуществления соль фосфорной кислоты соединения формулы II имеет профиль XRPD, по существу соответствующий продемонстрированному на фиг. 4.

В некоторых вариантах осуществления соль фосфорной кислоты соединения формулы II имеет термограмму ДСК, имеющую эндотермический пик при около 257,2°C.

В некоторых вариантах осуществления соль фосфорной кислоты соединения формулы II имеет термограмму ДСК, по существу соответствующую продемонстрированной на фиг. 5. В некоторых вариантах осуществления соль фосфорной кислоты соединения формулы II имеет термограмму ТГА, по существу соответствующую продемонстрированной на фиг. 6.

В некоторых вариантах осуществления настоящая заявка обеспечивает соль малеиновой кислоты N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида (в настоящем документе также называемая малеатом соединения формулы II, малеатом соединения II или любой ее вариацией).

В некоторых вариантах осуществления соль представляет собой стехиометрическое соотношение 1:1 N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида к малеиновой кислоте.

В некоторых вариантах осуществления соль малеиновой кислоты соединения формулы II является кристаллической.

В некоторых вариантах осуществления соль малеиновой кислоты соединения формулы II является, по существу, выделенной.

В некоторых вариантах осуществления соль малеиновой кислоты соединения формулы II имеет по меньшей мере один пик XRPD при значениях 2-θ, выбранных из около 4,5°, около 6,5°, около 14,1°, около 24,0° и около 28,2°. В некоторых вариантах осуществления соль малеиновой кислоты соединения формулы II имеет по меньшей мере два пика XRPD при значениях 2-theta, выбранных из около 4,5°, около 6,5°, около 14,1°, около 24,0° и около 28,2°. В некоторых вариантах осуществления соль малеиновой кислоты соединения формулы II имеет по меньшей мере три пика XRPD при значениях 2-θ, выбранных из около 4,5°, около 6,5°, около 14,1°, около 24,0° и около 28,2°. В некоторых вариантах осуществления соль малеиновой кислоты соединения формулы II имеет по меньшей мере четыре пика XRPD при значениях 2-θ, выбранных из около 4,5°, около 6,5°, около 14,1°, около 24,0° и около 28,2°. В некоторых вариантах осуществления соль малеиновой кислоты соединения формулы II содержит следующие пики XRPD при значениях 2-θ: около 4,5°, около 6,5°, около 14,1°, около 24,0° и около 28,2°.

В некоторых вариантах осуществления соль малеиновой кислоты соединения формулы II имеет профиль XRPD, по существу соответствующий продемонстрированному на фиг. 7.

В некоторых вариантах осуществления соль малеиновой кислоты соединения формулы II имеет термограмму ДСК, имеющую эндотермический пик при около 194,8°C и/или около 239,7°C. В некоторых вариантах осуществления соль малеиновой кислоты соединения формулы II имеет термограмму ДСК, по существу соответствующую продемонстрированной на фиг. 8. В некоторых вариантах осуществления соль малеиновой кислоты соединения формулы II имеет термограмму ТГА, по существу соответствующую продемонстрированной на фиг. 9.

В некоторых вариантах осуществления настоящая заявка обеспечивает соль серной кислоты N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида (в настоящем документе также называемая гемисульфатом соединения формулы II, гемисульфатом соединения II или любой ее вариацией).

В некоторых вариантах осуществления соль представляет собой стехиометрическое соотношение 1:0,5 (т.е. 2:1) N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида к серной кислоте.

В некоторых вариантах осуществления гемисульфатная соль серной кислоты соединения формулы II является кристаллической.

В некоторых вариантах осуществления гемисульфатная соль серной кислоты соединения формулы II является, по существу, выделенной.

В некоторых вариантах осуществления гемисульфатная соль серной кислоты соединения формулы II имеет по меньшей мере один пик XRPD при значениях 2-theta, выбранных из около 5,3°, около 8,5°,

около 15,3°, около 20,1° и около 24,9°. В некоторых вариантах осуществления гемисульфатная соль серной кислоты соединения формулы II имеет по меньшей мере два пика XRPD при значениях 2-θ, выбранных из около 5,3°, около 8,5°, около 15,3°, около 20,1° и около 24,9°. В некоторых вариантах осуществления гемисульфатная соль серной кислоты соединения формулы II имеет по меньшей мере три пика XRPD при значениях 2-θ, выбранных из около 5,3°, около 8,5°, около 15,3°, около 20,1° и около 24,9°. В некоторых вариантах осуществления гемисульфатная соль серной кислоты соединения формулы II имеет по меньшей мере четыре пика XRPD при значениях 2-θ, выбранных из около 5,3°, около 8,5°, около 15,3°, около 20,1° и около 24,9°. В некоторых вариантах осуществления гемисульфатная соль серной кислоты соединения формулы II содержит следующие пики XRPD при значениях 2-θ: около 5,3°, около 8,5°, около 15,3°, около 20,1° и около 24,9°.

В некоторых вариантах осуществления гемисульфатная соль серной кислоты соединения формулы II имеет профиль XRPD, по существу соответствующий продемонстрированному на фиг. 10.

В некоторых вариантах осуществления гемисульфатная соль серной кислоты соединения формулы II имеет термограмму ДСК, имеющую эндотермический пик при около 289,4°C. В некоторых вариантах осуществления гемисульфатная соль серной кислоты соединения формулы II имеет термограмму ДСК, по существу соответствующую продемонстрированной на фиг. 11. В некоторых вариантах осуществления гемисульфатная соль серной кислоты соединения формулы II имеет термограмму ТГА, по существу соответствующую продемонстрированной на фиг. 12.

В некоторых вариантах осуществления настоящая заявка обеспечивает соль соляной кислоты N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида (в настоящем документе также называемая солью соляной кислоты соединения формулы II, солью соляной кислоты соединения II или любой ее вариацией).

В некоторых вариантах осуществления соль представляет собой стехиометрическое соотношение 1:1 N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида к соляной кислоте.

В некоторых вариантах осуществления соль соляной кислоты соединения формулы II является кристаллической.

В некоторых вариантах осуществления соль соляной кислоты соединения формулы II является, по существу, выделенной.

В некоторых вариантах осуществления соль соляной кислоты соединения формулы II имеет по меньшей мере один пик XRPD при значениях 2-θ, выбранных из около 6,5°, около 9,7°, около 14,9°, около 21,5° и около 23,9°. В некоторых вариантах осуществления соль соляной кислоты соединения формулы II имеет по меньшей мере два пика XRPD при значениях 2-θ, выбранных из около 6,5°, около 9,7°, около 14,9°, около 21,5° и около 23,9°. В некоторых вариантах осуществления соль соляной кислоты соединения формулы II имеет по меньшей мере три пика XRPD при значениях 2-θ, выбранных из около 6,5°, около 9,7°, около 14,9°, около 21,5° и около 23,9°. В некоторых вариантах осуществления соль соляной кислоты соединения формулы II имеет по меньшей мере четыре пика XRPD при значениях 2-θ, выбранных из около 6,5°, около 9,7°, около 14,9°, около 21,5° и около 23,9°. В некоторых вариантах осуществления соль соляной кислоты соединения формулы II содержит следующие пики XRPD при значениях 2-θ: около 6,5°, около 9,7°, около 14,9°, около 21,5° и около 23,9°.

В некоторых вариантах осуществления соль соляной кислоты соединения формулы II имеет профиль XRPD, по существу соответствующий продемонстрированному на фиг. 13.

В некоторых вариантах осуществления соль соляной кислоты соединения формулы II имеет термограмму ДСК, имеющую эндотермический пик при около 190°C. В некоторых вариантах осуществления соль соляной кислоты соединения формулы II имеет термограмму ДСК, по существу соответствующую продемонстрированной на фиг. 14. В некоторых вариантах осуществления соль соляной кислоты соединения формулы II имеет термограмму ТГА, по существу соответствующую продемонстрированной на фиг. 15.

В некоторых вариантах осуществления настоящая заявка обеспечивает соль салициловой кислоты N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида (в настоящем документе также называемая салицилатом соединения формулы II, салицилатом соединения II или любой ее вариацией).

В некоторых вариантах осуществления соль представляет собой стехиометрическое соотношение 1:1 N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида к салициловой кислоте.

В некоторых вариантах осуществления соль салициловой кислоты соединения формулы II является кристаллической.

В некоторых вариантах осуществления соль салициловой кислоты соединения формулы II является по существу выделенной.

В некоторых вариантах осуществления соль салициловой кислоты соединения формулы II имеет по меньшей мере один пик XRPD при значениях 2- θ , выбранных из около 7,3°, около 14,4°, около 15,7°, около 19,9° и около 21,9°. В некоторых вариантах осуществления соль салициловой кислоты соединения формулы II имеет по меньшей мере два пика XRPD при значениях 2- θ , выбранных из около 7,3°, около 14,4°, около 15,7°, около 19,9° и около 21,9°. В некоторых вариантах осуществления соль салициловой кислоты соединения формулы II имеет по меньшей мере три пика XRPD при значениях 2- θ , выбранных из около 7,3°, около 14,4°, около 15,7°, около 19,9° и около 21,9°. В некоторых вариантах осуществления соль салициловой кислоты соединения формулы II имеет по меньшей мере четыре пика XRPD при значениях 2- θ , выбранных из около 7,3°, около 14,4°, около 15,7°, около 19,9° и около 21,9°. В некоторых вариантах осуществления соль салициловой кислоты соединения формулы II содержит следующие пики XRPD при значениях 2- θ : около 7,3°, около 14,4°, около 15,7°, около 19,9° и около 21,9°.

В некоторых вариантах осуществления соль салициловой кислоты соединения формулы II имеет профиль XRPD, по существу соответствующий продемонстрированному на фиг. 16.

В некоторых вариантах осуществления соль салициловой кислоты соединения формулы II имеет термограмму ДСК, имеющую эндотермический пик при около 181,7°C, около 224,9°C и/или 264,5°C. В некоторых вариантах осуществления соль салициловой кислоты соединения формулы II имеет термограмму ДСК, по существу соответствующую продемонстрированной на фиг. 17. В некоторых вариантах осуществления соль салициловой кислоты соединения формулы II имеет термограмму ТГА, по существу соответствующую продемонстрированной на фиг. 18.

В некоторых вариантах осуществления настоящая заявка обеспечивает соль метансульфоновой кислоты N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида (в настоящем документе также называемая мезилатом соединения формулы II, мезилатом соединения II или любой ее вариацией).

В некоторых вариантах осуществления соль представляет собой стехиометрическое соотношение 1:1 N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида к метансульфоновой кислоте.

В некоторых вариантах осуществления соль метансульфоновой кислоты соединения формулы II является кристаллической.

В некоторых вариантах осуществления соль метансульфоновой кислоты соединения формулы II является, по существу, выделенной.

В некоторых вариантах осуществления соль метансульфоновой кислоты соединения формулы II имеет по меньшей мере один пик XRPD при значениях 2- θ , выбранных из около 5,0°, около 8,2°, около 13,2° и около 16,9°. В некоторых вариантах осуществления соль метансульфоновой кислоты соединения формулы II имеет по меньшей мере два пика XRPD при значениях 2- θ , выбранных из около 5,0°, около 8,2°, около 13,2° и около 16,9°. В некоторых вариантах осуществления соль метансульфоновой кислоты соединения формулы II имеет по меньшей мере три пика XRPD при значениях 2- θ , выбранных из около 5,0°, около 8,2°, около 13,2° и около 16,9°. В некоторых вариантах осуществления соль метансульфоновой кислоты соединения формулы II содержит следующие пики XRPD при значениях 2- θ : около 5,0°, около 8,2°, около 13,2° и около 16,9°.

В некоторых вариантах осуществления соль метансульфоновой кислоты соединения формулы II имеет профиль XRPD, по существу соответствующий продемонстрированному на фиг. 19.

В некоторых вариантах осуществления соль метансульфоновой кислоты соединения формулы II имеет термограмму ДСК, имеющую эндотермический пик при около 174,8°C. В некоторых вариантах осуществления соль метансульфоновой кислоты соединения формулы II имеет термограмму ДСК, по существу соответствующую продемонстрированной на фиг. 20. В некоторых вариантах осуществления соль метансульфоновой кислоты соединения формулы II имеет термограмму ТГА, по существу соответствующую продемонстрированной на фиг. 21.

В некоторых вариантах осуществления настоящая заявка обеспечивает соль этансульфоновой кислоты N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида (в настоящем документе также называемая эзилатом соединения формулы II, эзилатом соединения II или любой ее вариацией).

В некоторых вариантах осуществления соль представляет собой стехиометрическое соотношение 1:1 N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида к этансульфоновой кислоте.

В некоторых вариантах осуществления соль этансульфоновой кислоты соединения формулы II является кристаллической.

В некоторых вариантах осуществления соль этансульфоновой кислоты соединения формулы II является, по существу, выделенной.

В некоторых вариантах осуществления соль этансульфоновой кислоты соединения формулы II имеет по меньшей мере один пик XRPD при значениях 2- θ , выбранных из около 4,9°, около 7,6°, около 15,4°,

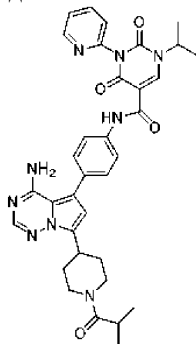
около 16,8° и около 17,5°. В некоторых вариантах осуществления соль этансульфоновой кислоты соединения формулы II имеет по меньшей мере два пика XRPD при значениях 2-θ, выбранных из около 4,9°, около 7,6°, около 15,4°, около 16,8° и около 17,5°. В некоторых вариантах осуществления соль этансульфоновой кислоты соединения формулы II имеет по меньшей мере три пика XRPD при значениях 2-θ, выбранных из около 4,9°, около 7,6°, около 15,4°, около 16,8° и около 17,5°. В некоторых вариантах осуществления соль этансульфоновой кислоты соединения формулы II имеет по меньшей мере четыре пика XRPD при значениях 2-θ, выбранных из около 4,9°, около 7,6°, около 15,4°, около 16,8° и около 17,5°. В некоторых вариантах осуществления соль этансульфоновой кислоты соединения формулы II содержит следующие пики XRPD при значениях 2-θ: около 4,9°, около 7,6°, около 15,4°, около 16,8° и около 17,5°. В некоторых вариантах осуществления соль этансульфоновой кислоты соединения формулы II содержит следующие пики XRPD при значениях 2-θ: около 4,9°, около 7,6°, около 15,4° и около 17,5°.

В некоторых вариантах осуществления соль этансульфоновой кислоты соединения формулы II имеет профиль XRPD, по существу соответствующий продемонстрированному на фиг. 22.

В некоторых вариантах осуществления соль этансульфоновой кислоты соединения формулы II имеет термограмму ДСК, имеющую эндотермический пик при около 187,7°C. В некоторых вариантах осуществления эзилат соединения формулы II имеет термограмму ДСК, по существу соответствующую продемонстрированной на фиг. 23. В некоторых вариантах осуществления эзилат соединения формулы II имеет термограмму ТГА, по существу соответствующую продемонстрированной на фиг. 24.

Способы

В настоящей заявке дополнительно предложен способ получения соли формулы I



I.

Соответственно в настоящем документе предложен способ получения соли, которая представляет собой соль малеиновой кислоты N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-(пиридин-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид, включающий в себя введение в реакцию соединения формулы I с малеиновой кислотой для образования указанной соли. Способ получения соли малеиновой кислоты соединения формулы I показан на схеме 1 и описан в примере 1.

В некоторых вариантах осуществления около 1 эквивалента малеиновой кислоты используется на основе 1 эквивалента соединения формулы I.

В некоторых вариантах осуществления указанное введение в реакцию соединения формулы I с малеиновой кислотой выполняется в присутствии компонента растворителя.

В некоторых вариантах осуществления указанный растворитель содержит метанол.

В некоторых вариантах осуществления указанный растворитель содержит дихлорметан.

В некоторых вариантах осуществления указанный растворитель содержит метанол и дихлорметан.

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает в себя удаление существенной части дихлорметана для осаждения указанной соли.

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает в себя удаление существенной части дихлорметана для осаждения указанной соли.

В некоторых вариантах осуществления указанный способ перед указанным введением в реакцию дополнительно включает в себя получение раствора соединения формулы I в компоненте растворителя.

В дополнительном варианте осуществления раствор получают путем нагревания суспензии соединения формулы I в компоненте растворителя до температуры от около 45 до около 55°C.

В дополнительном варианте осуществления указанный способ дополнительно включает в себя перемешивание указанного раствора; а также фильтрацию указанного раствора с получением фильтрата перед указанным введением в реакцию соединения формулы I с малеиновой кислотой.

В дополнительном варианте осуществления указанный способ дополнительно включает в себя добавление активированного угля и силикагеля к раствору после указанной стадии нагревания указанной суспензии до температуры от около 45 до около 55°C с получением раствора и перед указанной стадией перемешивания указанного раствора.

В некоторых вариантах осуществления способ получения соли малеиновой кислоты N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-(пиридин-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида включает в себя: добавление соединения формулы I к компоненту растворителя при комнатной температуре с получением суспензии; нагревание указанной суспензии до температуры от около 45 до около 55°C с получением раствора; перемешивание указанного раствора; фильтрацию указанного раствора с получением фильтрата; добавление малеиновой кислоты к указанному фильтрату; и удаление растворителя из указанного фильтрата для осаждения указанной соли.

В некоторых вариантах осуществления указанный растворитель содержит метанол.

В некоторых вариантах осуществления указанный растворитель содержит дихлорметан.

В некоторых вариантах осуществления указанный растворитель содержит метанол и дихлорметан.

В некоторых вариантах осуществления указанный способ дополнительно включает в себя добавление активированного угля к раствору после указанной стадии нагревания указанной суспензии до температуры от около 45 до около 55°C с получением раствора и перед указанной стадией перемешивания указанного раствора.

В некоторых вариантах осуществления указанный способ дополнительно включает в себя добавление силикагеля к раствору после указанной стадии нагревания указанной суспензии до температуры от около 45 до около 55°C с получением раствора и перед указанной стадией перемешивания указанного раствора.

В некоторых вариантах осуществления указанный способ дополнительно включает в себя добавление активированного угля и силикагеля к раствору после указанной стадии нагревания указанной суспензии до температуры от около 45 до около 55°C с получением раствора и перед указанной стадией перемешивания указанного раствора.

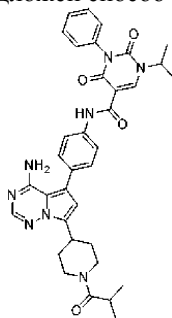
В настоящем документе предложен способ получения формы II соли малеиновой кислоты N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-(пиридин-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида, включающий в себя выпаривание насыщенного раствора соли малеиновой кислоты соединения I в хлороформе при температуре 25 ± 1°C. Способ получения формы II соли малеиновой кислоты соединения формулы I можно найти в примере 16, табл. 10.

В настоящем документе предложен способ получения формы III соли малеиновой кислоты N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-(пиридин-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида, включающий в себя выпаривание насыщенного раствора соли малеиновой кислоты соединения I в 1,4-диоксане при температуре 25 ± 1°C. Способ получения формы III соли малеиновой кислоты соединения формулы I можно найти в примере 16, табл. 10.

В настоящем документе предложен способ получения формы IV соли малеиновой кислоты N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-(пиридин-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида, включающий в себя выпаривание насыщенного раствора соли малеиновой кислоты соединения I в n-BuOH при температуре 50 ± 1°C. Способ получения формы IV соли малеиновой кислоты соединения формулы I можно найти в примере 16, табл. 10.

В настоящем документе предложен способ получения формы V соли малеиновой кислоты N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-(пиридин-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида, включающий в себя добавление насыщенного раствора соли малеиновой кислоты соединения I в дихлорметане к гептану и перемешивание. Способ получения формы V соли малеиновой кислоты соединения формулы I можно найти в примере 16, табл. 10.

В настоящей заявке дополнительно предложен способ получения соли формулы II



II.

Соответственно в настоящем документе предложен способ получения соли, которая представляет собой гемисульфатную соль серной кислоты N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-

ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида, включающий в себя введение в реакцию соединения формулы II с серной кислотой для образования указанной соли. Способы получения гемисульфатной соли серной кислоты соединения формулы II можно найти в примере 2 и примере 8, табл. 2.

В некоторых вариантах осуществления около 0,6 эквивалента серной кислоты используется на основе 1 эквивалента соединения формулы II.

В некоторых вариантах осуществления способ включает в себя: добавление соединения формулы II к компоненту растворителя с получением раствора; добавление серной кислоты к указанному раствору при комнатной температуре; концентрирование раствора с получением суспензии; перемешивание суспензии при температуре от около 60 до около 70°C; и охлаждение суспензии до температуры от около 15 до около 25°C для осаждения указанной соли.

В некоторых вариантах осуществления компонент растворителя содержит метанол.

В некоторых вариантах осуществления компонент растворителя содержит дихлорметан.

В некоторых вариантах осуществления компонент растворителя содержит метанол и дихлорметан.

В некоторых вариантах осуществления серная кислота имеет концентрацию около 1М в воде.

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает в себя получение соли серной кислоты N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида. Способ получения соли серной кислоты соединения формулы II показан на схеме 2 и описан в примере 2.

В некоторых вариантах осуществления способ получения соли, которая представляет собой соль серной кислоты N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида, включает в себя введение в реакцию соединения формулы II с около 1 экв. серной кислоты на основе 1 экв. соединения формулы II.

В некоторых вариантах осуществления способ получения соли серной кислоты N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида включает в себя добавление соединения формулы II к первому компоненту растворителя при комнатной температуре с получением раствора; нагревание раствора до температуры от около 50 до около 60°C; добавление серной кислоты к указанному раствору и удаление растворителя для осаждения соли серной кислоты.

В некоторых вариантах осуществления первый растворитель содержит метанол.

В некоторых вариантах осуществления серную кислоту добавляют в виде раствора в воде.

В некоторых вариантах осуществления описанные выше способы получения гемисульфатной соли серной кислоты N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида включает в себя следующие стадии: добавление соли серной кислоты N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида ко второму компоненту растворителя с образованием суспензии; нагревание суспензии до температуры от около 30 до около 40°C; перемешивание суспензии и сбор полученной в результате гемисульфатной соли серной кислоты.

В некоторых вариантах осуществления второй компонент растворителя содержит воду.

В настоящем документе предложен способ получения аморфной формы гемисульфатной соли серной кислоты N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида. Способ получения аморфной формы гемисульфатной соли серной кислоты соединения формулы II показан на схеме 1 и описан в примере 2.

В некоторых вариантах осуществления получение аморфной формы гемисульфатной соли серной кислоты N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида включает в себя следующие стадии: добавление гемисульфатной соли серной кислоты N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида к третьему компоненту растворителя при комнатной температуре с образованием раствора; фильтрация раствора; концентрирование фильтрата; и сушка полученного в результате твердого вещества с получением аморфной гемисульфатной соли серной кислоты.

В некоторых вариантах осуществления третий компонент растворителя содержит ацетон и метанол.

В настоящем документе предложен способ получения соли, которая представляет собой соль фосфорной кислоты N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида, включающий в себя введение в реакцию соединения формулы II с фосфорной кислотой для образования указанной соли. Способ получения соли фосфорной кислоты соединения формулы II можно найти в примере 8, табл. 2. В некоторых вариантах осуществления около 1,2 эквивалента фосфорной кислоты используется

на основе 1 эквивалента соединения формулы II.

В настоящем документе предложен способ получения соли, которая представляет собой соль малеиновой кислоты N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида, включающий в себя введение в реакцию соединения формулы II с малеиновой кислотой для образования указанной соли. Способ получения соли малеиновой кислоты соединения формулы II можно найти в примере 8, табл. 2. В некоторых вариантах осуществления около 1,5 экв. малеиновой кислоты используется на основе 1 экв. соединения формулы II.

В настоящем документе предложен способ получения соли, которая представляет собой соль соляной кислоты N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида, включающий в себя введение в реакцию соединения формулы II с соляной кислотой для образования указанной соли. Способ получения соли соляной кислоты соединения формулы II можно найти в примере 8, табл. 2. В некоторых вариантах осуществления около 1,2 экв. соляной кислоты используется на основе 1 экв. соединения формулы II.

В настоящем документе предложен способ получения соли, которая представляет собой соль салициловой кислоты N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида, включающий в себя введение в реакцию соединения формулы II с салициловой кислотой для образования указанной соли. Способ получения соли салициловой кислоты соединения формулы II можно найти в примере 8, табл. 2. В некоторых вариантах осуществления около 1,2 экв. салициловой кислоты используется на основе 1 экв. соединения формулы II.

В настоящем документе предложен способ получения соли, которая представляет собой соль метансульфоновой кислоты N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида, включающий в себя введение в реакцию соединения формулы II с метансульфоновой кислотой для образования указанной соли. Способ получения соли метансульфоновой кислоты соединения формулы II можно найти в примере 8, табл. 2. В некоторых вариантах осуществления около 1 экв. метансульфоновой кислоты используется на основе 1 экв. соединения формулы II.

В настоящем документе предложен способ получения соли, которая представляет собой соль этансульфоновой кислоты N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида, включающий в себя введение в реакцию соединения формулы II с этансульфоновой кислотой для образования указанной соли. Способ получения соли этансульфоновой кислоты соединения формулы II можно найти в примере 8, табл. 2. В некоторых вариантах осуществления около 1 экв. этансульфоновой кислоты используется на основе 1 экв. соединения формулы II.

Следует понимать, что некоторые особенности данного раскрытия, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть представлены в комбинации в виде одного варианта осуществления (тогда как варианты осуществления предназначены для комбинирования, как если бы были написаны во множестве зависимых форм). И, наоборот, различные особенности данного раскрытия, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут быть представлены отдельно или в любой подходящей подкомбинации.

Соли и соединения данного раскрытия также могут включать в себя все изотопы и атомы, которые присутствуют в промежуточных соединениях или конечных солях или соединениях. Изотопы включают в себя те атомы, которые имеют одинаковый атомный номер, но разные массовые значения. Например, изотопы водорода включают в себя тритий и дейтерий.

В некоторых вариантах осуществления соединения или соли могут встречаться вместе с другими веществами, такими как вода или растворители (например, гидраты и сольваты), или могут быть выделенными.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, или их соли (например, соль малеиновой кислоты соединения формулы I или гемисульфатную соль серной кислоты соединения формулы II) являются, по существу, выделенными.

Фраза "фармацевтически приемлемый" используется в настоящем документе для обозначения таких соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые в рамках рационального медицинского решения являются подходящими для применения в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения соразмерно разумному соотношению пользы/риска.

Как будет понятно, соединения, предложенные в настоящем документе, включая их соли, могут быть получены с использованием известных методов органического синтеза и могут быть синтезированы в соответствии с любым из многочисленных возможных путей синтеза. Способы, описанные в настоящем документе, можно контролировать в соответствии с любым подходящим способом, известным в данной области техники. Например, образование продукта можно контролировать с помощью спектро-

скопических средств, таких как спектроскопия ядерного магнитного резонанса (например, ^1H или ^{13}C), инфракрасная спектроскопия или спектрофотометрия (например, УФ в видимом диапазоне), или с помощью хроматографии, такой как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) или тонкослойная хроматография (ТСХ) либо других родственных методов.

Используемый в настоящем документе термин "введение в реакцию" известен в данной области техники и обычно относится к объединению вместе химических реагентов таким образом, чтобы обеспечить их взаимодействие на молекулярном уровне с целью достижения химической или физической трансформации. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию включает два реагента, причем один или более эквивалентов второго реагента используются по отношению к первому реагенту. Стадии реакции в способах, описанных в настоящем документе, могут проводиться в течение времени и при условиях, подходящих для получения указанного продукта.

Реакции в способах, описанных в настоящем документе, могут быть проведены в подходящих растворителях, которые могут быть легко выбраны специалистом в области органического синтеза. Подходящие растворители могут быть по существу неакционноспособными по отношению к исходным веществам (реагентам), промежуточным продуктам или продуктам при температурах, при которых проводятся реакции, например, температурах, которые могут варьироваться от температуры замораживания растворителя до температуры кипения растворителя. Данную реакцию можно проводить в одном растворителе или смеси более чем одного растворителя. В зависимости от конкретной стадии реакции могут быть выбраны подходящие растворители (или их смеси) для конкретной стадии реакции.

Подходящие растворители могут включать в себя галогенированные растворители, такие как четыреххлористый углерод, бромдихлорметан, дибромхлорметан, бромоформ, хлороформ, бромхлорметан, дибромметан, хлористый бутил, дихлорметан, тетрахлорэтилен, трихлорэтилен, 1,1,1-трихлорэтан, 1,1,2-трихлорэтан, 1,1-дихлорэтан, 2-хлорпропан, 1,2-дихлорэтан, 1,2-дибромэтан, гексафторбензол, 1,2,4-трихлорбензол, 1,2-дихлорбензол, хлорбензол, фторбензол, их смеси и т. п.

Подходящие эфирные растворители включают в себя диметоксиметан, тетрагидрофуран, 1,3-диоксан, 1,4-диоксан, фуран, диэтиловый эфир, диметиловый эфир этиленгликоля, диэтиловый эфир этиленгликоля, диметиловый эфир диэтиленгликоля, диэтиловый эфир диэтиленгликоля, диметиловый эфир триэтиленгликоля, анизол, метиловый эфир трет-бутила, их смеси и т. п.

Подходящие протонные растворители могут включать в себя в качестве примера и без ограничения воду, метанол, этанол, 2-нитроэтанол, 2-фторэтанол, 2,2,2-трифторэтанол, этиленгликоль, 1-пропанол, 2-пропанол, 2-метоксиэтанол, 1-бутанол, 2-бутанол, изобутиловый спирт, трет-бутиловый спирт, 2-этоксиэтанол, диэтиленгликоль, 1-, 2- или 3-пентанол, неопентиловый спирт, трет-пентиловый спирт, монометиловый эфир диэтиленгликоля, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля, циклогексанол, бензиловый спирт, фенол или глицерин.

Подходящие апротонные растворители могут включать в себя в качестве примера и без ограничения тетрагидрофуран (ТГФ), N,N-диметилформамид (ДМФА), N,N-диметилацетамид (DMA), 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагидро-2(1H)-пиримидинон (DMPU), 1,3-диметил-2-имидазолидинон (DMI), N-метилпирролидинон (NMP), формамид, N-метилацетамид, N-метилформамид, ацетонитрил, диметилсульфоксид, пропионитрил, этилформиат, метилацетат, гексахлорацетон, ацетон, этилметилкетон, этилацетат, сульфолан, N,N-диметилпропионамид, тетраметилмочевину, нитрометан, нитробензол или гексаметилфосфорамид.

Подходящие углеводородные растворители включают в себя бензол, циклогексан, пентан, гексан, толуол, циклогептан, метилциклогексан, гептан, этилбензол, m-, o- или p-ксилол, октан, индан, нонан или нафталин.

Реакции в способах, описанных в настоящем документе, могут быть проведены при соответствующих температурах, которые могут быть легко определены специалистом в данной области техники. Значения температуры реакции будут зависеть, например, от точек плавления и кипения реагентов и растворителей, если они присутствуют; термодинамики реакции (например, интенсивные экзотермические реакции могут проводиться при пониженных температурах) и кинетики реакции (например, высокоэнергетический барьер активации может требовать повышенных температур).

Используемые в настоящем документе выражения "температура окружающей среды" и "комнатная температура", или "КТ", понятны в данной области и обычно относятся к температуре, например, температуре реакции, которая примерно равняется температуре в комнате, в которой проводится реакция, например, температуре от около 20 до около 30°C.

Реакции в способах, описанных в настоящем документе, могут быть проведены в атмосфере воздуха или в инертной атмосфере. Как правило, реакции, содержащие реагенты или продукты, которые по существу являются реакционноспособными по отношению к воздуху, могут проводиться с использованием чувствительных к воздушной среде синтетических методик, хорошо известных специалисту в данной области техники.

Способы использования

Соли по настоящему изобретению (например, соли соединений формул I и II) могут модулировать или ингибировать активность ТАМ-киназы. Например, соединения по настоящему изобретению могут

использоваться для ингибирования активности ТАМ-киназы в клетке или у индивидуума или пациента, нуждающегося в ингибировании киназ, путем ведения ингибирующего количества соединения по настоящему изобретению в клетку, индивидууму или пациенту.

В некоторых вариантах осуществления соли по настоящему изобретению являются селективными к ТАМ-киназам относительно одной или более других киназ. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению являются селективными к ТАМ-киназам относительно других киназ. В некоторых вариантах осуществления селективность выше в 2 раза или более, 3 раза или более, 5 раз или более, 10 раз или более, 25 раз или более, 50 раз или более или 100 раз или более.

Соли по настоящему изобретению могут ингибировать одну или более из AXL, MER и TYRO3. В некоторых вариантах осуществления соли являются селективными к одной ТАМ-киназе относительно другой. "Селективный" означает, что соединение связывается с ТАМ-киназой или ингибирует ее с большей аффинностью или активностью, соответственно, по сравнению с эталонным ферментом, таким как другая ТАМ-киназа. Например, соли могут быть селективными к AXL относительно MER и TYRO3, селективными к MER относительно AXL и TYRO3 или селективными к AXL и MER относительно TYRO3. В некоторых вариантах осуществления соли ингибируют всех членов семейства ТАМ-киназ (например, AXL, MER и TYRO3). В некоторых вариантах осуществления соли могут быть селективными к AXL и MER относительно TYRO3 и других киназ. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ ингибирования киназ AXL и MER, который включает в себя контактирование киназ AXL и MER с солью, предложенной в настоящем документе, или ее фармацевтически приемлемой солью.

В качестве ингибиторов ТАМ-киназ соединения по настоящему изобретению являются пригодными для лечения различных заболеваний, связанных с аномальной экспрессией или активностью ТАМ-киназ. Соли соединений (формул I и II), которые ингибируют ТАМ-киназы, будут пригодны для предоставления средства предотвращения роста или индуцирования апоптоза в опухолях, в частности путем ингибирования ангиогенеза. Таким образом, ожидается, что соли окажутся пригодными при лечении или предотвращении пролиферативных заболеваний, таких как рак. В частности, опухоли с активирующими мутантными формами рецепторных тирозинкиназ или повышенной регуляцией рецепторных тирозинкиназ могут быть особенно чувствительными к таким ингибиторам.

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предлагает способ лечения заболевания или расстройства, опосредованного ТАМ-киназами, у пациента, нуждающегося в этом, включающий в себя стадию введения указанному пациенту соли, описанной в настоящем документе (например, солей соединений формул I и II), или ее фармацевтически приемлемых композиций.

Например, соли по настоящему изобретению являются пригодными для лечения рака. Примеры раковых заболеваний включают в себя рак мочевого пузыря, рак молочной железы, рак шейки матки, колоректальный рак, рак тонкой кишки, рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак заднего прохода, рак эндометрия, рак желудка, рак головы и шеи (например, рак гортани, гортаноглотки, носоглотки, ротоглотки, губ и рта), рак почек, рак печени (например, гепатоцеллюлярная карцинома, холангиоцеллюлярный рак), рак легкого (например, аденокарцинома, мелкоклеточный рак легкого или немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный и немелкоклеточный рак, бронхиальная карцинома, бронхиальная аденома, плеврорегочная бластома), рак яичников, рак предстательной железы, рак яичка, рак матки, рак пищевода, рак желчного пузыря, рак поджелудочной железы (например, карцинома экзокринной части поджелудочной железы), рак желудка, рак щитовидной железы, рак паращитовидной железы, рак кожи (например, плоскоклеточный рак, саркома Капоши, рак кожи клеток Меркеля) и рак головного мозга (например, астроцитомы, медуллобластомы, эпендимомы, нейроэктодермальные опухоли, шишковидные опухоли).

Другие виды раковых заболеваний, поддающиеся лечению соединениями по настоящему изобретению, включают в себя рак кости, интраокулярные раковые заболевания, гинекологические раковые заболевания, рак эндокринной системы, рак надпочечника, саркому мягких тканей, рак мочепускающего канала, рак пениса, рак гипофиза, тройной негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) и вызванные окружающей средой раковые заболевания, включая заболевания, индуцированные асбестом.

Дополнительные примеры раковых заболеваний включают в себя злокачественные заболевания кроветворной системы, такие как лейкоз или лимфома, множественная миелома, хроническая лимфоцитарная лимфома, Т-клеточный лейкоз взрослых, В-клеточная лимфома, кожная Т-клеточная лимфома, острый миелогенный лейкоз, лимфома Ходжкина или неходжкинская лимфома, миелолифферативные новообразования (например, истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия и первичный миелофиброз), макроглобулинемия Вальденстрема, волосатоклеточная лимфома, хроническая миелогенная лимфома, острая лимфобластная лимфома, СПИД-ассоциированные лимфомы и лимфома Беркитта.

Другие виды раковых заболеваний, поддающиеся лечению соединениями по настоящему изобретению, включают в себя опухоли глаз, глиобластомы, меланомы, рабдомиосаркомы, лимфосаркомы и остеосаркомы.

Соли по настоящему изобретению также могут быть пригодны для ингибирования метастазирования опухоли.

В некоторых вариантах осуществления заболевания и показания, которые поддаются лечению соединениями по настоящему изобретению, включают в себя без ограничения гематологические раковые заболевания, саркомы, раковые заболевания легких, раковые заболевания желудочно-кишечного тракта, раковые заболевания мочеполовой системы, раковые заболевания печени, раковые заболевания костей, раковые заболевания нервной системы, гинекологические раковые заболевания и раковые заболевания кожи.

Примеры гематологических раковых заболеваний включают в себя разновидности лимфомы и лейкоза, такие как острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), острый миелогенный лейкоз (ОМЛ), острый промиелоцитарный лейкоз (ОПМЛ), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), малая лимфоцитарная лимфома (МЛЛ), хронический миелогенный лейкоз (ХМЛ), диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДКВЛ), мантийноклеточная лимфома (МКЛ), лимфома маргинальной зоны (ЛМЗ), неходжкинская лимфома (включая рецидивирующую или рефрактерную НХЛ), фолликулярная лимфома (ФЛ), лимфома Ходжкина (ЛХ), лимфобластная лимфома, миелопролиферативные заболевания (например, первичный миелофиброз (ПМФ), истинная полицитемия (ИП), эссенциальный тромбоцитоз (ЭТ)), миелодиспластический синдром (МДС), Т-клеточная острая лимфобластная лимфома (Т-ОЛЛ), множественная миелома, кожная Т-клеточная лимфома, периферическая Т-клеточная лимфома, макроглобулинемия Вальденстрема, волосатоклеточная лимфома, хроническая миелогенная лимфома и лимфома Беркитта.

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

Примеры раковых заболеваний легких включают в себя немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), мелкоклеточный рак легкого, бронхогенную карциному (плоскоклеточную, недифференцированную мелкоклеточную, недифференцированную крупноклеточную, аденокарциному), альвеолярную (бронхиолярную) карциному, бронхиальную аденому, хондроматозную гамартому и мезотелиому.

Примеры раковых заболеваний желудочно-кишечного тракта включают в себя раковые заболевания пищевода (плоскоклеточная карцинома, аденокарцинома, лейомиосаркома, лимфома), желудка (карцинома, лимфома, лейомиосаркома), поджелудочной железы (протоковая аденокарцинома, инсулинома, глюкагонома, ульцерогенная аденома поджелудочной железы, карциноидные опухоли, випома), тонкой кишки (аденокарцинома, лимфома, карциноидные опухоли, саркома Капоши, лейомиома, гемангиома, липома, нейрофиброма, фиброма), толстой кишки (аденокарцинома, трубчатая аденома, ворсинчатая аденома, гамартома, лейомиома), колоректальный рак и рак желчного протока.

Примеры раковых заболеваний мочеполовой системы включают в себя раковые заболевания почек (аденокарцинома, опухоль Вильма [нефробластома], почечно-клеточная карцинома), мочевого пузыря и уретры (плоскоклеточная карцинома, карцинома переходных клеток, аденокарцинома, уротелиальная карцинома), предстательной железы (аденокарцинома, саркома) и яичек (семинома, тератома, эмбриональная карцинома, тератокарцинома, хориокарцинома, саркома, интерстициально-клеточный рак, фиброма, фиброаденома, аденоматоидные опухоли, липома).

Примеры раковых заболеваний печени включают в себя гепатому (гепатоцеллюлярную карциному), холангиокарциному, гепатобластому, ангиосаркому, гепатоцеллюлярную аденому и гемангиому.

Примеры раковых заболеваний костей включают в себя, например, остеогенную саркому (остеосаркому), фибросаркому, злокачественную фиброзную гистиоцитому, хондросаркому, саркому Юинга, злокачественную лимфому (саркому клеток ретикулума), множественную миелому, злокачественную гигантскую хордому опухолевых клеток, остеохондрому (костно-хрящевые экзостозы), доброкачественную хондрому, хондробластому, хондромиксофиброму, остеонидную остеому и гигантоклеточные опухоли.

Примеры раковых заболеваний нервной системы включают в себя раковые заболевания черепа (остеома, гемангиома, гранулема, ксантома, деформирующий остоз), мозговой оболочки (менингиома, менингиосаркома, глиоматоз), головного мозга (астроцитомы, медуллобластома, глиома, эпендимоглиома, герминома (пинеалома), глиобластома, полиморфная глиобластома, олигодендроглиома, шваннома, ретинобластома, врожденные опухоли) и спинного мозга (нейрофиброма, менингиома, глиома, саркома), а также нейробластому, болезнь Лермитта-Дюкло, новообразование центральной нервной системы (ЦНС), первичную лимфому ЦНС и опухоль оси позвоночника.

Примеры гинекологических раковых заболеваний включают в себя раковые заболевания матки (карцинома эндометрия), шейки матки (рак шейки матки, предопухолевая дисплазия шейки матки), яичников (рак яичника (серозная цистаденокарцинома, слизистая цистаденокарцинома, неклассифицированный рак), гранулезно-текальные клеточные опухоли, опухоль из сертоли-лейдиговских клеток, дисгерминома, злокачественная тератома), вульвы (плоскоклеточная карцинома, интраэпителиальная карцинома, аденокарцинома, фибросаркома, меланома), влагалища (прозрачная клеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома, ботриоидная саркома (эмбриональная рабдомиосаркома) и фаллопиевых труб (карцинома).

Примеры раковых заболеваний кожи включают в себя меланому, базальноклеточный рак, плоскоклеточный рак, саркому Капоши, рак кожи клеток Меркеля, дисплазию родинок, липому, ангиому, дер-

матофиброму и келоиды.

Примеры раковых заболеваний головы и шеи включают в себя глиобластома, меланому, рабдомиосаркому, лимфосаркому, остеосаркому, плоскоклеточные карциномы, аденокарциномы, рак полости рта, рак гортани, рак носоглотки, рак полости носа и околоносовых пазух, рак щитовидной железы и парашитовидной железы.

В некоторых вариантах осуществления настоящее раскрытие относится к способу лечения гепатоцеллюлярной карциномы у пациента, нуждающегося в этом, при этом способ включает в себя стадию введения указанному пациенту соли соединения формулы I, или соли соединения формулы II, или композиции, содержащей соль соединения формулы I или соль соединения формулы II.

В некоторых вариантах осуществления настоящее раскрытие относится к способу лечения рабдомиосаркомы, рака пищевода, рака молочной железы или рака головы или шеи у пациента, нуждающегося в этом, при этом способ включает в себя стадию введения указанному пациенту соли соединения формулы I, или соли соединения формулы II, или композиции, содержащей соль соединения формулы I или соль соединения формулы II.

В некоторых вариантах осуществления настоящее раскрытие относится к способу лечения ракового заболевания, причем раковое заболевание выбрано из группы, состоящей из гепатоцеллюлярного рака, рака молочной железы, рака мочевого пузыря, колоректального рака, меланомы, мезотелиомы, рака легкого, рака предстательной железы, рака поджелудочной железы, рака яичка, рака щитовидной железы, плоскоклеточной карциномы, глиобластомы, нейробластомы, рака матки и рабдомиосаркомы.

Нацеливание на рецепторные тирозинкиназы TAM может обеспечить терапевтический подход к лечению вирусных заболеваний (T Shibata, et al. The Journal of Immunology, 2014, 192, 3569-3581). Настоящее раскрытие относится к способу лечения инфекций, таких как вирусные инфекции. Способ включает в себя введение пациенту, нуждающегося в этом, терапевтически эффективного количества соли соединения формулы I, или соли соединения формулы II, или композиции, содержащей соль соединения формулы I или соль соединения формулы II.

Примеры вирусов, вызывающих инфекции, поддающиеся лечению способами по настоящему изобретению, включают в себя без ограничения вирус иммунодефицита человека, вирус папилломы человека, грипп, вирусы гепатита A, B, C или D, аденовирус, поксвирус, вирус простого герпеса, цитомегаловирус человека, вирус тяжелого острого респираторного синдрома, вирус Эбола, вирус Марбург и вирус кори. В некоторых вариантах осуществления вирусы, вызывающие инфекции, поддающиеся лечению способами по настоящему изобретению, включают в себя без ограничения гепатит (A, B или C), вирус герпеса (например, VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II и CMV, вирус Эпштейна-Барр), аденовирус, вирус гриппа, флавивирuses (например: лихорадка Западного Нила, лихорадка Денге, клещевой вирусный энцефалит, желтая лихорадка, Зика), эховирус, риновирус, вирус Коксаки, коронавирус, респираторно-синцитиальный вирус, вирус свинки, ротавирус, вирус кори, вирус краснухи, парвовирус, вирус коровьей оспы, вирус HTLV, вирус денге, вирус папилломы, вирус моллюска, вирус полиомиелита, вирус бешенства, вирус JC и вирус клещевого энцефалита.

В некоторых вариантах осуществления настоящее раскрытие относится к способу лечения тромбообразования (J.M.E.M. Cosemans et al. J. of Thrombosis and Haemostasis 2010, 8, 1797-1808 и A. Angelillo-Scherer et al. J. Clin. Invest 2008, 118, 583-596).

Комбинированные терапии

Один или более дополнительных фармацевтических агентов или способов лечения, таких как, например, противовирусные агенты, химиотерапевтические средства или другие противораковые агенты, иммунные усилители, иммунодепрессанты, лучевая терапия, противоопухолевые и противовирусные вакцины, терапия цитокинами (например, IL2, GM-CSF и т. д.) и/или ингибиторы тирозинкиназы, могут использоваться в комбинации с соединениями формулы (I) или соединением, как описано в настоящем документе, для лечения TAM-ассоциированных заболеваний, расстройств или состояний. Агенты можно комбинировать с солями по настоящему изобретению (например, солями соединений формул I и II) в одной лекарственной форме, или агенты можно вводить одновременно или последовательно в виде отдельных лекарственных форм.

Подходящие противовирусные агенты, которые предполагаются для использования в комбинации с солями по настоящему изобретению, могут содержать нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (NRTI), ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (NNRTI), ингибиторы протеазы и другие противовирусные препараты.

Примеры подходящих NRTI включают в себя зидовудин (AZT); диданозин (ddI); залцитабин (ddC); ставудин (d4T); ламивудин (3TC); абакавир (1592U89); адефовир дипивоксил [бис(РОМ)-РМЕА]; лобукавир (BMS-180194); BCH-10652; эмтрицитабин [(-)-FTC]; бета-L-FD4 (также известный как бета-L-D4C и называемый бета-L-2',3'-диклеокси-5-фторцитидин); DAPD, ((-)-бета-D-2,6,-диаминопуридиноксан) и лоденозин (FddA). Типичные подходящие NNRTI включают в себя невирапин (BI-RG-587); делаваирадин (BHAP, U-90152); эфавиренц (DMP-266); PNU-142721; AG-1549; MKC-442 (1-(этоксиг-метил)-5-(1-метилэтил)-6-(фенилметил)-(2,4(1H,3H)пиримидиндион) и (+)-каланолит А (NSC-675451) и В. Типичные подходящие ингибиторы протеазы включают в себя саквинавир (Ro 31-8959); ритонавир (ABT-538); ин-

динавир (МК-639); нелфавир (AG-1343); ампренавир (141W94); лазинавир (BMS-234475); DMP-450; BMS-2322623; ABT-378 и AG-1 549. Другие противовирусные агенты включают в себя гидроксимочевину, рибавирин, IL-2, IL-12, пентафузид и Yissum Project No. 11607.

Подходящие агенты для использования в комбинации с солями по настоящей заявке для лечения рака включают в себя химиотерапевтические средства, таргетные противораковые терапии, иммунотерапии или лучевую терапию. Соли по настоящему раскрытию могут быть эффективными в комбинации с антигормональными препаратами для лечения рака молочной железы и других опухолей. Подходящими примерами являются антиэстрогены, включая без ограничения тамоксифен и торемифен; ингибиторы ароматазы, включая без ограничения летрозол, анастрозол и экземестан; аденокортикостероиды (например, преднизон); прогестины (например, мегэстрола ацетат) и антагонисты рецепторов эстрогена (например, фулвестрант). Подходящие антигормональные препараты, используемые для лечения рака предстательной железы и других видов раковых заболеваний, также могут комбинироваться с соединениями по настоящему раскрытию. Такие препараты включают в себя антиандрогены, включая без ограничения флутамид, бикалутамид и нилутамид; аналоги рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона (LHRH), включая лейпролид, гозерелин, трипторелин и гистрелин; антагонисты LHRH (например, дегареликс); блокаторы рецепторов андрогенов (например, энзалутамид) и агенты, которые ингибируют выработку андрогенов (например, абиратерон).

Соли по настоящему изобретению можно комбинировать вместе или последовательно с другими агентами против мембранных рецепторных киназ, в особенности для пациентов, у которых развилась первичная или приобретенная устойчивость к таргетной терапии. Такие терапевтические агенты включают в себя ингибиторы или антитела против EGFR, Her2, VEGFR, c-Met, Ret, IGFR1, PDGFR, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, TrkA, TrkB, TrkC, ROS, c-Kit или Flt-3, а также против ассоциированных с раковыми заболеваниями гибридных киназ, таких как Bcr-Abl и EML4-Alk. Ингибиторы против EGFR включают в себя гефитиниб и эрлотиниб, а ингибиторы против EGFR/Her2 включают в себя без ограничения дакомитиниб, афатиниб, лапитиниб и нератиниб. Антитела против EGFR включают в себя без ограничения цетуксимаб, панитумумаб и нецитумумаб. Ингибиторы c-Met могут использоваться в комбинации с ингибиторами TAM. К ним относятся онартумзумаб, тивантиниб и INC-280. Агенты против FGFR включают в себя без ограничения AZD4547, BAY1187982, ARQ087, BGJ398, BIBF1120, TKI258, луцитиниб, довитиниб, TAS-120, JNJ-42756493 и Debiol347. Агенты против Trk включают в себя без ограничения LOXO-101 и RXDX-101. Агенты против Abl (или Bcr-Abl) включают в себя иматиниб, дазатиниб, нилотиниб и понатиниб, а агенты против Alk (или EML4-ALK) включают в себя кризотиниб.

Ингибиторы ангиогенеза могут быть эффективными при лечении некоторых опухолей в комбинации с ингибиторами TAM. К ним относятся антитела к VEGF или VEGFR или ингибиторы киназы VEGFR. Антитела или другие терапевтические белки против VEGF включают в себя бевацизумаб и афлиберцепт. Ингибиторы киназы VEGFR и другие антиангиогенные ингибиторы включают в себя без ограничения сунитиниб, сорафениб, акситиниб, седираниб, пазопаниб, регорафениб, бриваниб и вандетаниб.

Активация внутриклеточных сигнальных путей часто наблюдается при раковых заболеваниях, и агенты, нацеленные на компоненты этих путей, были скомбинированы с нацеленными на рецепторы агентами для повышения эффективности и снижения резистентности. Примеры агентов, которые можно комбинировать с соединениями по настоящему изобретению, включают в себя ингибиторы пути PI3K-AKT-mTOR, ингибиторы пути Raf-MAPK, ингибиторы пути JAK-STAT, ингибиторы Pim-киназ и ингибиторы шаперонов и прогрессирования клеточного цикла.

Агенты против Pi3-киназы включают в себя без ограничения пиларалисид, идедалисид, бупарлисид и IPI-549. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PI3K является селективным к PI3K-альфа, PI3K-бета, PI3K-гамма и PI3K-дельта. Ингибиторы mTOR, такие как рапамицин, сиролимус, темсиролимус и эверолимус, можно комбинировать с ингибиторами TAM-киназ. Другие подходящие примеры включают в себя без ограничения вемурафениб и дабрафениб (ингибиторы Raf), а также траметиниб, селуметиниб и GDC-0973 (ингибиторы MEK). Ингибиторы одной или более JAK (например, руксолитиниб, барицитиниб, тофацитиниб), Hsp90 (например, танеспимицин), циклинзависимых киназ (например, палбоциклиб), PARP (например, олапариб) и протеасом (например, бортезомиб, карфилзомиб) также можно комбинировать с соединениями по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK является селективным к JAK1 относительно JAK2 и JAK3. Агенты против Pim-киназ включают в себя без ограничения LGH447, INCB053914 и SGI-1776.

Другие подходящие агенты для использования в комбинации с солями по настоящему изобретению включают в себя комбинации химиотерапевтических средств, таких как двухкомпонентная химиотерапия на основе препаратов платины, которая используется для лечения рака легкого и других солидных опухолей (цисплатин или карбоплатин плюс гемцитабин; цисплатин или карбоплатин плюс доцетаксел; цисплатин или карбоплатин плюс паклитаксел; цисплатин или карбоплатин плюс пеметрексед), или гемцитабин плюс альбумин-стабилизированный паклитаксел (Abiraxane®).

Подходящие химиотерапевтические или другие противораковые агенты включают в себя, например, алкилирующие агенты (включая без ограничения азотистые иприты, производные этиленмина, алкилсульфонаты, нитрозомочевины и триазены), такие как урациловый иприт, хлорметин, циклофосфат-

мид (CytoxanTM), ифосфамид, мелфалан, хлорамбуцил, пипоброман, триэтиленмеламин, триэтилентиофосфорамин, бусульфид, кармустин, ломустин, стрептозоцин; дакарбазин и темозоломид.

Другие подходящие агенты для использования в комбинации с солями по настоящему изобретению включают в себя: дакарбазин (DTIC), необязательно, вместе с другими химиотерапевтическими препаратами, такими как кармустин (BCNU) и цисплатин; "Дармутский режим", который состоит из DTIC, BCNU, цисплатина и тамоксифена; комбинацию цисплатина, винбластина и DTIC или темозоломид. Соединения, предложенные в настоящем документе, также можно комбинировать с препаратами для иммунотерапии, включая цитокины, такие как интерферон альфа, интерлейкин 2 и ингибиторы фактора некроза опухоли (TNF).

Подходящие химиотерапевтические или другие противораковые агенты включают в себя, например, антиметаболиты (включая без ограничения антагонисты фолиевой кислоты, аналоги пиримидина, аналоги пурина и ингибиторы аденозиндеаминазы), такие как метотрексат, 5-фторурацил, флоксурин, цитарабин, 6-меркаптопурин, 6-тиогуанин, флударабина фосфат, пентостатин и гемцитабин.

Подходящие химиотерапевтические или другие противораковые агенты дополнительно включают в себя, например, определенные натуральные продукты и их производные (например, алкалоиды барвинка, противоопухолевые антибиотики, ферменты, лимфокины и эпиподофиллотоксины), такие как винбластин, винкристин, виндезин, блеомицин, дактиномицин, даунорубин, доксорубин, эпирубин, ида-рубин, ара-С, паклитаксел (TAXOLTM), митрамицин, дезоксикоформицин, митомицин С, L-аспарагиназа, интерфероны (в частности, IFN-α), этопозид и тенипозид.

Другие цитотоксические агенты включают в себя навелбен, CPT-11, анастразол, летразол, капецитабин, релоксафин, циклофосфамид, ифозамид и дролоксафин.

Также подходящими являются цитотоксические агенты, такие как эпидофиллотоксин; антинеопластический фермент; ингибитор топоизомеразы; прокарбазин; митоксантрон; координационные комплексы платины, такие как цисплатин и карбоплатин; модификаторы биологического ответа; ингибиторы роста; антигормональные терапевтические агенты; лейковорин; тегафур и гемопоэтические факторы роста.

Другие противораковые агенты включают в себя терапевтические средства на основе антител, такие как трастузумаб (Герцептин), антитела к костимулирующим молекулам, такие как CTLA-4, 4-1BB и PD-1, или антитела к цитокинам (IL-10, TGF-β и т.д.).

Другие противораковые агенты включают в себя ингибиторы CSF1R (PLX3397, LY3022855 и т.д.) и антитела CSF1R (IMC-CS4, RG7155 и т.д.).

Другие противораковые агенты включают в себя ингибиторы BET (INCB054329, OTX015, CPI-0610 и т.д.), ингибиторы LSD1 (GSK2979552, INCB059872 и т.д.), ингибиторы HDAC (панобиностат, вориностат и т.д.), ингибиторы ДНК-метилтрансферазы (азациитидин и децитабин) и другие эпигенетические модуляторы.

Другие противораковые агенты включают в себя ингибитор Bcl2 ABT-199 и другие ингибиторы белков семейства Bcl-2.

Другие противораковые агенты включают в себя ингибитор киназы TGF-β рецептора, такой как LY2157299.

Другие противораковые агенты включают в себя ингибитор BTK, такой как ибрутиниб.

Другие противораковые агенты включают в себя ингибиторы сигнального пути бета-катенина, ингибиторы сигнального пути notch и ингибиторы сигнального пути hedgehog.

Другие противораковые агенты включают в себя ингибиторы клеточных пролиферативных заболеваний, связанных с киназами. Такие киназы включают в себя без ограничения Aurora-A, CDK1, CDK2, CDK3, CDK5, CDK7, CDK8, CDK9, эфрин-рецепторные киназы, CHK1, CHK2, SRC, Yes, Fyn, Lck, Fer, Fes, Syk, Itk, Bmx, GSK3, JNK, PAK1, PAK2, PAK3, PAK4, PDK1, PKA, PKC, Rsk и SGK.

Другие противораковые агенты также включают в себя агенты, блокирующие миграцию клеток иммунной системы, такие как антагонисты рецепторов хемокина, включая CCR2 и CCR4.

Другие противораковые агенты также включают в себя агенты, которые укрепляют иммунную систему, такие как адъюванты или адаптивный перенос Т-клеток.

Противораковые вакцины включают в себя дендритные клетки, синтетические пептиды, ДНК-вакцины и рекомбинантные вирусы.

Один или более дополнительных ингибиторов иммунной контрольной точки можно использовать в комбинации с солью, как описано в настоящем документе, для лечения TAM-ассоциированных заболеваний, расстройств или состояний. Типичные ингибиторы иммунной контрольной точки включают в себя ингибиторы против молекул иммунной контрольной точки, таких как CD20, CD27, CD28, CD40, CD122, CD96, CD73, CD47, OX40, GITR, CSF1R, JAK, PI3K дельта, PI3K гамма, TAM, аргиназа, CD137 (также известная как 4-1BB), ICOS, A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3, TIM3, VISTA, CD96, TIGIT, PD-1, PD-L1 и PD-L2. В некоторых вариантах осуществления молекула иммунной контрольной точки представляет собой стимулирующую молекулу контрольной точки, выбранную из CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40, GITR и CD137. В некоторых вариантах осуществления молекула иммунной кон-

трольной точки представляет собой молекулу, ингибирующую контрольную точку, выбранную из A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3, CD96, TIGIT и VISTA. В некоторых вариантах осуществления соли, предложенные в настоящем документе, можно использовать в комбинации с одним или более агентами, выбранными из ингибиторов KTR, ингибиторов TIGIT, ингибиторов LAIR1, ингибиторов CD160, ингибиторов 2B4 и ингибиторов TGFR бета.

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

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

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

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

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

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор GITR, например, антитело к GITR. В некоторых вариантах осуществления антитело к GITR представляет собой TRX518, MK-4166, INCAGN01876 или MK-1248.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор OX40, например, антитело к OX40 или гибридный белок OX40L. В некоторых вариантах осуществления антитело к OX40 представляет собой MEDI0562, INCAGN01949, GSK2831781, GSK-3174998, MOXR-0916, PF-04518600 или LAG525. В некоторых вариантах осуществления гибридный белок OX40L представляет собой MEDI6383.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CD20, например, антитело к CD20. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD20 представляет собой обинутузимаб или ритуксимаб.

Соли по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с биспецифическими антителами. В некоторых вариантах осуществления один из доменов биспецифического антитела нацелен на PD-1, PD-L1, CTLA-4, GITR, OX40, TIM3, LAG3, CD137, ICOS, CD3 или рецептор TGFβ.

Соли по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с одним или более агентами для лечения заболеваний, таких как рак. В некоторых вариантах осуществления средство представляет собой алкилирующее средство, ингибитор протеасомы, кортикостероид или иммуномодулирующее средство. Примеры алкилирующего средства включают в себя циклофосфамид (CY), мелфалан (MEL) и бендамустин. В некоторых вариантах осуществления ингибитор протеасомы представляет собой карфилзомиб. В некоторых вариантах осуществления кортикостероид представляет собой дексаметазон (DEX). В некоторых вариантах осуществления иммуномодулирующий агент представляет собой леналидомид (LEN) или помалидомид (POM).

Соли по настоящему изобретению можно комбинировать с другим иммуногенным агентом, таким как раковые клетки, очищенные опухолевые антигены (включая рекомбинантные белки, пептиды и углеводные молекулы), клетки и клетки, трансфицированные генами, кодирующими иммуностимулирующие цитокины. Неограничивающие примеры противоопухолевых вакцин, которые можно использовать, включают в себя пептиды антигена меланомы, такие как пептиды gp100, антигенов MAGE, Trp-2, MART-1 и/или тирозинкиназы, или опухолевые клетки, трансфицированные для экспрессии цитокина GM-CSF.

Соли по настоящему изобретению можно использовать в комбинации со схемой вакцинации для лечения рака. В некоторых вариантах осуществления опухолевые клетки являются трансдуцированными для экспрессии GM-CSF. В некоторых вариантах осуществления опухолевые вакцины включают в себя белки вирусов, связанные с раковыми заболеваниями человека, такие как вирусы папилломы человека (ВПЧ), вирусы гепатита (HBV и HCV) и герпесвирус саркомы Капоши (KSHV). В некоторых вариантах осуществления соли по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с опухолеспецифическим антигеном, таким как белки теплового шока, выделенные из самой опухолевой ткани. В некоторых вариантах осуществления соли по настоящему изобретению можно комбинировать с иммунизацией дендритными клетками для активации сильных противоопухолевых ответов.

Соли по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с биспецифическими макро-

циклическими пептидами, которые нацеливают эффекторные клетки, экспрессирующие Fc альфа или Fc гамма рецептор, на опухолевые клетки. Соли по настоящему изобретению можно также комбинировать с макроциклическими пептидами, которые активируют иммунный ответ хозяина.

Соли по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с ингибиторами аргиназы, например, CB-1158.

Соли по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с одним или более ингибиторов метаболических ферментов. В некоторых вариантах осуществления ингибитор метаболических ферментов представляет собой ингибитор IDO1, TDO или аргиназы. Примеры ингибиторов IDO1 включают в себя эпикадостат и NGL919.

Соли по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с пересадкой костного мозга для лечения различных опухолей гемопоэтического происхождения.

Соли по настоящему изобретению можно использовать в качестве антикоагулянта в виде одного агента или в комбинации с другими антикоагулянтами, включая без ограничения апиксабан, дабигатран, эдоксабан, фондапаринукс, гепарин, ривароксабан и варфарин.

Способы безопасного и эффективного введения большинства этих химиотерапевтических агентов известны специалистам в данной области техники. Кроме того, их введение описано в обычной литературе. Например, введение многих химиотерапевтических агентов описано в "Physicians' Desk Reference" (PDR, например, издание 1996 г., Medical Economics Company, Montvale, Нью-Джерси), содержание которого в полном объеме включено в данный документ посредством ссылки.

Фармацевтические составы и лекарственные формы

При использовании в виде фармацевтических средств соли по настоящему изобретению можно вводить в виде фармацевтических композиций, которые относятся к комбинации соединения, представленного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого носителя. Такие композиции могут быть получены способом, хорошо известным в области фармацевтики, и могут вводиться различными путями в зависимости от того, какое лечение, местное или системное, является желательным, и от области, предназначенной для лечения. Введение может быть местным (включая офтальмологическое и на слизистые оболочки, включая интраназальную, вагинальную и ректальную доставку), легочным (например, путем вдыхания или инсuffляции порошков или аэрозолей, в том числе посредством небулайзера; интратрахеально, интраназально, эпидермально и трансдермально), глазным, пероральным или парентеральным. Способы глазной доставки могут включать в себя местное введение (глазные капли), субконъюнктивальную, периокулярную или интравитреальную инъекцию или введение с помощью баллонного катетера или офтальмологических вкладок, размещенных хирургическим путем в конъюнктивальном мешке. Парентеральное введение включает в себя внутривенную, внутриартериальную, подкожную, внутрибрюшинную или внутримышечную инъекцию или инфузию; или внутрочерепное, например, интратекальное или интравентрикулярное, введение. Парентеральное введение может осуществляться в виде одноразовой болюсной дозы или, например, может осуществляться непрерывно посредством насоса для перфузии. Фармацевтические композиции и составы для местного введения могут включать в себя трансдермальные пластыри, мази, лосьоны, кремы, гели, капли, суппозитории, спреи, жидкости и порошки. Обычные фармацевтические носители, водные, порошковые или масляные основания, загустители и т.п. могут быть необходимыми или желаемыми.

Настоящая заявка также охватывает фармацевтические композиции, которые содержат в качестве активного ингредиента одну или более солей, предложенных в настоящем документе (например, соли соединений формул I и II), в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемых носителей. При изготовлении композиций согласно настоящему изобретению активный ингредиент обычно смешивают со вспомогательным веществом, разбавляют вспомогательным веществом или заключают в такой носитель в форме, например, капсулы, саше, бумаги или другого контейнера. Когда вспомогательное вещество служит разбавителем, оно может быть твердым, полутвердым или жидким материалом, который действует в качестве наполнителя, носителя или среды для активного ингредиента. Таким образом, композиции могут быть в форме таблеток, пилюль, порошков, пастилок, саше, капсул, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (в виде твердого вещества или в жидкой среде), мазей, содержащих, например, до 10% по массе активного соединения, мягких и твердых желатиновых капсул, суппозиториев, стерильных растворов для инъекций или стерильных упакованных порошков.

При приготовлении состава активное соединение (или формы солей по настоящему изобретению) может быть размолото для обеспечения соответствующего размера частиц перед объединением с другими ингредиентами. Если активное соединение является практически нерастворимым, оно может быть размолото до размера частиц менее 200 меш. Если активное соединение является по существу растворимым в воде, размер частиц можно скорректировать измельчением, чтобы обеспечить, по существу, однородное распределение в составе, например, около 40 меш.

Некоторые примеры подходящих вспомогательных веществ включают в себя лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмалы, аравийскую камедь, фосфат кальция, альгинаты, трагакант, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, воду, си-

ропы и метилцеллюлозу. Составы могут дополнительно содержать смазывающие агенты, такие как тальк, стеарат магния и минеральные масла; смачивающие вещества; эмульгирующие и суспендирующие агенты; консервирующие агенты, такие как метил- и пропилгидроксibenзоаты; подсластители и ароматизаторы. Композиции по настоящему изобретению могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечить быстрое, пролонгированное или отсроченное высвобождение активного ингредиента после введения пациенту с использованием процедур, известных в данной области техники.

Композиции могут быть составлены в виде единичной лекарственной формы, причем каждая лекарственная форма содержит от около 5 до около 100 мг, чаще от около 10 до около 30 мг активного ингредиента. Термин "единичные лекарственные формы" соответствует физически дискретным единицам, пригодным в качестве единичных доз для человека и других млекопитающих, причем каждая единичная лекарственная форма содержит заранее определенное количество активного материала, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта, в комбинации с подходящим фармацевтическим вспомогательным веществом.

Активное соединение может быть эффективным в широком диапазоне доз и обычно вводится в фармацевтически эффективном количестве. Однако следует понимать, что количество фактически вводимого соединения, как правило, определяется врачом с учетом соответствующих обстоятельств, в том числе подлежащего лечению патологического состояния, выбранного пути введения, конкретного вводимого соединения, возраста, массы и реакции отдельного пациента, тяжести симптомов у пациента и т.п.

Для приготовления твердых композиций, таких как таблетки, основной активный ингредиент смешивается с фармацевтическим вспомогательным веществом для образования твердой композиции до придания ей лекарственной формы, содержащей гомогенную смесь соединения по настоящему изобретению. При упоминании этих композиций до придания им лекарственной формы как о гомогенных активный ингредиент, как правило, равномерно распределяется по композиции таким образом, чтобы композицию можно было легко разделить на одинаково эффективные единичные лекарственные формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы. Этот твердый предварительный состав затем разделяют на единичные лекарственные формы описанного выше типа, содержащие, например, от 0,1 до около 500 мг активного ингредиента по настоящему изобретению.

Таблетки или пилюли по настоящему изобретению могут быть покрыты оболочкой или иным образом смешаны для получения лекарственной формы, обеспечивающей преимущество пролонгированного действия. Например, таблетка или пилюля может содержать внутренний лекарственный компонент и внешний лекарственный компонент, причем последний служит оболочкой для первого. Два компонента могут быть разделены энтеросолюбильным слоем, который противостоит распаду в желудке и позволяет внутреннему компоненту проходить неповрежденным в двенадцатиперстную кишку или задерживаться при высвобождении. Для подобных энтеросолюбильных слоев или покрытий могут быть использованы различные материалы, в том числе ряд полимерных кислот и смесей полимерных кислот с такими материалами, как шеллак, цетиловый спирт и ацетат целлюлозы.

Жидкие формы, в которые могут быть включены соли и композиции по настоящему изобретению для перорального или инъекционного введения, включают в себя водные растворы, подходящие ароматизированные сиропы, водные или масляные суспензии и ароматизированные эмульсии с пищевыми маслами, такими как хлопковое масло, кунжутное масло, кокосовое масло или арахисовое масло, а также эликсиры и аналогичные фармацевтические носители.

Композиции для ингаляции или инсуффляции включают в себя растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях, или их смесях, и порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, описанные выше. В некоторых вариантах осуществления композиции вводятся пероральным или назальным дыхательным путем для местного или системного действия. Композиции можно распылять с использованием инертных газов. Распыляемые растворы могут вдыхаться непосредственно из распылительного устройства, или же распылительное устройство может быть прикреплено к маске для лица или к дыхательному аппарату с положительным перемежающимся давлением. Композиции в виде раствора, суспензии или порошка можно вводить перорально или назально из устройств, которые обеспечивают доставку состава соответствующим образом.

Количество солей (например, солей соединений формул I и II) или композиции, вводимых пациенту, будет варьироваться в зависимости от того, что вводится, от цели введения, такой как профилактика или терапия, состояния пациента, способа введения и т.п. В терапевтических применениях композиции можно вводить пациенту, уже страдающему от заболевания, в количестве, достаточном для излечения или, по меньшей мере, частичного купирования симптомов заболевания и его осложнений. Эффективные дозы будут зависеть от болезненного состояния, подвергаемого лечению, а также от решения лечащего врача в зависимости от таких факторов, как тяжесть заболевания, возраст, масса и общее состояние пациента и т.п.

Композиции, вводимые субъекту, могут быть в форме фармацевтических композиций, описанных выше. Эти композиции могут быть стерилизованы обычными способами стерилизации или стерильно

отфильтрованы. Водные растворы могут быть упакованы для использования как есть или лиофилизированы, причем лиофилизированный препарат перед введением объединяют со стерильным водным носителем. Уровень pH растворов соединений обычно составляет от 3 до 11, более предпочтительно от 5 до 9 и наиболее предпочтительно от 7 до 8. Следует понимать, что использование определенных вышеупомянутых вспомогательных веществ, носителей или стабилизаторов приведет к образованию фармацевтических солей.

Терапевтическая доза соединения или соли по настоящему изобретению может варьироваться в зависимости, например, от особого использования, для которого проводят лечение, способа введения соединения, состояния здоровья и заболевания пациента, а также от решения врача, назначающего препарат. Пропорция или концентрация соединения или соли, предложенных в настоящем документе, в фармацевтической композиции могут варьироваться в зависимости от ряда факторов, включая дозу, химические характеристики (например, гидрофобность) и способ введения. Например, соединения или соли, предложенные в настоящем документе, могут быть предоставлены в водном физиологическом буферном растворе, содержащем 0,1-10% мас./об. соединения или соли для парентерального введения. Некоторые типичные диапазоны доз составляют от около 1 мкг/кг до около 1 г/кг массы тела в день. В некоторых вариантах осуществления диапазоны доз составляют от около 0,01 до около 100 мг/кг массы тела в день. Дозировка, вероятно, зависит от таких переменных, как тип и степень прогрессирования заболевания или расстройства, общее состояние здоровья конкретного пациента, относительная биологическая эффективность выбранного соединения, состав вспомогательного вещества и путь его введения. Эффективные дозы могут быть экстраполированы из кривых доза-ответ, полученных в лабораторных или модельных испытаниях на животных системах.

Соединения или соли, предложенные в настоящем документе, также могут быть составлены в комбинации с одним или более дополнительных активных ингредиентов, которые могут содержать любой фармацевтический агент, такой как противовирусные агенты, вакцины, антитела, иммунные усилители, иммунодепрессанты, противовоспалительные агенты и т.п.

Наборы

Настоящее изобретение также включает в себя фармацевтические наборы, пригодные, например, для лечения или профилактики ТАМ-ассоциированных заболеваний или расстройств, ожирения, диабета и других заболеваний, упоминаемых в настоящем документе, данные наборы включают в себя один или более контейнеров, содержащих фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество соли (например, соли соединений формул I и II), предложенной в настоящем документе. Если желательно, такие наборы могут дополнительно включать в себя один или более различных стандартных компонентов фармацевтического набора, таких как, например, контейнеры с одним или более фармацевтически приемлемых носителей, дополнительные контейнеры и т.д., как будет понятно специалистам в данной области техники. Инструкции в виде вкладышей или этикеток, содержащих количество вводимых компонентов, указания по введению и/или указания по смешиванию компонентов, также могут быть включены в набор.

Примеры

Изобретение будет более подробно описано с помощью конкретных примеров. Следующие примеры предложены для пояснительных целей и не направлены на ограничение данного изобретения каким-либо образом. Специалисты в данной области техники легко распознают ряд некритических параметров, которые можно изменить или модифицировать с получением практически идентичных результатов. Было обнаружено, что соединения из примеров являются ингибиторами ТАМ-киназ, как описано ниже.

Общие способы

Препаративные ЖХ-МС-очистки некоторых полученных соединений проводили с использованием масс-направленных систем фракционирования Waters. Базовые настройки оборудования, протоколы и программные средства управления для работы с этими системами были подробно описаны в литературе. См., например, "Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS", K. Blom, J. Combi. Chem., 4, 295 (2002); "Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification," K. Blom, R. Sparks, J. Doughty, G. Everlof, T. Haque, A. Combs, J. Combi. Chem., 5, 670 (2003) и "Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization," K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Combi. Chem., 6, 874-883 (2004). Отделенные соединения, как правило, подвергали аналитической жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (ЖХ-МС) для проверки их чистоты в следующих условиях: Прибор: Agilent 1100 series, ЖХ/MSD, колонка: Waters Sunfire™ C₁₈, размер частиц 5 мкм, 2,1×5,0 мм, буферы: подвижная фаза А: 0,025% ТФК в воде и подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент от 2% до 80% В за 3 мин со скоростью потока 2,0 мл/мин.

Некоторые полученные соединения также отделяли на препаративной колонке обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографией (ОФ-ВЭЖХ) с МС-детектором или флэш-хроматографией (силикагель), как указано в примерах. Типичные параметры колонки для обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФ-ВЭЖХ):

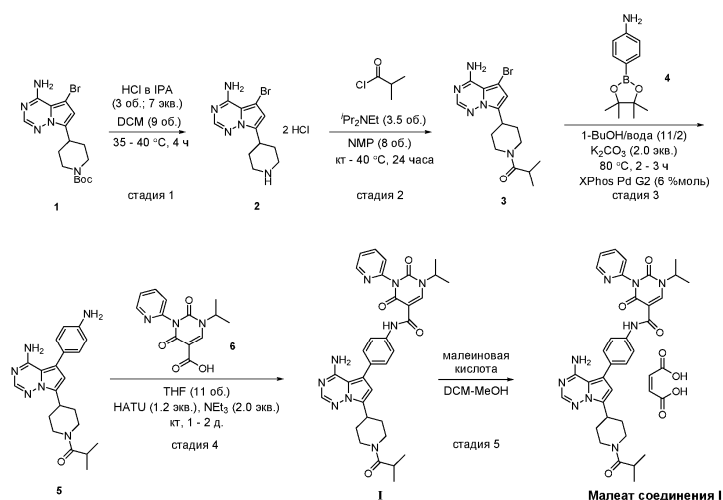
Очистка при pH 2: колонка Waters Sunfire® C₁₈, размер частиц 5 мкм, 19×100 мм, элюирование с по-

движной фазой А: 0,1% ТФУ (трифторуксусная кислота) в воде и подвижной фазой В: ацетонитрил; скорость потока составляла 30 мл/мин, разделяющий градиент оптимизировали для каждого соединения, используя протокол оптимизации способа, специфического для соединения, как описано в литературе [см. "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization," K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004)]. Как правило, скорость потока, которая использовалась для колонки 30×100 мм, составляла 60 мл/мин.

Очистка при pH 10: колонка Waters XBridge C₁₈, размер частиц 5 мкм, 19×100 мм, элюирование с подвижной фазой А: 0,15% NH₄OH в воде и подвижной фазой В: ацетонитрил; скорость потока составляла 30 мл/мин, разделяющий градиент оптимизировали для каждого соединения, используя протокол оптимизации способа, специфического для соединения, как описано в литературе [см. "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization," K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004)]. Как правило, скорость потока, которая использовалась для колонки 30×100 мм, составляла 60 мл/мин.

Пример 1. Синтез малеата N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-(пиридин-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксиамида (малеат соединения I, форма I)

Схема 1.



Стадия 1: 5-бром-7-(пиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4-амин дигидрохлорид (соединение 2)

В пятигорлую круглодонную колбу объемом 22 л, оснащенную механической мешалкой, нагревателем, термопарой, обратным холодильником, азотоподводящей и азотовыводящей трубками, вносили трет-бутил 4-(4-амино-5-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)пиперидин-1-карбоксилат (соединение 1, 880 г, 2,221 моль) в дихлорметане (ДХМ, 8,0 л) при комнатной температуре. К суспензии добавляли соляную кислоту в 2-пропанол (5,8 N, 2,7 л, 15,66 моль, 7,05 экв.). Смесь нагревали до 35°C. Через 4 ч реакционную смесь разбавляли трет-бутилметиловым эфиром (ТВМЕ, 4,5 л). Полученную в результате смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и промывали ТВМЕ (2,0 л). Остаток сушили на фильтре в штатном вакууме в течение 24 ч с получением 5-бром-7-(пиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4-амин дигидрохлорида (соединение 2, 848 г, 103%) в виде твердого вещества светло-коричневого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,53-9,29 (м, 3H), 8,23 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 3,38 (тт, J=11,8, 3,6 Гц, 1H), 3,30 (д, J=12,4 Гц, 2H), 3,00 (дтд, J=12,8, 10,1, 2,6 Гц, 2H), 2,07 (дд, J=14,1, 3,8 Гц, 2H), 1,97-1,87 (м, 2H) м.д.;

¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d₆) δ 150,34, 139,32, 138,92, 113,24, 109,67, 95,70, 43,06, 30,57, 26,89 м.д.; C₁₁H₁₄BrN₅ (мол. м. 295,0), ЖХ-МС (ЭИ) m/e 296,0 (M⁺ + H).

Стадия 2: 1-(4-(4-амино-5-бромпирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-1-он (соединение 3).

В пятигорлую круглодонную колбу объемом 22 л, оснащенную механической мешалкой, термопарой, обратным холодильником, азотоподводящей и азотовыводящей трубками, вносили 5-бром-7-(пиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4-амин дигидрохлорид (соединение 2, 1300 г, 3,522 моль) в N-метилпиперидиноне (NMP, 10 л) при комнатной температуре. К суспензии добавляли N,N-диизопропилэтиламин (1593 г, 12,3 моль). Смесь охлаждали до 10°C, а затем загружали изобутирилхлорид (388 г, 3,645 моль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре и контролировали с помощью ВЭЖХ. Добавляли дополнительный изобутирилхлорид (22,5 г, 0,211 моль) для израсходования исходного материала. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через слой целита. Полученный в результате фильтрат охлаждали до 10°C, постепенно добавляли воду (26 л) для оса-

ждения продукта. Твердые вещества собирали фильтрованием и промывали водой (12 л). Остаток сушили на фильтре в штатном вакууме в течение 48 ч с получением 1-(4-(4-амино-5-бромпирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-1-она (соединение 3, 1095 г, 85%) в виде твердого вещества светло-коричневого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 7,86 (с, 1H), 6,64 (с, 1H), 4,51 (д, $J=12,6$ Гц, 1H), 4,01 (д, $J=13,2$ Гц, 1H), 3,35-3,30 (м, 1H), 3,12 (т, $J=12,3$ Гц, 1H), 2,91-2,84 (м, 1H), 2,64 (т, $J=12,1$ Гц, 1H), 2,02-1,93 (м, 2H), 1,55-1,42 (м, 2H), 1,02 (д, $J=6,5$ Гц, 3H), 1,00 (д, $J=6,5$ Гц, 3H) м.д.;

^{13}C ЯМР (101 МГц, DMCO-d_6) δ 174,50, 155,68, 148,37, 135,22, 111,36, 110,65, 87,27, 45,34, 41,67, 32,91, 31,30, 30,33, 29,49, 20,03, 19,87 м.д.; $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{BrN}_5\text{O}$ (мол. м. 365,09), ЖХ-МС (ЭИ) m/e 366,1 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Стадия 3: 1-(4-(4-амино-5-(4-аминофенил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-1-он (соединение 5).

В пятигорлую круглодонную колбу объемом 22 л, оснащенную механической мешалкой, нагревателем, термопарой, обратным холодильником, азотоподводящей и азотовыводящей трубками, загружали 1-(4-(4-амино-5-бромпирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-1-он (соединение 3, 700 г, 1,911 моль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин (соединение 4, 502 г, 2,293 моль) и карбонат калия (528 г, 3,822 моль) в 1-бутаноле (7,7 л) и воде (1,4 л) при комнатной температуре. К смеси добавляли хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (XPhos Pd G2, 90 г, 115 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь дегазировали и снова заполняли азотом, а затем нагревали до 80°C. Через 2 ч при 80°C к реакционной смеси добавляли н-гептан (8 л). Полученную в результате суспензию охлаждали до комнатной температуры. Твердые вещества собирали фильтрованием и промывали водой (6 л). Остаток сушили на фильтре в штатном вакууме в течение 72 ч с получением 1-(4-(4-амино-5-(4-аминофенил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-1-она (соединение 5, 648 г, 90%) в виде твердого вещества коричневого цвета.

^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6) δ 7,85 (с, 1H), 7,09 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,65 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,43 (с, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,53 (д, $J=12,6$ Гц, 1H), 4,04 (д, $J=13,1$ Гц, 1H), 3,38 (ддд, $J=11,8, 8,2, 3,8$ Гц, 1H), 3,16 (т, $J=12,7$ Гц, 1H), 2,87 (п, $J=6,7$ Гц, 1H), 2,71-2,66 (м, 1H), 2,08-2,00 (м, 2H), 1,61-1,58 (м, 2H), 1,02 (д, $J=6,5$ Гц, 3H), 1,00 (д, $J=6,5$ Гц, 3H) м.д.;

^{13}C ЯМР (126 МГц, DMCO-d_6) δ 174,51, 156,31, 148,51, 147,65, 133,98, 130,35, 122,57, 119,37, 114,57, 109,67, 108,85, 45,48, 41,81, 32,97, 31,50, 30,56, 29,50, 20,06, 19,89 м.д.; $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}$ (мол. м. 378,48), ЖХ-МС (ЭИ) m/e 379,2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Стадия 4: N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-(пиридин-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид (соединение I).

В пятигорлую круглодонную колбу объемом 22 л, оснащенную механической мешалкой, термопарой, азотоподводящей и азотовыводящей трубками, вносили 1-(4-(4-амино-5-(4-аминофенил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-1-он (соединение 5, 944 г, 2,494 моль) и 1-изопропил-2,4-диоксо-3-(пиридин-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновой кислоты гидрохлорид (соединение 6, 801 г, 2,569 моль) в тетрагидрофуране (ТГФ, 10 л) при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли триэтиламин (NEt_3 , 0,695 л, 4,988 моль). После завершения реакции реакционную смесь поровну разделяли на две круглодонные колбы объемом 22 л. В каждую колбу загружали воду (8 л) при комнатной температуре. Твердые вещества собирали фильтрованием. Полученный в результате влажный остаток помещали обратно в круглодонную колбу объемом 22 л. В колбу загружали ТГФ (3,2 л) и воду (10,5 л). Суспензию нагревали до 55°C и перемешивали при 55°C в течение двух часов. Твердые вещества собирали фильтрованием при 30°C и промывали водой (8 л). Остаток сушили на фильтре в штатном вакууме в течение 72 часов с получением N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-(пиридин-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида (соединение I, 1425 г, 90%) в виде твердого вещества светло-коричневого цвета.

^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6) δ 10,82 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,64 (ддд, $J=4,8, 1,8, 0,8$ Гц, 1H), 8,06 (тд, $J=7,7, 1,9$ Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,77 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,60-7,53 (м, 2H), 7,43 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,58 (с, 1H), 4,78 (гепт, $J=6,8$ Гц, 1H), 4,54 (д, $J=12,3$ Гц, 1H), 4,06 (д, $J=12,5$ Гц, 1H), 3,40 (тт, $J=11,7, 3,5$ Гц, 1H), 3,20 (т, $J=12,3$ Гц, 1H), 2,91 (гепт, $J=6,7$ Гц, 1H), 2,69 (т, $J=12,3$ Гц, 1H), 2,06 (дд, $J=27,7, 12,3$ Гц, 2H), 1,61 (кв, $J=11,8$ Гц, 1H), 1,55-1,47 (м, 1H), 1,44 (д, $J=6,8$ Гц, 6H), 1,02 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,00 (д, $J=6,8$ Гц, 3H) м.д.;

^{13}C ЯМР (126 МГц, DMCO-d_6) δ 174,51, 163,02, 160,31, 156,20, 150,18, 149,98, 149,18, 148,08, 147,79, 139,55, 137,51, 134,45, 131,24, 130,23, 125,09, 124,57, 120,46, 117,98, 109,90, 109,35, 105,27, 51,17, 45,46, 41,79, 32,97, 31,48, 30,54, 29,49, 21,09 (2-CH_3), 20,07, 19,89 м.д.; $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{N}_9\text{O}_4$ (мол. м. 635,73), ЖХ-МС (ЭИ) m/e 636,3 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Стадия 5: малеат N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-(пиридин-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида (малеат соединения I, форма I).

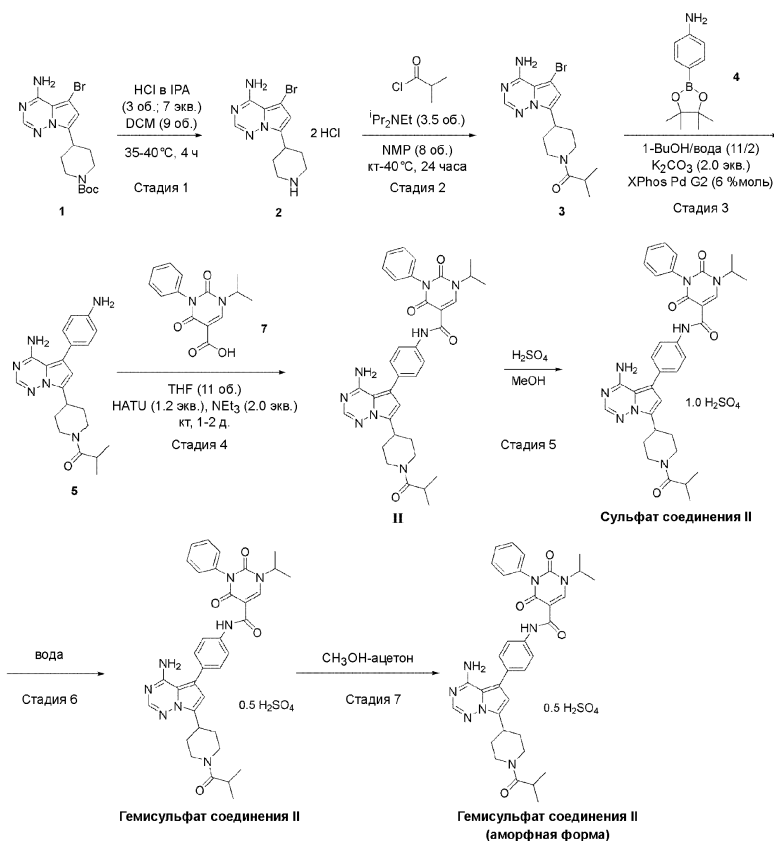
В реактор объемом 50 л, оснащенный механической мешалкой, нагревательной рубашкой, термопарой, обратным холодильником, азотоподводящей и азотовыводящей трубками, вносили N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-(пиридин-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид (соединение I, 1401 г, 2,204 моль) в метаноле (MeOH, 10 л) и дихлорметане (ДХМ, 20 л) при комнатной температуре. Суспензию нагревали до 50°C с получением раствора. К раствору добавляли активированный уголь (70 г) и силикагель (70 г). После перемешивания в течение 2 ч при 50°C смесь фильтровали через слой целита. К фильтрату добавляли малеиновую кислоту (269 г, 2,314 моль). Большую часть ДХМ перегоняли при атмосферном давлении. Твердые вещества постепенно выпадали в осадок. Твердые вещества собирали фильтрованием при 18°C и промывали MeOH (3 л). Остаток сушили на фильтре в штатном вакууме в течение 72 ч с получением малеата N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-(пиридин-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид (малеат соединения I, 1425 г, 86%) в виде практически белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,83 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,65-8,63 (м, 1H), 8,06 (тд, J=7,8, 1,9 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,77 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,58-7,55 (м, 2H), 7,44 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,62 (с, 1H), 6,25 (с, 2H), 4,78 (гепт, J=6,7 Гц, 1H), 4,54 (д, J=12,3 Гц, 1H), 4,06 (д, J=12,5 Гц, 1H), 3,40 (тт, J=11,6, 3,2 Гц, 1H), 3,20 (т, J=12,3 Гц, 1H), 2,90 (гепт, J=6,6 Гц, 1H), 2,69 (т, J=12,1 Гц, 1H), 2,09-2,01 (м, 2H), 1,65-1,57 (м, 1H), 1,56-1,49 (м, 1H), 1,44 (д, J=6,8 Гц, 6H), 1,02 (д, J=5,5 Гц, 3H), 1,00 (д, J=5,5 Гц, 3H) м.д.;

¹³C ЯМР (101 МГц, DMSO) δ 174,52, 167,21, 163,03, 160,33, 155,20, 150,18, 149,99, 149,18, 148,07, 146,26, 139,55, 137,67, 135,32, 131,34, 130,87, 130,22, 125,09, 124,57, 120,49, 119,30, 109,80, 109,47, 105,26, 51,17, 45,43, 41,76, 32,97, 31,45, 30,53, 29,50, 21,09 (2 -CH₃), 20,06, 19,89 м.д.; C₃₄H₃₇N₉O₄ (свободное основание, мол. м. 635,73), ЖХ-МС (ЭИ) m/e 636,3 (M⁺ + H).

Пример 2. Синтез N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид гемисульфата (аморфная форма) (гемисульфат соединения II)

Схема 2.



Стадия 1: 5-бром-7-(пиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4-амин дигидрохлорид (соединение 2)

В пятигорлую круглодонную колбу объемом 22 л, оснащенную механической мешалкой, нагревателем, термопарой, обратным холодильником, азотоподводящей и азотовыводящей трубками, загружали трет-бутил 4-(4-амино-5-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)пиперидин-1-карбоксилат (соединение 1, 880 г, 2,221 моль) в дихлорметане (ДХМ, 8,0 л) при комнатной температуре. К суспензии добавляли соляную кислоту в 2-пропанол (5,8 N, 2,7 л, 15,66 моль, 7,05 экв.). Смесь нагревали до 35°C в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли трет-бутилметилэфиром (ТВМЕ, 4,5 л) и охлаждали до комнатной

температуры. Суспензию фильтровали и промыли ТВМЕ (2,0 л). Остаток сушили на фильтре в вакууме в течение 24 ч с получением 5-бром-7-(пиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4-амин дигидрохлорида (соединение 2, 848 г, 103%) в виде твердого вещества светло-коричневого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 9,53-9,29 (м, 3H), 8,23 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 3,38 (тт, $J=11,8$, 3,6 Гц, 1H), 3,30 (д, $J=12,4$ Гц, 2H), 3,00 (дтд, $J=12,8$, 10,1, 2,6 Гц, 2H), 2,07 (дд, $J=14,1$, 3,8 Гц, 2H), 1,97-1,87 (м, 2H) м.д.;

^{13}C ЯМР (101 МГц, DMCO-d_6) δ 150,34, 139,32, 138,92, 113,24, 109,67, 95,70, 43,06, 30,57, 26,89 м.д.; $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{BrN}_5$ (мол. м. 295,0), ЖХ-МС (ЭИ) m/e 296,0 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Стадия 2: 1-(4-(4-амино-5-бромпирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-1-он (соединение 3).

В пятигорлую круглодонную колбу объемом 22 л, оснащенную механической мешалкой, термопарой, обратным холодильником, азотоподводящей и азотовыводящей трубками, загружали 5-бром-7-(пиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4-амин дигидрохлорид (соединение 2, 1300 г, 3,522 моль) в N-метилпиперидиноне (NMP, 10 л) при комнатной температуре. К суспензии добавляли N,N-диизопропилэтиламин (1593 г, 12,3 моль). Смесь охлаждали до 10°C, а затем обрабатывали изобутирилхлоридом (388 г, 3,645 моль). Реакционную смесь перемешивали при нагревании до комнатной температуры и контролировали с помощью ВЭЖХ. Добавляли дополнительный изобутирилхлорид (22,5 г, 0,211 моль) для израсходования исходного материала. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через слой целита. Полученный в результате фильтрат охлаждали до 10°C и постепенно добавляли воду (26 л) для осаждения продукта. Твердые вещества собирали фильтрованием и промывали водой (12 л). Остаток сушили на фильтре в вакууме в течение 48 ч с получением 1-(4-(4-амино-5-бромпирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-1-она (соединение 3, 1095 г, 85%) в виде твердого вещества светло-коричневого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 7,86 (с, 1H), 6,64 (с, 1H), 4,51 (д, $J=12,6$ Гц, 1H), 4,01 (д, $J=13,2$ Гц, 1H), 3,35-3,30 (м, 1H), 3,12 (т, $J=12,3$ Гц, 1H), 2,91-2,84 (м, 1H), 2,64 (т, $J=12,1$ Гц, 1H), 2,02-1,93 (м, 2H), 1,55-1,42 (м, 2H), 1,02 (д, $J=6,5$ Гц, 3H), 1,00 (д, $J=6,5$ Гц, 3H) м.д.;

^{13}C ЯМР (101 МГц, DMCO-d_6) δ 174,50, 155,68, 148,37, 135,22, 111,36, 110,65, 87,27, 45,34, 41,67, 32,91, 31,30, 30,33, 29,49, 20,03, 19,87 м.д.; $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{BrN}_5\text{O}$ (мол. м. 365,09), ЖХ-МС (ЭИ) m/e 366,1 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Стадия 3: 1-(4-(4-амино-5-(4-аминофенил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-1-он (соединение 5).

В пятигорлую круглодонную колбу объемом 22 л, оснащенную механической мешалкой, нагревателем, термопарой, обратным холодильником, азотоподводящей и азотовыводящей трубками, загружали 1-(4-(4-амино-5-бромпирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-1-он (соединение 3, 700 г, 1,911 моль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин (соединение 4, 502 г, 2,293 моль) и карбонат калия (528 г, 3,822 моль) в 1-бутаноле (7,7 л) и воде (1,4 л) при комнатной температуре. Смесь обрабатывали хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладием(II) (XPhos Pd G2, 90 г, 115 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь дегазировали и снова заполняли азотом, а затем нагревали до 80°C. Через 2 ч при 80°C реакционную смесь разбавляли н-гептаном (8 л).

Полученную в результате суспензию охлаждали до комнатной температуры. Твердые вещества собирали фильтрованием и промывали водой (6 л). Остаток сушили на фильтре в вакууме в течение 72 ч с получением 1-(4-(4-амино-5-(4-аминофенил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-1-она (соединение 5, 648 г, 90%) в виде твердого вещества коричневого цвета.

^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6) δ 7,85 (с, 1H), 7,09 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,65 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,43 (с, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,53 (д, $J=12,6$ Гц, 1H), 4,04 (д, $J=13,1$ Гц, 1H), 3,38 (ддд, $J=11,8$, 8,2, 3,8 Гц, 1H), 3,16 (т, $J=12,7$ Гц, 1H), 2,87 (п, $J=6,7$ Гц, 1H), 2,71-2,66 (м, 1H), 2,08-2,00 (м, 2H), 1,61-1,58 (м, 2H), 1,02 (д, $J=6,5$ Гц, 3H), 1,00 (д, $J=6,5$ Гц, 3H) м.д.;

^{13}C ЯМР (126 МГц, DMCO-d_6) δ 174,51, 156,31, 148,51, 147,65, 133,98, 130,35, 122,57, 119,37, 114,57, 109,67, 108,85, 45,48, 41,81, 32,97, 31,50, 30,56, 29,50, 20,06, 19,89 м.д.; $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}$ (мол. м. 378,48), ЖХ-МС (ЭИ) m/e 379,2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Стадия 4: N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид (соединение II).

В пятигорлую круглодонную колбу объемом 22 л, оснащенную механической мешалкой, термопарой, азотоподводящей и азотовыводящей трубками, загружали 1-(4-(4-амино-5-(4-аминофенил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-1-он (соединение 5, 450 г, 1,189 моль) и 1-изопропил-2,4-диоксо-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту (соединение 7, 342 г, 1,248 моль) в тетрагидрофуране (ТГФ, 5 л) при комнатной температуре. Реакционную смесь по очереди обрабатывали триэтиламином (NEt_3 , 241 г, 2,378 моль), а затем 2-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиримидин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилизоурония гексафторфосфатом(V) (HATU, 565 г, 1,486 моль). После завершения реакции к реакционной смеси добавляли воду (8 л) при комнатной темпе-

ратуре. Твердые вещества собирали фильтрованием. Полученный в результате влажный остаток помещали обратно в круглодонную колбу объемом 22 л и суспендировали в ТГФ (2,7 л) и воде (5,4 л). Суспензию нагревали до 55°C и перемешивали при 55°C в течение 2 ч. Твердые вещества собирали фильтрованием после охлаждения до 30°C и промывали водой (8 л). Остаток сушили на фильтре в вакууме в течение 2 дней с получением N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида (соединение II, 717 г, 95%) в виде твердого вещества светло-коричневого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,03 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,82 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,55-7,46 (м, 5H), 7,38-7,36 (м, 2H), 6,85 (с, 1H), 4,79 (гепт, J=6,8 Гц, 1H), 4,55 (д, J=12,3 Гц, 1H), 4,08 (д, J=12,9 Гц, 1H), 3,43 (тт, J=11,8, 3,5 Гц, 1H), 3,21 (т, J=12,4 Гц, 1H), 2,90 (гепт, J=6,7 Гц, 1H), 2,70 (т, J=12,2 Гц, 1H), 2,02 (дд, J=23,0, 13,5 Гц, 2H), 1,66 (кв, J=11,8, 11,3 Гц, 1H), 1,53 (кв, J=12,2, 11,7 Гц, 1H), 1,44 (д, J=6,8 Гц, 6H), 1,03 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,01 (д, J=7,0 Гц, 3H) м.д.;

¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-d₆) δ 174,55, 163,26, 160,65, 152,60, 150,48, 147,46, 142,27, 138,14, 137,56, 135,87, 130,21, 129,89, 129,50, 129,12, 129,05, 122,72, 120,55, 111,00, 108,35, 105,10, 50,94, 45,35, 41,67, 32,98, 31,40, 30,50, 29,49, 21,19 (2 -CH₃), 20,06, 19,89 м.д.; C₃₅H₃₈N₈O₄ (мол. м. 634,74), ЖХ-МС (ЭИ) m/e 635,3 (M⁺ + H).

Стадия 5: N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида сульфат (соль серной кислоты соединения II).

В пятигорлую круглодонную колбу объемом 22 л, оснащенную механической мешалкой, термопарой, азотоподводящей и азотовыводящей трубками, загружали N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида (соединение II, 713 г, 1,123 моль) в метаноле (MeOH, 5,6 л) при комнатной температуре. Смесь нагревали до 55°C и обрабатывали раствором серной кислоты (H₂SO₄, 116 г, 1,179 моль) в воде (1 л). После перемешивания при 55°C в течение 30 мин 2,8 л растворителей перегоняли при пониженном давлении. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Полученные в результате твердые вещества собирали фильтрованием и промывали MeOH (0,7 л). Остаток сушили на фильтре в вакууме в течение 2 дней с получением N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида сульфата (соль серной кислоты соединения II, 744 г, 90%) в виде твердого вещества желтого цвета.

Стадия 6: N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида гемисульфат (гемисульфат соединения II).

В пятигорлую круглодонную колбу объемом 22 л, оснащенную механической мешалкой, термопарой, азотоподводящей и азотовыводящей трубками, загружали N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида сульфат (соль серной кислоты соединения II, 729 г, 0,995 моль) в воде (16 л) при комнатной температуре. Суспензию нагревали до 35°C и перемешивали в течение 3 дней. Твердые вещества собирали фильтрованием и промывали водой (10 л). Влажный остаток сушили на фильтре в вакууме с получением N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида гемисульфата (гемисульфат соединения II, 644 г, 95%) в виде практически белого твердого вещества.

Стадия 7: N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида гемисульфат, аморфная форма.

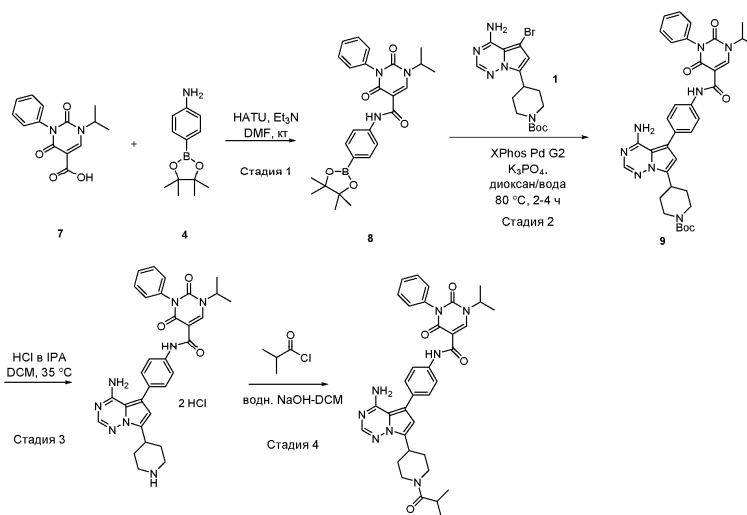
В круглодонную колбу объемом 2 л загружали N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида гемисульфат (гемисульфат соединения II, 40 г, 58,5 ммоль) в ацетоне (500 мл) и метаноле (500 мл) при комнатной температуре. Раствор фильтровали через фильтровальную бумагу в одnogорлую круглодонную колбу объемом 3 л. Фильтрат концентрировали для удаления большей части растворителей при пониженном давлении. Полученное в результате пенообразное твердое вещество сушили в вакуумной печи при 50°C в штатном вакууме с продуванием азотом с получением N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида гемисульфата (аморфный гемисульфат соединения II, 38 г, 95%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,01 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,80 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,55-7,45 (м, 5H), 7,38-7,36 (м, 2H), 6,74 (с, 1H), 4,79 (гепт, J=6,8 Гц, 1H), 4,55 (д, J=12,3 Гц, 1H), 4,07 (д, J=13,0 Гц, 1H), 3,42 (тт, J=11,8, 3,3 Гц, 1H), 3,24-3,18 (м, 1H), 2,91 (гепт, J=6,7 Гц, 1H), 2,70 (т, J=12,0 Гц, 1H), 2,07-1,99 (м, 2H), 1,68-1,51 (м, 2H), 1,44 (д, J=6,8 Гц, 6H), 1,03 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,01 (д, J=7,0 Гц, 3H) м.д.;

^{13}C ЯМР (101 МГц, DMCO-d_6) δ 174,55, 163,26, 160,65, 152,60, 150,48, 147,46, 142,28, 138,14, 137,56, 135,87, 130,21, 129,89, 129,50, 129,12, 129,05, 122,72, 120,55, 111,00, 108,35, 105,10, 50,94, 45,35, 41,67, 32,98, 31,40, 30,50, 29,49, 21,19 (2 $-\text{CH}_3$), 20,06, 19,89 м.д.; $\text{C}_{35}\text{H}_{38}\text{N}_8\text{O}_4$ (мол. м. 634,74), ЖХ-МС (ЭИ) m/e 635,3 ($\text{M}^+ + \text{H}$); кислотное титрование, сульфат: свободное основание=0,50; элементный анализ на серу, рассчитанное значение 2,34%, наблюдаемое значение 2,29%.

Пример 3. Альтернативный синтез N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида (соединение II)

Схема 3.



Стадия 1: 1-изопропил-2,4-диоксо-3-фенил-N-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида (соединение 8).

В четырехгорлую круглодонную колбу объемом 5 л, оснащенную механической мешалкой, термопарой, азотоподводящей и азотовыводящей трубками, загружали 1-изопропил-2,4-диоксо-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту (соединение 7, 202 г, 0,736 моль) и 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин (169 г, 0,773 моль) в N,N-диметилформамиде (ДМФА, 1,2 л) при комнатной температуре. К смеси добавляли 2-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиримидин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилизопропия гексафторфосфат(V) (HATU, 336 г, 0,884 ммоль) при комнатной температуре. Добавляли триэтиламин (NEt_3 , 97 г, 0,957 моль) к смеси после охлаждения до внутренней температуры ниже 15°C . Затем реакционную смесь перемешивали при $15-25^\circ\text{C}$ в течение 4 ч. Медленно добавляли воду (1,2 л) для осаждения продукта. Твердые вещества собирали фильтрованием и промывали водой ($3 \times 0,6$ л). Остаток сушили в вакуумной печи при 50°C с осторожным продуванием азотом с получением 1-изопропил-2,4-диоксо-3-фенил-N-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида (соединение 8, 363 г, 104%) в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (600 МГц, DMCO-d_6) δ 10,99 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 7,68-7,63 (м, 4H), 7,53-7,51 (м, 2H), 7,48-7,45 (м, 1H), 7,36 (дд, $J=8,2, 1,2$ Гц, 2H), 4,78 (гепт, $J=6,8$ Гц, 1H), 1,43 (д, $J=6,8$ Гц, 6H), 1,29 (с, 12H) м.д.;

^{13}C ЯМР (150 МГц, DMCO-d_6) δ 163,24, 160,69, 150,46, 147,50, 141,32, 135,96, 135,83, 129,47, 129,09, 129,03, 124,09, 119,19, 105,10, 83,98, 50,89, 25,14, 21,18 м.д.; $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{BM}_3\text{O}_5$ (мол. м. 475,35), ЖХ-МС (ЭИ) m/e 476,3 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Стадия 2: трет-бутил 4-(4-амино-5-(4-(1-изопропил-2,4-диоксо-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида)фенил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-7-ил)пиперидин-1-карбоксилат (соединение 9)

В пятигорлую круглодонную колбу объемом 22 л, оснащенную механической мешалкой, обратным холодильником, термопарой, нагревателем, азотоподводящей и азотовыводящей трубками, загружали трет-бутил 4-(4-амино-5-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)пиперидин-1-карбоксилат (соединение 1, 557 г, 1,406 моль), 1-изопропил-2,4-диоксо-3-фенил-N-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида (соединение 8, 735 г, 1,546 моль) и трехосновный фосфат калия (K_3PO_4 , 597 г, 2,811 моль) в 1,4-диоксане (6,0 л) и воде (1,1 л) при комнатной температуре. Смесь дегазировали и снова заполняли атмосферой азота. Хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (XPhos Pd G2, 77 г, 98 ммоль) добавляли к реакционной смеси. Реакционную смесь дегазировали, снова заполняли атмосферой азота и нагревали до 80°C . Через 3 ч перемешивания при 80°C к реакционной смеси добавляли воду (6,0 л) в течение 1 ч. Полученные в результате твердые вещества собирали фильтрованием при 20°C и промывали водой ($2 \times 3,0$ л) и н-гептаном ($2 \times 2,0$ л). Остаток переносили назад в круглодонную колбу объемом 22 л и суспендировали в этилацетате (EtOAc , 6,0 л) и метил трет-бутиловом эфире (MTBE, 2,2 л) при комнат-

ной температуре. Суспензию нагревали до 55°C и перемешивали в течение 2 ч. После охлаждения смеси до 20°C твердые вещества собирали фильтрованием и промывали МТВЕ (2 × 1,0 л). Остаток сушили в фильтровальной воронке в вакууме в течение 2 дней с получением трет-бутил 4-(4-амино-5-(4-(1-изопропил-2,4-диоксо-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидо)фенил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-7-ил)пиперидин-1-карбоксилата (соединение 9, 827 г, 85%) в виде твердого вещества светло-коричневого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,97 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,78 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,54 (т, J=7,5 Гц, 2H), 7,48-7,46 (м, 1H), 7,43 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,38-7,36 (м, 2H), 6,58 (с, 1H), 4,79 (гепт, J=6,7 Гц, 1H), 4,08-4,03 (м, 2H), 3,34-3,28 (м, 1H), 2,89 (с, 2H), 1,99 (д, J=11,4 Гц, 2H), 1,56 (кд, J=12,7, 4,1 Гц, 2H), 1,44 (д, J=6,8 Гц, 6H), 1,42 (с, 9H) м.д.;

¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-d₆) δ 163,25, 160,57, 156,20, 154,33, 150,49, 147,78, 147,40, 135,56, 135,89, 134,56, 131,20, 130,24, 129,49, 129,12, 129,03, 120,42, 117,99, 109,88, 109,35, 105,16, 79,08, 50,91, 43,90, 32,71, 30,54, 28,59, 21,11 м.д.; C₃₆H₄₀N₈O₅ (мол. м. 664,76), ЖХ-МС (ЭИ) m/e 665,3 (M⁺ + H).

Стадия 3. N-(4-(4-амино-7-(пиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид дигидрохлорид (соединение 10)

В пятигорлую круглодонную колбу объемом 22 л, оснащенную механической мешалкой, обратным холодильником, термопарой, нагревателем, азотоподводящей и азотовыводящей трубками, загружали трет-бутил 4-(4-амино-5-(4-(1-изопропил-2,4-диоксо-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидо)фенил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-7-ил)пиперидин-1-карбоксилат (соединение 9, 737 г, 1,053 моль) в дихлорметане (ДХМ, 4,5 л) при комнатной температуре. К суспензии добавляли соляную кислоту в 2-пропанол (5,8 N в IPA, 1,474 л, 8,549 моль, 8,12 экв.). Смесь нагревали до 35-40°C. Через 3 ч при 35-40°C реакционную смесь охлаждали до 15°C. Добавляли воду (0,4 л) и смесь перемешивали при 15°C в течение 1 ч. Смесь разбавляли ДХМ (9,0 л). Твердые вещества собирали фильтрованием и промывали ДХМ (2 × 0,2 л). Остаток сушили в фильтровальной воронке в вакууме в течение 2 дней с получением N-(4-(4-амино-7-(пиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид дигидрохлорида (630 г, 94%) в виде игольчатого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,03 (с, 1H), 9,31-9,21 (м, 3H), 8,68 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,83 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,55-7,46 (м, 5H), 7,38-7,37 (м, 2H), 6,80 (с, 1H), 4,83 (гепт, J=6,8 Гц, 1H), 3,50 (тт, J=11,7, 3,4 Гц, 1H), 3,35 (д, J=12,4 Гц, 2H), 3,08 (кв, J=12,5 Гц, 2H), 2,18-2,15 (м, 2H), 1,99-1,96 (м, 2H), 1,44 (д, J=6,8 Гц, 6H) м.д.;

¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-d₆) δ 163,26, 160,70, 150,47, 150,38, 147,52, 138,68, 138,59, 138,06, 135,86, 130,21, 129,50, 129,12, 129,05, 128,76, 126,12, 120,66, 111,81, 107,49, 105,09, 50,96, 43,19, 30,65, 27,07, 21,19 м.д.; C₃₁H₃₂N₈O₃ (мол. м. 564,64), ЖХ-МС (ЭИ) m/e 565,3 (M⁺ + H).

Стадия 4: N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид (соединение II).

В пятигорлую круглодонную колбу объемом 22 л, оснащенную механической мешалкой, термопарой, азотоподводящей и азотовыводящей трубками, загружали N-(4-(4-амино-7-(пиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид дигидрохлорид (608 г, 0,954 моль) в дихлорметане (ДХМ, 17,6 л) при комнатной температуре. К суспензии добавляли водный раствор гидроксида натрия (NaOH, 1N, 3,815 л, 3,815 моль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч смесь охлаждали до 0-5°C и обрабатывали изобутирилхлоридом (107 г, 1,001 моль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. После завершения реакции смесь фильтровали через слой целита. Органическую фазу отделяли, промывали водой (2 × 2,5 л) и концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли ДХМ (2,4 л) и метил трет-бутиловый эфир (МТВЕ, 9,7 л). Смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры полученные в результате твердые вещества собирали фильтрованием. Остаток сушили на фильтре в вакууме в течение 24 ч с получением N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид (соединение II, 548 г, 91%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

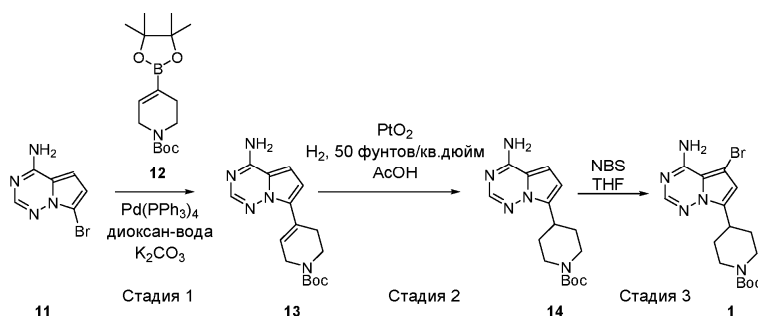
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,03 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,82 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,55-7,46 (м, 5H), 7,38-7,36 (м, 2H), 6,85 (с, 1H), 4,79 (гепт, J=6,8 Гц, 1H), 4,55 (д, J=12,3 Гц, 1H), 4,08 (д, J=12,9 Гц, 1H), 3,43 (тт, J=11,8, 3,5 Гц, 1H), 3,21 (т, J=12,4 Гц, 1H), 2,90 (гепт, J=6,7 Гц, 1H), 2,70 (т, J=12,2 Гц, 1H), 2,02 (дд, J=23,0, 13,5 Гц, 2H), 1,66 (кв, J=11,8, 11,3 Гц, 1H), 1,53 (кв, J=12,2, 11,7 Гц, 1H), 1,44 (д, J=6,8 Гц, 6H), 1,03 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,01 (д, J=7,0 Гц, 3H) м.д.;

¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-d₆) δ 174,55, 163,26, 160,65, 152,60, 150,48, 147,46, 142,27, 138,14, 137,56, 135,87, 130,21, 129,89, 129,50, 129,12, 129,05, 122,72, 120,55, 111,00, 108,35, 105,10, 50,94, 45,35, 41,67, 32,98, 31,40, 30,50, 29,49, 21,19 (2 -CH₃), 20,06, 19,89 м.д.; C₃₅H₃₈N₈O₄ (мол. м. 634,74), ЖХ-МС (ЭИ) m/e 635,3 (M⁺ + H).

Пример 4. Синтез трет-бутил 4-(4-амино-5-бромпирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-7-ил)пиперидин-1-

карбоксилата (соединение 1 схем 1 и 2)

Схема 4.



Стадия 1: трет-бутил 4-(4-аминопирроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (соединение 13)

В круглодонную колбу объемом 3 л, оснащенную механической мешалкой, нагревателем, термопарой, обратным холодильником, азотоподводящей и азотовыводящей трубками, загружали 7-бромпирроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4-амин (соединение 11, 100 г, 469 ммоль) и трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (соединение 12, 174 г, 563 ммоль) в 1,4-диоксане (876 мл) при комнатной температуре. В реакционную колбу по очереди добавляли карбонат калия (130 г, 939 ммоль) и воду (218 г). Смесь дегазировали путем воздействия вакуумом и снова заполняли атмосферой азота три раза. После добавления тетраakis(трифенилфосфин)палладия (0) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 13,56 г, 11,7 ммоль) реакционную смесь дегазировали и снова заполняли азотом три раза при комнатной температуре. Затем реакционную смесь нагрели до 85-90°C и перемешивали при такой температуре в течение 16 ч. После завершения реакции добавляли воду (900 мл) в течение 30 мин, поддерживая внутреннюю температуру выше 50°C. Смесь охлаждали до комнатной температуры. Твердые вещества постепенно выпадали в осадок. Твердые вещества собирали фильтрованием при 18°C и промывали водой (2×250 мл) и метил трет-бутиловым эфиром (МТБЕ, 3×200 мл). Влажный остаток помещали обратно в реакционную колбу и перемешивали в МТБЕ (750 мл) при 50°C в течение 1 ч. Твердые вещества собирали фильтрованием при комнатной температуре. Остаток сушили в вакуумной печи при 50°C в вакууме с продуванием азотом в течение 72 ч с получением трет-бутил 4-(4-аминопирроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (соединение 13, 123,7 г, 84%) в виде твердого вещества коричневого цвета.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,89 (с, 1H), 7,69 (с, 2H), 7,00 (с, 1H), 6,91 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 6,69 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 4,06 (с, 2H), 3,55 (т, $J=5,5$ Гц, 2H), 2,59-2,52 (м, 2H), 1,43 (с, 9H) м.д.; $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$ (мол. м. 315,37), ЖХ-МС (ЭИ) m/e 316,1 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Стадия 2: трет-бутил 4-(4-аминопирроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)пиперидин-1-карбоксилат (соединение 14)

В колбу объемом 2 л загружали трет-бутил 4-(4-аминопирроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (соединение 13, 50,0 г, 159 ммоль) и оксид платины (IV) (10,0 г, 44 ммоль) в уксусной кислоте (1000 мл) при комнатной температуре. Колбу поместили в смеситель Парра с газообразным водородом под давлением 50 фунтов на кв.дюйм. Через 16 ч реакционную смесь фильтровали через слой целита (50 г) и промывали метанолом (500 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли метил трет-бутиловый эфир (МТБЕ, 600 мл) при комнатной температуре. Раствор карбоната калия (около 50 г) в воде (1200 мл) добавляли к раствору МТБЕ, чтобы довести значение pH до 6-7. Твердые вещества собирали фильтрованием и промывали водой (2×300 мл) и *n*-гептаном (2×300 мл). Остаток сушили в вакуумной печи при 50°C в вакууме с продуванием азотом в течение 16 ч с получением трет-бутил 4-(4-аминопирроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)пиперидин-1-карбоксилата (соединение 14, 49,3 г, 98%) в виде твердого вещества светло-коричневого цвета.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,82 (с, 1H), 7,59 (с, 2H), 6,81 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 6,44 (д, $J=4,3$ Гц, 1H), 4,05 (д, $J=11,3$ Гц, 2H), 3,25 (тт, $J=11,8$, 3,3 Гц, 1H), 2,88 (с, 2H), 1,95 (д, $J=11,9$ Гц, 2H), 1,51 (кд, $J=12,6$, 4,0 Гц, 2H), 1,42 (с, 9H) м.д.; $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2$ (мол. м. 317,39), ЖХ-МС (ЭИ) m/e 318,1 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Стадия 3: трет-бутил 4-(4-амино-5-бромпирроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)пиперидин-1-карбоксилат (соединение 1)

В пятигорлую круглодонную колбу объемом 22 л, оснащенную механической мешалкой, термопарой, обратным холодильником, азотоподводящей и азотовыводящей трубками, загружали трет-бутил 4-(4-аминопирроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)пиперидин-1-карбоксилат (соединение 14, 730 г, 2,30 моль) в тетрагидрофуране (ТГФ, 14,0 л) при комнатной температуре. Смесь охлаждали до 0-5°C. К реакционной смеси добавляли *N*-бромсукцинимид (NBS, 409 г, 2,30 моль) в течение 5 мин, поддерживая внутреннюю температуру ниже 15°C. Через 1 ч перемешивания при температуре ниже 10°C удаляли некоторые растворители (9,0 л) при пониженном давлении. К оставшемуся раствору добавляли раствор бикарбоната натрия (140 г, 1,67 моль) в воде (14,0 л) в течение 5 мин. Твердые вещества выпадали в осадок. Твердые

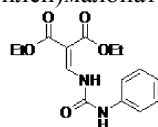
вещества собирали фильтрованием и промывали водой (7,0 л) и н-гептаном (4 л). Влажный остаток сушили на фильтре в штатном вакууме в течение 48 ч с получением трет-бутил 4-(4-амино-5-бромпирироло[1,2-f][1,2,4]триазин-7-ил)пиперидин-1-карбоксилата (соединение 1, 886 г, 97%) в виде твердого вещества коричневого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,86 (с, 1H), 6,66 (с, 1H), 4,04 (д, $J=11,0$ Гц, 2H), 3,30-3,23 (м, 1H), 2,86 (шир.с, 2H), 1,92 (д, $J=12,4$ Гц, 2H), 1,50 (кд, $J=12,8$, 4,1 Гц, 2H), 1,41 (с, 9H) м.д.;

^{13}C ЯМР (101 МГц, DMSO-d_6) δ 155,68, 154,29, 148,35, 135,37, 111,31, 110,68, 87,29, 79,10, 43,97, 32,63, 30,37, 28,58 м.д.; $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{BrN}_5\text{O}_2$ (мол. м. 395,10), ЖХ-МС (ЭИ) m/e 396,1 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

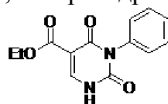
Пример 5. Синтез 1-изопропил-2,4-диоксо-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновой кислоты (соединение 7 схем 2 и 3)

Стадия 1: диэтил 2-((3-фенилуреидо)метилен)малонат



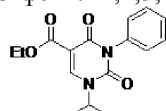
К смеси диэтил(аминометилен)малоната (6,0 г, 32 ммоль) и фенилизотиоцианата (3,8 мл, 35 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (20 мл) при КТ добавляли N, N-диизопропилэтиламин (7,2 мл, 42 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивали при 70°C в течение ночи, охлаждали до КТ, добавляли Et_2O (50 мл) и перемешивали в течение еще 30 мин. Полученное в результате твердое вещество собирали фильтрованием, промывали эфиром и сушили с получением продукта в виде твердого вещества белого цвета (4,88 г, 50%). ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_5$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z=307,1$. Обнаружено: 307,2.

Стадия 2: этил 2,4-диоксо-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



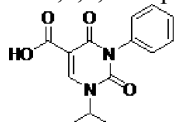
Смесь диэтил 2-((3-фенилуреидо)метилен)малоната из предыдущей стадии (4,88 г, 15,9 ммоль) и 2,5 М NaOEt в EtOH (13 мл, 32 ммоль) в EtOH (20 мл) перемешивали при КТ в течение 1 ч. Полученную в результате смесь разбавляли EtOAc, промывали/подкисляли 1 N лимонной кислотой, промывали водой, соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного продукта в виде твердого вещества белого цвета, который использовали непосредственно на следующей стадии (4,1 г, 99%). ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z=261,1$. Обнаружено: 261,1.

Стадия 3: этил 1-изопропил-2,4-диоксо-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат



Смесь этил 2,4-диоксо-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из предыдущей стадии (1,50 г, 5,76 ммоль), изопропилиодида (1,2 мл, 12 ммоль) и Cs_2CO_3 (5,6 г, 17 ммоль) в ДМФА (20 мл) перемешивали при 50°C в течение 5 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до КТ, разбавляли EtOAc, промывали водой, соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z=303,1$. Обнаружено: 303,1.

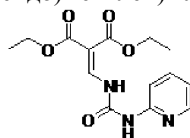
Стадия 4: 1-изопропил-2,4-диоксо-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



Смесь этил 1-изопропил-2,4-диоксо-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из предыдущей стадии (1,70 г, 5,62 ммоль) в 4,0 М HCl в 1,4-диоксане (9,8 мл, 39 ммоль) и воде (2,1 мл) перемешивали при 60°C в течение 4 ч, охлаждали до КТ и добавляли воду. Полученное в результате твердое вещество затем собирали фильтрованием (промывали водой) с получением продукта в виде твердого вещества белого цвета (1,1 г, 71%). ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z=275,1$. Обнаружено: 275,1.

Пример 6. Синтез 1-изопропил-2,4-диоксо-3-(пиридин-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновой кислоты (соединение 6 схемы 1)

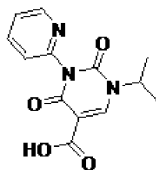
Стадия 1: диэтил 2-((3-пиридин-2-илуреидо)метилен)малонат



К смеси диэтил 2-(аминометилен)малоната (3,0 г, 16,0 ммоль) и 2-изоцианатопиридина (2,02 г, 16,8

ммоль) в 1,2-дихлорэтано (9,0 мл) при КТ добавляли N,N-диизопропилэтиламин (3,6 мл, 20,8 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивали при 70°C в течение ночи, охлаждали до КТ и очищали непосредственно с помощью колоночной хроматографии (от 0% до 15% MeOH в CH₂Cl₂) с получением продукта (3,18 г, 65%). ЖХ-МС рассчитано для C₁₄H₁₈N₃O₅ (M+H)⁺: m/z=308,1. Обнаружено: 308,1.

Стадия 2: 1-изопропил-2,4-диоксо-3-(пиридин-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



Смесь диэтил 2-((3-(пиридин-2-ил)уреидо)метил)малоната (3,18 г, 10,4 ммоль) и 2,5 M NaOEt в EtOH (6,2 мл, 15,5 ммоль) в EtOH (25 мл) перемешивали при КТ в течение 3 ч. Полученную в результате смесь разбавляли EtOH и промывали/подкисляли раствором 1 N лимонной кислоты (30 мл). Органический слой отделяли и водный слой дополнительно экстрагировали CHCl₃/изопропиловым спиртом в соотношении 3:1 (30 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного продукта, этил 2,4-диоксо-3-(пиридин-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата, который использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС рассчитано для C₁₂H₁₂N₃O₄ (M+H)⁺: m/z=262,1. Обнаружено: 262,2.

Смесь неочищенного этил 2,4-диоксо-3-(пиридин-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из предыдущей стадии, 2-иодпропана (2,06 мл, 20,7 ммоль) и Cs₂CO₃ (10,1 г, 31,0 ммоль) в ДМФА (35 мл) перемешивали при 70°C в течение 3 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до КТ, разбавляли CHCl₃/изопропиловым спиртом в соотношении 3:1 (75 мл), промывали водой, соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного продукта, этил 1-изопропил-2,4-диоксо-3-(пиридин-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата, который использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС рассчитано для C₁₅H₁₈N₃O₄ (M+H)⁺: m/z=304,1. Обнаружено: 304,1.

Смесь неочищенного этил 1-изопропил-2,4-диоксо-3-(пиридин-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата из предыдущей стадии в 4 M HCl в 1,4-диоксане (20 мл, 82 ммоль) и воде (5,0 мл) перемешивали при 80°C в течение 5 часов, охлаждали до КТ и концентрировали. Полученный в результате материал затем очищали колоночной хроматографией (от 0% до 15% MeOH в CH₂Cl₂) с получением продукта в виде твердого вещества желтоватого цвета (1,50 г, 47% три стадии). ЖХ-МС рассчитано для C₁₃H₁₄N₃O₄ (M+H)⁺: m/z=276,1. Обнаружено: 276,1.

Пример 7. Описание характеристик твердого состояния малеата N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-(пиридин-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида (малеат соединения I, форма I)

Рентгеновская порошковая дифрактометрия (XRPD) малеата соединения I Рентгеновская порошковая дифрактометрия (XRPD) была получена с помощью рентгеновского порошкового дифрактометра (XRPD) Rigaku MiniFlex. Общая методика эксперимента для XRPD была следующей: (1) Рентгеновское излучение от меди при 1,054056 Å с фильтром K_β; (2) рентгеновский порошок при 30 кВ, 15 мА и (3) образец порошка диспергировали на держателе образца с нулевым фоном. Общие условия измерения для XRPD были следующими: Начальный угол 3°; предельный угол 45°; взятие образцов 0,02° и скорость сканирования 2°/мин. Порошковая рентгеновская дифрактограмма показана на фиг. 1, а данные XRPD представлены в табл. 1.

Таблица 1. Данные XRPD: Малеат соединения формулы I (форма I)

2-тета (°)	Высота	Н%
4,3	5452	89,8
5,8	63	1,0
8,4	6068	100
12,6	177	2,9
13,2	331	5,5
15,8	120	2,0
17,1	132	2,2
18,5	230	3,8
20,3	136	2,2
20,9	89	1,5
23,1	114	1,9
24,0	118	1,9
25,2	137	2,3
28,4	45	0,7
29,7	44	0,7
31,5	59	1,0
35,7	102	1,7
42,6	40	0,7

Дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК) малеата соединения I (форма I)

ДСК получали с помощью прибора для дифференциальной сканирующей калориметрии TA Instruments, модель Q200 с автоматическим пробоотборником. Параметры прибора ДСК были следующими: 30-300°C при 10°C/мин; алюминиевая чаша для образцов с крышкой Tzero; поток газообразного азота со скоростью 50 мл/мин. Термограмма ДСК показана на фиг. 2. Термограмма ДСК выявила основное эндотермическое событие при температуре начала разложения 202,9°C с пиковой температурой 211,0°C, которая считается температурой плавления и разложения соединения.

Термогравиметрический анализ (ТГА) малеата соединения I (форма I)

ТГА проводили с помощью термогравиметрического анализатора TA Instrument, модель Q500. Общие условия эксперимента ТГА были следующими: линейное изменение температуры от 20°C до 600°C при 20°C/мин.; продувка азотом, поток газа со скоростью 40 мл/мин, с последующим балансом продувочного потока; продувочный поток образца со скоростью 60 мл/мин; платиновый тигель для образца. Термограмма ТГА показана на фиг. 3. Наблюдалась потеря массы около 0,7% при температуре до 150°C, считалось, что это связано с потерей влаги и остаточными растворителями. Соединение начинает в значительной степени разлагаться при температуре выше 200°C.

Растворимость малеата соединения I (форма I)

Растворимость малеата соединения I измеряли при 25±1°C и при 50±1°C. Общие процедуры для тестирования растворимости при 25±1°C являются следующими: 1) 3 мл каждого растворителя, перечисленного в табл. 1А, добавляли в отдельные флаконы; 2) малеат соединения I добавляли для образования мутного раствора при 25°C; 3) добавляли еще 15-20 мг малеата соединения I; 4) смесь перемешивали при 25±1°C в течение 48 ч; 5) супернатант фильтровали с использованием шприцевого фильтра и 6) насыщенный раствор разбавляли MeOH и анализировали с помощью ВЭЖХ. Общие процедуры для тестирования растворимости при 50±1°C являются следующими: 1) 3 мл каждого растворителя, перечисленного в табл. 1А, добавляли в отдельные флаконы; 2) малеат соединения I добавляли для образования мутного раствора при 50°C; 3) добавляли еще 20-25 мг малеата соединения I; 4) смесь перемешивали при 50±1°C в течение 24 ч; 5) супернатант фильтровали с использованием нагретого шприцевого фильтра при 50±1°C и 6) насыщенный раствор разбавляли MeOH и анализировали с помощью ВЭЖХ. Результаты обобщены в табл. 1А.

Таблица 1А

Запись	Растворитель	Растворимость при 25 °C (мг/мл)	Растворимость при 50 °C (мг/мл)
1	MeCN	0,28	0,68
2	Хлороформ	6,12	13,74
3	Дихлорметан	24,35	33,70
4	ДМФА	>50	>50
5	1,4-диоксан	2,31	4,62
6	Метанол	1,64	3,09

7	2-метоксизтанол	5,96	14,75
8	МІВК	0,43	0,74
9	Толуол	0,18	0,20
10	Гексан	0,00	0,00
11	ТГФ	0,92	1,63
12	Ацетон	1,68	3,05
13	<i>n</i> -BuOH	0,21	1,10
14	МТВЕ	0,08	0,1
15	ДМСО	>50	>50
16	EtOH	0,65	1,93
17	EtOAc	0,18	0,40
18	Этилформиат	0,68	0,99
19	Гептан	0,00	0,00
20	IPAc	0,27	0,33
21	1-пропанол	0,44	1,31
22	IPA	0,16	0,68
23	Вода	0,02	0,04
24	МЕК	0,28	2,19
25	2% ДХМ/ 98% MeOH (об./об.)	1,46	Н/Д
26	10% ДХМ/ 90% MeOH (об./об.)	1,88	Н/Д
27	ДХМ/MeOH (2/1)	>50	Н/Д

Другие кристаллические соли

Другие кристаллические соли соединения формулы I, такие как соль HCl, моносольфат, гемисольфат, мезилат и безилат, также были обнаружены и получены.

Пример 8. Получение солей N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида (соли соединения II)

Соли соединения II были получены в соответствии с процедурами, описанными в табл. 2 ниже. Эти соли были проанализированы с помощью XRPD, ДСК и ТГА (см. примеры 9-15).

Таблица 2

Соль	Процедуры
Фосфат	60,94 мг свободного основания соединения II объединяли с 2,4 мл смеси

	метанол/ДХМ (1:2) и перемешивали с получением прозрачного раствора. Добавляли фосфорную кислоту в IPA (0,115 мл, 0,115 ммоль, 1,20 экв.) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Растворитель концентрировали до общего объема около 1,0 мл с получением суспензии, которую перемешивали при 65 °С в течение 120 мин. Суспензию охлаждали до комнатной температуры (20-21 °С) и перемешивали в течение 2 часов. Суспензию фильтровали и промывали МТВЕ. Твердое вещество сушили при 43-45 °С в вакууме в течение ночи. Масса: 58,2 мг (82,7%). Стехиометрическое соотношение соли между свободным основанием соединения II и фосфорной кислотой определили путем элементного анализа и % масс. с помощью ВЭЖХ как 1:1. XRPD (см. пример 9, Фиг. 4), ДСК (пример 9, Фиг. 5) и ТГА (пример 9, Фиг. 6)
Малеат	51,74 мг свободного основания соединения II объединяли с 1,5 мл ДХМ и 0,5 мл MeOH и перемешивали с получением прозрачного раствора. Добавляли малеиновую кислоту (14,19 мг, 0,12 ммоль, 1,50 экв.) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель концентрировали при 43-44 °С до общего объема около 0,5 мл. Смесь охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. Добавляли 1,5 мл IPA и суспензию перемешивали в течение 2-3 мин. Суспензию фильтровали и промывали МТВЕ. Твердое вещество сушили при 43-45 °С в вакууме в течение ночи. Масса: 56 мг (91,5%). Стехиометрическое соотношение соли между свободным основанием соединения II и малеиновой кислотой определили с помощью ¹H ЯМР как 1:1. XRPD (см. пример 10, Фиг. 7), ДСК (см. пример 10, Фиг. 8) и ТГА (см. пример 10, Фиг. 9)
Гемисульфат	87,70 мг свободного основания соединения II объединяли с 2,4 мл MeOH и 1,2 мл ДХМ и перемешивали в течение 20 мин. с получением практически прозрачного раствора. Добавляли серную кислоту в воде (0,083 мл, 0,083 ммоль, 1М в воде, 0,6 экв.) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 мин. с получением прозрачного раствора. Раствор дополнительно перемешивали в течение 30 мин. и растворитель затем концентрировали до объема около 1,1 мл с

	получением суспензии. Смесь дополнительно перемешивали при 70 °С в течение 1,0 часа и при 65 °С в течение 1,0 часа. Суспензию охлаждали до комнатной температуры (19-20 °С) и перемешивали в течение 1 часа. Суспензию фильтровали и промывали МТВЕ. Твердое вещество сушили при 43-45 °С в вакууме в течение ночи. Масса: 75,74 мг (80,2%). Стехиометрическое соотношение соли между свободным основанием соединения II и серной кислотой определили с помощью элементного анализа как 2:1. XRPD (см. пример 11, Фиг. 10), ДСК (см. пример 11, Фиг. 11) и ТГА (см. пример 11, Фиг. 12)
Гидрохлорид	76,25 мг свободного основания соединения II объединяли с 2,0 мл смеси метанол/ДХМ (1:2) и перемешивали с получением прозрачного раствора. Добавляли соляную кислоту в IPA (0,14 мл, 0,14 ммоль, 1,17 экв.) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Добавляли 1,5 мл IPA и затем растворитель концентрировали до объема около 1,4 мл при 67-68 °С с получением суспензии. Добавляли 0,8 мл этилового спирта и суспензию перемешивали при 76-78 °С в течение 2 часов. Суспензию охлаждали до комнатной температуры (19-20 °С) и перемешивали в течение 1 часа. Суспензию фильтровали и промывали МТВЕ. Твердое вещество сушили при 43-45 °С в вакууме в течение ночи. Масса: 72 мг (89,30%). Стехиометрическое соотношение соли между свободным основанием соединения II и соляной кислотой определили как 1:1 путем % масс. с помощью ВЭЖХ и элементного анализа. XRPD (см. пример 12, Фиг. 13), ДСК (см. пример 12, Фиг. 14) и ТГА (см. пример 12, Фиг. 15)
Салицилат	60,94 мг свободного основания соединения II объединяли с 2,4 мл смеси метанол/ДХМ (1:2) и перемешивали с получением прозрачного раствора. Добавляли салициловую кислоту (16,3 мг, 0,115 ммоль, 1,20 экв.) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель концентрировали до объема около 1,0 мл. Добавляли 0,8 мл IPA и суспензию перемешивали при 65 °С в течение 120 мин. Суспензию охлаждали до комнатной температуры (19-20 °С) и перемешивали в течение 2 часов. Суспензию фильтровали и промывали МТВЕ. Твердое вещество сушили при 43-45 °С в вакууме в течение ночи. Масса: 55,7 мг (79,4%).

	Стехиометрическое соотношение соли между свободным основанием соединения II и салициловой кислотой определили с помощью ^1H ЯМР как 1:1. ХРПД (см. пример 13, Фиг. 16), ДСК (см. пример 13, Фиг. 17) и ТГА (см. пример 13, Фиг. 18)
Мезилат	Процедура получения мезилата соединения II была аналогичной процедуре получения фосфатной соли. 1,2 мл свободного основания соединения II (0,04 М, 30,47 мг, 0,048 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ/МеОН (2:1) объединяли с метансульфоновой кислотой (0,05 мл, 1 М в IPA, 1,04 экв.). Стехиометрическое соотношение соли между свободным основанием соединения II и метансульфоновой кислотой определили с помощью ^1H ЯМР как 1:1. ХРПД (см. пример 14, Фиг. 19), ДСК (см. пример 14, Фиг. 20) и ТГА (см. пример 14, Фиг. 21)
Эзилат	Процедура получения мезилата соединения II была аналогичной процедуре получения фосфатной соли. 1,2 мл свободного основания соединения II (0,04 М, 30,47 мг, 0,048 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ/МеОН (2:1) объединяли с этансульфоновой кислотой (0,10 мл, 0,5 М в IPA, 1,04 экв.). Стехиометрическое соотношение соли между свободным основанием соединения II и этансульфоновой кислотой определили с помощью ^1H ЯМР как 1:1. ХРПД (см. пример 15, Фиг. 22), ДСК (см. пример 15, Фиг. 23) и ТГА (см. пример 15, Фиг. 24)

Пример 9. Описание характеристик твердого состояния фосфата соединения II

Исследования рентгеновской порошковой дифрактометрии (ХРПД) для фосфата соединения II

Фосфатная соль соединения II была охарактеризована с помощью ХРПД. ХРПД была получена с помощью рентгеновского порошкового дифрактометра (ХРПД) Rigaku MiniFlex. Общая методика эксперимента для ХРПД была следующей: (1) Рентгеновское излучение от меди при 1,054056 Å с фильтром K_{β} ; (2) рентгеновский порошок при 30 кВ, 15 мА и (3) образец порошка диспергировали на держателе образца с нулевым фоном. Общие условия измерения для ХРПД были следующими: Начальный угол 3°; предельный угол 45°; взятие образцов 0,02° и скорость сканирования 2°/мин.

Порошковая рентгеновская дифрактограмма фосфатной соли соединения II показана на фиг. 4, а данные ХРПД представлены в табл. 3.

Таблица 3

2-theta: (°)	Высота	И%
3,8	87	21,8
5,3	194	48,6
6,5	69	17,3
9,1	203	50,9
11,2	79	19,8
12,3	135	33,8
12,9	102	25,6
14,9	399	100
15,8	394	98,7
17,5	194	48,6
19,3	290	72,7
21,1	98	24,6
21,4	111	27,8
22,4	163	40,9
23,9	68	17
24,4	144	36,1
25,6	86	21,6
28,3	39	9,8
32,7	33	8,3
33,9	68	17
40,3	42	10,5
43,4	50	12,5

Исследования дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) для фосфата соединения II

Фосфатная соль соединения II была охарактеризована с помощью ДСК. ДСК получали с помощью прибора для дифференциальной сканирующей калориметрии TA Instruments, модель Q200 с автоматическим пробоотборником. Параметры прибора ДСК были следующими: 30-350°C при 10°C/мин; алюминиевая чаша для образцов с крышкой Tzero; поток газообразного азота со скоростью 50 мл/мин.

Термограмма ДСК фосфата соединения II показана на фиг. 5. Термограмма ДСК выявила основное эндотермическое событие при температуре начала разложения 252,6°C с пиковой температурой 257,2°C, которая считается температурой плавления/разложения соединения.

Исследования термогравиметрического анализа (ТГА) для фосфата соединения II

Фосфатная соль соединения II была охарактеризована с помощью ТГА. ТГА проводили с помощью термогравиметрического анализатора TA Instrument, модель Q500. Общие условия эксперимента ТГА были следующими: линейное изменение температуры от 20 до 600°C при 20°C/мин; продувка азотом, поток газа со скоростью 40 мл/мин, с последующим балансом продувочного потока; продувочный поток образца со скоростью 60 мл/мин; платиновый тигель для образца.

Термограмма ТГА фосфата соединения II показана на фиг. 6. Наблюдалась потеря массы около 1,8% при температуре до 200°C, считалось, что это связано с потерей влаги или остаточными растворителями. Наблюдалась значительная потеря массы при температуре выше 230°C, считалось, что это связано с разложением соединения.

Пример 10. Описание характеристик твердого состояния малеата соединения II

Исследования рентгеновской порошковой дифрактометрии (XRPD) для малеата соединения II

Малеат соединения II был охарактеризован с помощью XRPD. XRPD была получена с помощью рентгеновского порошкового дифрактометра (XRPD) Rigaku MiniFlex. Общая методика эксперимента для XRPD была следующей: (1) Рентгеновское излучение от меди при 1,054056 Å с фильтром K_β; (2) рентгеновский порошок при 30 кВ, 15 мА и (3) образец порошка диспергировали на держателе образца с нулевым фоном. Общие условия измерения для XRPD были следующими: Начальный угол 3°; предельный угол 45°; взятие образцов 0,02° и скорость сканирования 2°/мин.

Порошковая рентгеновская дифрактограмма малеата соединения II показана на фиг. 7, а данные XRPD представлены в табл. 4.

Таблица 4

2-theta: (°)	Высота	И%
4,5	366	19,9
6,5	836	45,4
8,9	185	10
10,1	339	18,4
10,5	30	1,6
13,3	214	11,6
14,1	505	27,4
14,9	49	2,7
16,3	73	4
16,7	77	4,2
17,6	40	2,2
18,3	61	3,3
19,9	86	4,7
21,6	109	5,9
22,0	288	15,6
24,0	607	32,9
27,5	87	4,7
28,2	1843	100

Исследования дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) для малеата соединения II

Малеат соединения II был охарактеризован с помощью ДСК. ДСК получали с помощью прибора для дифференциальной сканирующей калориметрии TA Instalments, модель Q200 с автоматическим пробоотборником. Параметры прибора ДСК были следующими: 30-300°C при 10°C/мин; алюминиевая чаша для образцов с крышкой Tzero; поток газообразного азота со скоростью 50 мл/мин.

Термограмма ДСК малеата соединения II показана на фиг. 8. Термограмма ДСК выявила два основных эндотермических события, первое из которых наблюдалось при температуре начала разложения 183,4°C с пиковой температурой 194,8°C, а второе - при температуре начала разложения 233,4°C с пиковой температурой 239,7°C.

Исследования термогравиметрического анализа (ТГА) для малеата соединения II

Малеат соединения II был охарактеризован с помощью ТГА. ТГА проводили с помощью термогравиметрического анализатора TA Instalment, модель Q500. Общие условия эксперимента ТГА были следующими: линейное изменение температуры от 20 до 600°C при 20°C/мин; продувка азотом, поток газа со скоростью 40 мл/мин, с последующим балансом продувочного потока; продувочный поток образца со скоростью 60 мл/мин; платиновый тигель для образца.

Термограмма ТГА малеата соединения II показана на фиг. 9. Наблюдалась потеря массы около 1,8% при температуре до 125°C, считалось, что это связано с потерей влаги или остаточными растворителями. Наблюдалась значительная потеря массы при температуре выше 175°C, считалось, что это связано с разложением соединения.

Пример 11. Описание характеристик твердого состояния гемисульфата соединения II

Исследования рентгеновской порошковой дифрактометрии (XRPD) для гемисульфата соединения II

Гемисульфат соединения II был охарактеризован с помощью XRPD. XRPD была получена с помощью рентгеновского порошкового дифрактометра (XRPD) Rigaku MiniFlex. Общая методика эксперимента для XRPD была следующей: (1) Рентгеновское излучение от меди при 1,054056 Å с фильтром K_β; (2) рентгеновский порошок при 30 кВ, 15 мА и (3) образец порошка диспергировали на держателе образца с нулевым фоном. Общие условия измерения для XRPD были следующими: Начальный угол 3°; предельный угол 45°; взятие образцов 0,02° и скорость сканирования 2°/мин.

Порошковая рентгеновская дифрактограмма гемисульфата соединения II показана на фиг. 10, а данные XRPD представлены в табл. 5.

Таблица 5

2-theta: (°)	Высота	И%
5,3	348	100
8,5	335	96,3
10,4	78	22,4
13,0	51	14,7
13,4	73	21
15,3	128	36,8
16,4	50	14,4
18,6	65	18,7
19,0	48	13,8
20,1	90	25,9
21,2	41	11,8
21,9	67	19,3
22,9	50	14,4
23,4	51	14,7
24,9	89	25,6
26,7	41	11,8

Исследования дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) для гемисульфата соединения II

Гемисульфат соединения II был охарактеризован с помощью ДСК. ДСК получали с помощью прибора для дифференциальной сканирующей калориметрии TA Instruments, модель Q200 с автоматическим пробоотборником. Параметры прибора ДСК были следующими: 30-350°C при 10°C/мин; алюминиевая чаша для образцов с крышкой Tzero; поток газообразного азота со скоростью 50 мл/мин.

Термограмма ДСК гемисульфата соединения II показана на фиг. 11. Термограмма ДСК выявила основное эндотермическое событие при температуре начала разложения 283,8°C с пиковой температурой 289,4°C, которая считается температурой плавления/разложения соединения.

Исследования термогравиметрического анализа (ТГА) для гемисульфата соединения II

Гемисульфат соединения II был охарактеризован с помощью ТГА. ТГА проводили с помощью термогравиметрического анализатора TA Instrument, модель Q500. Общие условия эксперимента ТГА были следующими: линейное изменение температуры от 20 до 600°C при 20°C/мин; продувка азотом, поток газа со скоростью 40 мл/мин, с последующим балансом продувочного потока; продувочный поток образца со скоростью 60 мл/мин; платиновый тигель для образца.

Термограмма ТГА гемисульфата соединения II показана на фиг. 12. Наблюдалась потеря массы около 1,5% при температуре до 100°C, считалось, что это связано с потерей влаги или остаточными растворителями. На различных стадиях наблюдалась значительная потеря массы при температуре выше 200°C, считалось, что это связано с разложением соединения.

Пример 12. Описание характеристик твердого состояния гидрохлорида соединения II

Исследования рентгеновской порошковой дифрактометрии (XRPD) для гидрохлорида соединения II

Гидрохлорид соединения II был охарактеризован с помощью XRPD. XRPD была получена с помощью рентгеновского порошкового дифрактометра (XRPD) Rigaku MiniFlex. Общая методика эксперимента для XRPD была следующей: (1) Рентгеновское излучение от меди при 1,054056 Å с фильтром K_β; (2) рентгеновский порошок при 30 кВ, 15 мА и (3) образец порошка диспергировали на держателе образца с нулевым фоном. Общие условия измерения для XRPD были следующими: Начальный угол 3°; предельный угол 45°; взятие образцов 0,02° и скорость сканирования 2°/мин.

Порошковая рентгеновская дифрактограмма гидрохлорида соединения II показана на фиг. 13, а данные XRPD представлены в табл. 6.

Таблица 6

2-theta: (°)	Высота	Н%
4,4	56	11,2
6,5	502	100
9,7	141	28,1
10,3	99	19,7
13,1	37	7,4
13,9	78	15,5
14,9	96	19,1
16,5	84	16,7
17,0	40	8
18,9	83	16,5
19,7	73	14,5
20,9	54	10,8
21,5	169	33,7
21,8	114	22,7
23,9	130	25,9
25,1	37	7,4
25,7	38	7,6
27,4	50	10
29,1	44	8,8

Исследования дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) для гидрохлорида соединения II

Гидрохлорид соединения II был охарактеризован с помощью ДСК. ДСК получали с помощью прибора для дифференциальной сканирующей калориметрии TA Instalments, модель Q200 с автоматическим пробоотборником. Параметры прибора ДСК были следующими: 30-300°C при 10°C/мин.; алюминиевая чаша для образцов с крышкой Tzero; поток газообразного азота со скоростью 50 мл/мин.

Термограмма ДСК гидрохлорида соединения II показана на фиг. 14. Термограмма ДСК выявила основное эндотермическое событие при температуре начала разложения 183,5°C с пиковой температурой 190,0°C, которая считается температурой плавления/разложения соединения.

Исследования термогравиметрического анализа (ТГА) для гидрохлорида соединения II

Гидрохлорид соединения II был охарактеризован с помощью ТГА. ТГА проводили с помощью термогравиметрического анализатора TA Instalment, модель Q500. Общие условия эксперимента ТГА были следующими: линейное изменение температуры от 20 до 600°C при 20°C/мин; продувка азотом, поток газа со скоростью 40 мл/мин, с последующим балансом продувочного потока; продувочный поток образца со скоростью 60 мл/мин; платиновый тигель для образца.

Термограмма ТГА гидрохлорида соединения II показана на фиг. 15. Наблюдалась потеря массы около 5,9% при температуре до 200°C, считалось, что это связано с потерей влаги или остаточными растворителями. Наблюдалась значительная потеря массы при температуре выше 200°C, считалось, что это связано с разложением соединения.

Пример 13. Описание характеристик твердого состояния салицилата соединения II

Исследования рентгеновской порошковой дифрактометрии (XRPD) для салицилата соединения II

Салицилат соединения II был охарактеризован с помощью XRPD. XRPD была получена с помощью рентгеновского порошкового дифрактометра (XRPD) Rigaku MiniFlex. Общая методика эксперимента для XRPD была следующей: (1) Рентгеновское излучение от меди при 1,054056 Å с фильтром K_β; (2) рентгеновский порошок при 30 кВ, 15 мА и (3) образец порошка диспергировали на держателе образца с нулевым фоном. Общие условия измерения для XRPD были следующими: Начальный угол 3°; предельный угол 45°; взятие образцов 0,02° и скорость сканирования 2°/мин.

Порошковая рентгеновская дифрактограмма салицилата соединения II показана на фиг. 16, а данные XRPD представлены в табл. 7.

Таблица 7

2-theta: (°)	Высота	Н%
7,3	1345	100
10,1	111	8,3
11,8	80	5,9
12,2	91	6,8
13,3	300	22,3
14,4	514	38,2
15,1	370	27,5
15,7	382	28,4
17,6	135	10
18,3	55	4,1
18,9	222	16,5
19,9	492	36,6
21,9	444	33
22,7	289	21,5
23,6	220	16,4
24,2	63	4,7
25,3	325	24,2
25,9	139	10,3
27,3	133	9,9
28,5	96	7,1
29,9	128	9,5
31,9	78	5,8
32,5	79	5,9
34,4	56	4,2
35,6	61	4,5

Исследования дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) для салицилата соединения II

Салицилат соединения II был охарактеризован с помощью ДСК. ДСК получали с помощью прибора для дифференциальной сканирующей калориметрии TA Instruments, модель Q200 с автоматическим пробоотборником. Параметры прибора ДСК были следующими: 30-300°C при 10°C/мин; алюминиевая чаша для образцов с крышкой Tzero; поток газообразного азота со скоростью 50 мл/мин.

Термограмма ДСК салицилата соединения II показана на фиг. 17. Термограмма ДСК выявила 3 основных эндотермических события: первое событие наблюдалось при температуре начала разложения 176,0°C с пиковой температурой 181,7°C, второе событие - при температуре начала разложения 209,9°C с пиковой температурой 224,9°C, а третье событие - при температуре начала разложения 254,7°C с пиковой температурой 264,5°C.

Исследования термогравиметрического анализа (ТГА) для салицилата соединения II

Салицилат соединения II был охарактеризован с помощью ТГА. ТГА проводили с помощью термогравиметрического анализатора TA Instrument, модель Q500. Общие условия эксперимента ТГА были следующими: линейное изменение температуры от 20 до 600°C при 20°C/мин; продувка азотом, поток газа со скоростью 40 мл/мин, с последующим балансом продувочного потока; продувочный поток образца со скоростью 60 мл/мин; платиновый тигель для образца.

Термограмма ТГА салицилата соединения II показана на фиг. 18. На первой стадии наблюдалась потеря массы около 8,1% при температуре до 250°C. Наблюдалась значительная потеря массы при температуре выше 300°C, считалось, что это связано с разложением соединения.

Пример 14. Описание характеристик твердого состояния мезилата соединения II

Исследования рентгеновской порошковой дифрактометрии (XRPD) для мезилата соединения II

Мезилат соединения II был охарактеризован с помощью XRPD. XRPD была получена с помощью рентгеновского порошкового дифрактометра (XRPD) Rigaku MiniFlex. Общая методика эксперимента для XRPD была следующей: (1) Рентгеновское излучение от меди при 1,054056 Å с фильтром K_β; (2) рентгеновский порошок при 30 кВ, 15 мА и (3) образец порошка диспергировали на держателе образца с

нулевым фоном. Общие условия измерения для XRPD были следующими: начальный угол 3° ; предельный угол 45° ; взятие образцов $0,02^\circ$ и скорость сканирования $2^\circ/\text{мин}$.

Порошковая рентгеновская дифрактограмма мезилата соединения II показана на фиг. 19, а данные XRPD представлены в табл. 8.

Таблица 8

2-theta: ($^\circ$)	Высота	Н%
5,0	106	23,7
8,2	447	100
13,2	76	17
16,9	141	31,5

Исследования дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) для мезилата соединения II

Мезилат соединения II был охарактеризован с помощью ДСК. ДСК получали с помощью прибора для дифференциальной сканирующей калориметрии TA Instalments, модель Q200 с автоматическим пробоотборником. Параметры прибора ДСК были следующими: $30-300^\circ\text{C}$ при $10^\circ\text{C}/\text{мин}$; алюминиевая чаша для образцов с крышкой Tzero; поток газообразного азота со скоростью $50 \text{ мл}/\text{мин}$.

Термограмма ДСК мезилата соединения II показана на фиг. 20. Термограмма ДСК выявила основное эндотермическое событие при температуре начала разложения $166,3^\circ\text{C}$ с пиковой температурой $174,8^\circ\text{C}$, которая считается температурой плавления/разложения соединения.

Исследования термогравиметрического анализа (ТГА) для мезилата соединения II

Мезилат соединения II был охарактеризован с помощью ТГА. ТГА проводили с помощью термогравиметрического анализатора TA Instrument, модель Q500. Общие условия эксперимента ТГА были следующими: линейное изменение температуры от 20 до 600°C при $20^\circ\text{C}/\text{мин}$; продувка азотом, поток газа со скоростью $40 \text{ мл}/\text{мин}$, с последующим балансом продувочного потока; продувочный поток образца со скоростью $60 \text{ мл}/\text{мин}$; платиновый тигель для образца.

Термограмма ТГА мезилата соединения II показана на фиг. 21. Наблюдалась потеря массы около $2,3\%$ при температуре до 100°C , считалось, что это связано с потерей влаги или остаточными растворителями. Наблюдалась значительная потеря массы при температуре выше 200°C , считалось, что это связано с разложением соединения.

Пример 15. Описание характеристик твердого состояния эзилата соединения II

Исследования рентгеновской порошковой дифрактометрии (XRPD) для эзилата соединения II

Эзилат соединения II был охарактеризован с помощью XRPD. XRPD была получена с помощью рентгеновского порошкового дифрактометра (XRPD) Rigaku MiniFlex. Общая методика эксперимента для XRPD была следующей: (1) Рентгеновское излучение от меди при $1,054056 \text{ \AA}$ с фильтром K_β ; (2) рентгеновский порошок при 30 кВ , 15 мА и (3) образец порошка диспергировали на держателе образца с нулевым фоном. Общие условия измерения для XRPD были следующими: начальный угол 3° ; предельный угол 45° ; взятие образцов $0,02^\circ$ и скорость сканирования $2^\circ/\text{мин}$.

Порошковая рентгеновская дифрактограмма эзилата соединения II показана на фиг. 22, а данные XRPD представлены в табл. 9.

Таблица 9

2-theta: ($^\circ$)	Высота	Н%
4,9	168	12,1
7,6	1386	100
12,5	49	3,5
15,4	453	32,7
16,8	59	4,3
17,5	94	6,8
23,4	48	3,5

Исследования дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) для эзилата соединения II

Эзилат соединения II был охарактеризован с помощью ДСК. ДСК получали с помощью прибора для дифференциальной сканирующей калориметрии TA Instalments, модель Q200 с автоматическим пробоотборником. Параметры прибора ДСК были следующими: $30-300^\circ\text{C}$ при $10^\circ\text{C}/\text{мин}$; алюминиевая чаша для образцов с крышкой Tzero; поток газообразного азота со скоростью $50 \text{ мл}/\text{мин}$.

Термограмма ДСК эзилата соединения II показана на фиг. 23. Термограмма ДСК выявила основное эндотермическое событие при температуре начала разложения $180,4^\circ\text{C}$ с пиковой температурой $187,7^\circ\text{C}$, которая считается температурой плавления/разложения соединения.

Исследования термогравиметрического анализа (ТГА) для эзилата соединения II

Эзилат соединения II был охарактеризован с помощью ТГА. ТГА проводили с помощью термогравиметрического анализатора TA Instrument, модель Q500. Общие условия эксперимента ТГА были следующими: линейное изменение температуры от 20 до 600°C при 20°C/мин; продувка азотом, поток газа со скоростью 40 мл/мин, с последующим балансом продувочного потока; продувочный поток образца со скоростью 60 мл/мин; платиновый тигель для образца.

Термограмма ТГА эзилата соединения II показана на фиг. 24. Наблюдалась потеря массы около 1,6% при температуре до 100°C, считалось, что это связано с потерей влаги или остаточными растворителями. Наблюдалась значительная потеря массы при температуре выше 200°C, считалось, что это связано с разложением соединения.

Пример 16. Получение других кристаллических форм малеата N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-(пиридин-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида (соль малеиновой кислоты соединения I, формы II-V)

Методика эксперимента для образования форм II, III, IV и V соли малеиновой кислоты соединения I обобщена в табл. 10.

Таблица 10. Процедуры кристаллизации для образования твердых форм малеата соединения I

Процедура	Форма в твердом состоянии после сушки при 45-46 °C в вакууме в течение 8 ч.
Около 3,5 мл насыщенного раствора малеата соединения I в хлороформе выпаривали на воздухе без перемешивания при 25±1 °C и полученное твердое вещество анализировали с помощью XRPD как форма II. XRPD (см. пример 17, Фиг. 25).	Форма II
Около 4,0 мл насыщенного раствора малеата соединения I в 1,4-диоксане выпаривали на воздухе без перемешивания при 25±1 °C и полученное твердое вещество анализировали с помощью XRPD как форма III. XRPD (см. пример 18, Фиг. 26), ДСК (см. пример 18, Фиг. 27) и ТГА (см. пример 18, Фиг. 28)	Форма III
Около 10 мл насыщенного раствора малеата соединения I в <i>n</i> -BuOH выпаривали на воздухе без перемешивания при 50±1 °C и полученное твердое вещество анализировали с помощью XRPD как форма IV. XRPD (см. пример 19, Фиг. 29), ДСК (см. пример 19, Фиг. 30) и ТГА (см. пример 19, Фиг. 31)	Форма IV
Обратное добавление из ДХМ/гексана: к 3,0 мл гептана добавляли 1 мл насыщенного раствора малеата соединения I, полученного в дихлорметане, с последующим перемешиванием с получением твердого вещества, которое анализировали с помощью XRPD как форма V. XRPD (см. пример 20, Фиг. 32), ДСК (см. пример 20, Фиг. 33) и ТГА (см. пример 20, Фиг. 34)	Форма V

Пример 17. Описание характеристик твердого состояния малеата соединения I, форма II

Рентгеновская порошковая дифрактометрия (XRPD) малеата соединения I, форма II Рентгеновская порошковая дифрактометрия (XRPD) была получена с помощью рентгеновского порошкового дифрактометра (XRPD) Rigaku MiniFlex. Общая методика эксперимента для XRPD была следующей: (1) Рентгеновское излучение от меди при 1,054056 Å с фильтром K_β; (2) рентгеновский порошок при 30 кВ, 15 мА и (3) образец порошка диспергировали на держателе образца с нулевым фоном. Общие условия измерения для XRPD были следующими: начальный угол 3°; предельный угол 45°; взятие образцов 0,02° и ско-

рость сканирования 2°/мин.

Порошковая рентгеновская дифрактограмма формы II соли малеиновой кислоты соединения I показана на фиг. 25, а данные XRPD представлены в табл. 11.

Таблица 11

2-theta: (°)	Высота	Н%
3,8	500	100
7,8	268	53,6
12,3	65	13
19,7	70	14
23,5	128	25,6
26,0	90	18
26,7	52	10,4

Пример 18. Описание характеристик твердого состояния малеата соединения I, форма III

Рентгеновская порошковая дифрактометрия (XRPD) была получена с помощью рентгеновского порошкового дифрактометра (XRPD) Rigaku MiniFlex. Общая методика эксперимента для XRPD была следующей: (1) Рентгеновское излучение от меди при 1,054056 Å с фильтром K_β; (2) рентгеновский порошок при 30 кВ, 15 мА и (3) образец порошка диспергировали на держателе образца с нулевым фоном. Общие условия измерения для XRPD были следующими: начальный угол 3°; предельный угол 45°; взятие образцов 0,02° и скорость сканирования 2°/мин.

Порошковая рентгеновская дифрактограмма формы III соли малеиновой кислоты соединения I показана на фиг. 26, а данные XRPD представлены в табл. 12.

Таблица 12

2-theta: (°)	Высота	Н%
3,8	719	100
7,7	654	91
8,5	61	8,5
10,8	50	7
11,5	44	6,1
12,1	320	44,5
13,8	84	11,7
14,9	57	7,9
15,4	88	12,2
16,2	57	7,9
16,9	93	12,9
18,3	75	10,4
18,9	335	46,6
19,6	60	8,3
20,6	196	27,3
21,6	71	9,9
23,1	192	26,7
25,3	139	19,3
25,8	162	22,5
29,1	58	8,1
30,4	42	5,8
37,0	39	5,4

Исследования дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) для формы III соли малеиновой кислоты соединения I

Форма III соли малеиновой кислоты соединения I была охарактеризована с помощью ДСК. ДСК получали с помощью прибора для дифференциальной сканирующей калориметрии TA Instruments, модель Q200 с автоматическим пробоотборником. Параметры прибора ДСК были следующими: 30-300°C при 10°C/мин; алюминиевая чаша для образцов с крышкой Tzero; поток газообразного азота со скоростью 50 мл/мин.

Термограмма ДСК формы III соли малеиновой кислоты соединения I показана на фиг. 27. Термограмма ДСК выявила два эндотермических события: первое событие наблюдалось при температуре начала разложения 143,9°C с пиковой температурой 165,4°C, а второе - при температуре начала разложения 186,3°C с пиковой температурой 195,4°C.

Исследования термогравиметрического анализа (ТГА) для соли малеиновой кислоты соединения I, форма III

Форма III соли малеиновой кислоты соединения I была охарактеризована с помощью ТГА. ТГА проводили с помощью термогравиметрического анализатора TA Instrument, модель Q500. Общие условия эксперимента ТГА были следующими: линейное изменение температуры от 20 до 600°C при 20°C/мин; продувка азотом, поток газа со скоростью 40 мл/мин, с последующим балансом продувочного потока; продувочный поток образца со скоростью 60 мл/мин; платиновый тигель для образца.

Термограмма ТГА формы III соли малеиновой кислоты соединения I показана на фиг. 28.

Пример 19. Описание характеристик твердого состояния малеата соединения I, форма IV

Рентгеновская порошковая дифрактометрия (XRPD) была получена с помощью рентгеновского порошкового дифрактометра (XRPD) Rigaku MiniFlex. Общая методика эксперимента для XRPD была следующей: (1) Рентгеновское излучение от меди при 1,054056 Å с фильтром K_β; (2) рентгеновский порошок при 30 кВ, 15 мА и (3) образец порошка диспергировали на держателе образца с нулевым фоном. Общие условия измерения для XRPD были следующими: начальный угол 3°; предельный угол 45°; взятие образцов 0,02° и скорость сканирования 2°/мин.

Порошковая рентгеновская дифрактограмма формы IV соли малеиновой кислоты соединения I показана на фиг. 29, а данные XRPD представлены в табл. 13.

Таблица 13

2-theta: (°)	Высота	Н%
3,9	1181	100
4,6	276	23,4
6,2	109	9,2
7,8	699	59,2
8,5	81	6,9
9,1	237	20,1
10,1	31	2,6
11,6	61	5,2
12,2	96	8,1
13,6	106	9
16,1	63	5,3
16,6	34	2,9
18,2	30	2,5
18,7	61	5,2
19,3	65	5,5
20,2	37	3,1
20,5	42	3,6
21,8	87	7,4
22,8	188	15,9
23,3	77	6,5
25,6	43	3,6
26,8	29	2,5
27,4	46	3,9
36,8	29	2,5

Исследования дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) для соли малеиновой кислоты соединения I, форма IV

Форма IV соли малеиновой кислоты соединения I была охарактеризована с помощью ДСК. ДСК получали с помощью прибора для дифференциальной сканирующей калориметрии TA Instruments, модель Q200 с автоматическим пробоотборником. Параметры прибора ДСК были следующими: 30-300°C при 10°C/мин.; алюминиевая чаша для образцов с крышкой Tzero; поток газообразного азота со скоростью 50 мл/мин.

Термограмма ДСК формы IV соли малеиновой кислоты соединения I показана на фиг. 30. Термограмма ДСК выявила два эндотермических события: первое событие наблюдалось при температуре начала разложения 145,7°C с пиковой температурой 152,1 °C, а второе - при температуре начала разложения 188,3°C с пиковой температурой 202,6°C.

Исследования термогравиметрического анализа (ТГА) для соли малеиновой кислоты соединения I, форма IV

Форма IV соли малеиновой кислоты соединения I была охарактеризована с помощью ТГА. ТГА проводили с помощью термогравиметрического анализатора TA Instrument, модель Q500. Общие условия эксперимента ТГА были следующими: линейное изменение температуры от 20 до 600°C при 20°C/мин;

продувка азотом, поток газа со скоростью 40 мл/мин, с последующим балансом продувочного потока; продувочный поток образца со скоростью 60 мл/мин; платиновый тигель для образца.

Термограмма ТГА формы IV соли малеиновой кислоты соединения I показана на фиг. 31.

Пример 20. Описание характеристик твердого состояния малеата соединения I, формы V

Рентгеновская порошковая дифрактометрия (XRPD) была получена с помощью рентгеновского порошкового дифрактометра (XRPD) Rigaku MiniFlex. Общая методика эксперимента для XRPD была следующей: (1) Рентгеновское излучение от меди при 1,054056 Å с фильтром K_β; (2) рентгеновский порошок при 30 кВ, 15 мА и (3) образец порошка диспергировали на держателе образца с нулевым фоном. Общие условия измерения для XRPD были следующими: начальный угол 3°; предельный угол 45°; взятие образцов 0,02° и скорость сканирования 2°/мин.

Порошковая рентгеновская дифрактограмма формы V соли малеиновой кислоты соединения I показана на фиг. 32, а данные XRPD представлены в табл. 14.

Таблица 14

2-theta: (°)	Высота	Н%
4,1	423	95,3
8,3	444	100
8,8	140	31,5
10,7	43	9,7
12,5	35	7,9
13,0	34	7,7
15,6	44	9,9
18,0	130	29,3
20,5	41	9,2
23,1	53	11,9
23,5	122	27,5
24,1	38	8,6
27,3	150	33,8
28,4	42	9,5
29,4	36	8,1
31,4	43	9,7
35,5	49	11

Исследования дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) для соли малеиновой кислоты соединения I, форма V

Форма V соли малеиновой кислоты соединения I была охарактеризована с помощью ДСК. ДСК получали с помощью прибора для дифференциальной сканирующей калориметрии TA Instruments, модель Q200 с автоматическим пробоотборником. Параметры прибора ДСК были следующими: 30-300°C при 10°C/мин; алюминиевая чаша для образцов с крышкой Tzero; поток газообразного азота со скоростью 50 мл/мин.

Термограмма ДСК формы V соли малеиновой кислоты соединения I показана на фиг. 33. Термограмма ДСК выявила эндотермическое событие при температуре начала разложения 189,1°C с пиковой температурой 200,1°C.

Исследования термогравиметрического анализа (ТГА) для соли малеиновой кислоты соединения I, форма V

Форма V соли малеиновой кислоты соединения I была охарактеризована с помощью ТГА. ТГА проводили с помощью термогравиметрического анализатора TA Instrument, модель Q500. Общие условия эксперимента ТГА были следующими: линейное изменение температуры от 20 до 600°C при 20°C/мин; продувка азотом, поток газа со скоростью 40 мл/мин, с последующим балансом продувочного потока; продувочный поток образца со скоростью 60 мл/мин; платиновый тигель для образца.

Термограмма ТГА формы V соли малеиновой кислоты соединения I показана на фиг. 34.

Пример А.

Анализ автофосфорилирования Axl

Автофосфорилирование Axl проводилось путем инкубации рекомбинантного белка Axl (Life Technologies, PV4275) в буфере, содержащем 50 mM Tris, pH 7,5, 0,2 мг/мл Axl, 5 mM АТФ, 20 mM MgCl₂ и 2 mM DTT при комнатной температуре в течение 1 ч.

Ферментный анализ TAM

Буфер для анализа киназы содержал 50 mM HEPES, pH 7,5, 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, 0,01% NP-40 и 2 mM DTT. 0,1 мкл исследуемых соединений, растворенных в ДМСО, переносили с планшетов для соединения на белые 384-луночные аналитические планшеты (планшеты Greiner LUMITRAC). Итоговая концентрация ДМСО составляла 1,25%. Растворы фермента, содержащие 5,1 нМ фосфор-Axl, или 0,0625

нМ с-Mer (Carna Biosciences, 08-108), или 0,366 нМ Tyro3 (Life Technologies, PR7480A), были получены в буфере для анализа. 1 мМ исходного раствора пептидного субстрата Biotin-EQEDEPEGDYFEWLE-амид SEQ ID NO: 1 (Quality Controlled Biochemicals, MA), растворенного в ДМСО, разбавляли до 1 мкМ в буфере для анализа, содержащем 2000 мкМ АТФ. 4 мкл раствора фермента (или буфера для анализа в случае холостого фермента) добавляли в соответствующие лунки на каждом планшете, а затем добавляли 4 мкл/лунку раствора субстрата для инициации реакции. Планшет защищали от света и инкубировали при комнатной температуре в течение 60 мин. Реакцию останавливали добавлением 4 мкл раствора для обнаружения, содержащего 50 мМ Tris-HCl, pH 7,8, 150 мМ NaCl, 0,05% БСА, 45 мМ ЭДТК, 180 нМ SA-APC (Perkin Elmer, CR130-100) и 3 нМ Eu-W1024 антифосфотиروزина PY20 (Perkin Elmer, AD0067). Планшет инкубировали в течение 1 ч при комнатной температуре и измеряли сигнал HTRF (гомогенная флуоресценция с временным разрешением) с помощью планшет-ридера PHERAstar FS (BMG labtech). Процент ингибирования рассчитывали для каждого значения концентрации и получали значение IC_{50} путем подбора кривой с помощью программного обеспечения GraphPad Prism.

Было обнаружено, что соединения формул I и II являются ингибиторами одной или более из AXL, MER и TYRO3. Данные IC_{50} для солей трифторуксусной кислоты соединений формул I и II описаны в заявке на патент США № 15/469,975 и представлены ниже в табл. 15. Символ "†" обозначает $IC_{50} \leq 5$ нМ, символ "††" обозначает $IC_{50} > 5$ нМ, но ≤ 10 нМ, а символ "†††" обозначает $IC_{50} > 10$ нМ, но ≤ 100 нМ.

Таблица 15

Соединение	IC_{50} Axl (нМ)	IC_{50} Mer (нМ)	IC_{50} Tyro3 (нМ)
Соль трифторуксусной кислоты соединения I	†	†	†††
Соль малеиновой кислоты соединения I	†	†	†††
Соль трифторуксусной кислоты соединения II	†	†	†††
Соль серной кислоты соединения II	†	†	†††

Пример В. Создание клеток BAF3-AXL, BAF3-MER и BAF3-TYRO3 и анализ пролиферации клеток Цитоплазматический домен AXL, MER или TYRO3, слитый с последовательностью димеризации и НА-меткой, клонируют в вектор pMSCV с маркером устойчивости к пуromицину для создания трех конструкций (pMSCV-AXL, pMSCV-MER и pMSCV-TYRO3). Клетки BAF3 по отдельности трансфицируют этими тремя конструкциями путем электропорации. Выбирают и характеризуют отдельные клоны, которые являются 113-независимыми и устойчивыми к пуromицину. Клетки со стабильной экспрессией AXL, MER или TYRO3 выбирают и обозначают как клетки BAF3-AXL, BAF3-MER и BAF3-TYRO3.

Клеточные линии BAF3, BAF3-AXL, BAF3-MER или BAF3-TYRO3 содержатся в RPMI1640 с 10% ФСБ (Gibco/Life Technologies, Carlsbad, Калифорния). Чтобы измерить эффект исследуемых соединений на жизнеспособность клеток, 1000 клеток/лунку высевают на 384-луночные планшеты для тканевых культур в среде для роста с серийным разведением соединения или только ДМСО в течение 48 часов при 37°C с 5% CO₂, жизнеспособность клеток измеряют с помощью анализа АТФ (CellTiter-Glo Assay, Promega) в соответствии с процедурой производителя. Данные преобразовывают в процент ингибирования по отношению к контролю на основе ДМСО, и кривые IC_{50} подгоняются с помощью программного обеспечения GraphPad Prism.

Пример С. ИФА Baf3-AXL и ИФА Baf3-MER

Клетки BAF3-AXL или Baf3-MER содержатся в культуральной среде RPMI с 10% ФСБ и пуromицином (1 мкг/мл, Gibco/Life Technologies, Carlsbad, Калифорния). Чтобы измерить эффект исследуемых соединений на фосфор-AXL или фосфор-MER, клетки высевают (5×10^4 клеток/лунку) на полипропиленовый планшет с V-образным дном (Greiner bio-one) в присутствии или в отсутствие исследуемых соединений, разбавленных в культуральной среде, и инкубируют в течение 1 ч при 37°C с 5% CO₂. Клетки собирают путем центрифугирования и лизируют в 110 мкл ледяного буфера для лизиса (Cell Signaling) с ингибиторами протеазы и фосфатазы (Halts PI, Thermo Fisher) в течение 30 мин на льду. Клеточный лизат хранят при -80°C для проведения ИФА. Планшеты для ИФА получают путем инкубации планшета Costar с антителом к НА (1 мкг/мл) в течение 1 ч при комнатной температуре. Планшеты промывают и блокируют ФСБ с 3% БСА. Клеточный лизат загружают на планшет для ИФА и инкубируют при 4°C в течение ночи. Планшеты промывают и инкубируют с антителом к фосфотиروزину Eu-W1024 LANCE (PY-20) (Perkin Elmer) в буфере для анализа DELFIA (Perkin Elmer) в течение 1 ч и считывают при помощи Pherastar (BMG Labtech). Данные преобразовывают в процент ингибирования по отношению к контролю на основе ДМСО и определяют значение IC_{50} путем подбора кривой процента ингибирования относительно логарифма концентрации ингибитора, используя GraphPad Prism.

Пример D. ИФА фосфо-AXL H1299

Клетки H1299 (ATCC), линия клеток немелкоклеточного рака легкого человека с экспрессией Axl,

содержат в культуральной среде RPMI с 10% ФСБ (Gibco/Life Technologies, Carlsbad, Калифорния). Чтобы измерить эффект исследуемых соединений на фосфор-AXL, клетки высевает (30000 клеток/лунку) на 96-луночные планшеты для тканевых культур (Costar) и инкубируют в течение ночи при 37°C с 5% CO₂. Добавляют соединения с соответствующей концентрацией и инкубируют в течение 1 ч при 37°C с 5% CO₂. В каждую лунку добавляют rhGas6 (R&D Systems, 6 мкг/мл). Планшеты инкубируют при 37°C с 5% CO₂ в течение 15 мин. Клетки собирают и лизируют в 110 мкл ледяного буфера для лизиса (Cell Signaling) с ингибиторами протеазы и фосфатазы (Halts PI, Thermo Fisher). Лизат инкубируют в течение 1 ч на льду и хранят при -80°C для проведения ИФА. Планшеты для ИФА получают путем инкубации планшета Costar с антителом к НА (1 мкг/мл) в течение 1 ч при комнатной температуре. Планшеты промывают и блокируют ФСБ с 3% БСА. Клеточный лизат загружают на планшеты для ИФА и инкубируют при 4°C в течение ночи. Планшеты промывают и инкубируют с антителом к фосфотирозину Eu-W1024 LANCE (PY-20) (Perkin Elmer) в буфере для анализа DELFIA (Perkin Elmer) в течение 1 ч и считывают при помощи Pherastar (BMG Labtech). Данные преобразовывают в процент ингибирования по отношению к контролю на основе ДМСО и определяют значение IC₅₀ путем подбора кривой процента ингибирования относительно логарифма концентрации ингибитора, используя GraphPad Prism.

Пример Е. ИФА фосфо-AXL H1299 цельной крови

Клетки H1299 (ATCC) содержатся в культуральной среде RPMI с 10% ФСБ (Gibco/Life Technologies, Carlsbad, Калифорния). Чтобы измерить эффект исследуемых соединений на фосфо-AXL в цельной крови, клетки высевает (30000 клеток/лунку) на 96-луночные планшеты для тканевых культур (Costar) и инкубируют в течение ночи при 37°C с 5% CO₂. Кровь, полученную от здоровых доноров, смешивают с исследуемыми соединениями в течение 1 ч. Культуральную среду удаляют из клеток H1299 и в каждую лунку добавляют кровь с соединением. Через 1 ч инкубации при 37°C с 5% CO₂ в каждую лунку добавляют rh-Gas6 (4 мкг/мл, R&D Systems). Планшет инкубируют при 37°C с 5% CO₂ в течение 15 мин. Клетки промывают ФСБ и лизируют в 110 мкл ледяного буфера для лизиса (Cell Signaling) с ингибиторами протеазы и фосфатазы (Halts PI, Thermo Fisher) в течение 1 ч на льду. Планшет хранят при -80°C для проведения ИФА. Планшеты для ИФА получают путем инкубации планшета Costar с антителом к НА (1 мкг/мл) в течение 1 ч при комнатной температуре. Планшеты промывают и блокируют ФСБ с 3% БСА. Клеточный лизат загружают на планшет для ИФА и инкубируют при 4°C в течение ночи. Планшеты промывают и инкубируют с антителом к фосфотирозину Eu-W1024 LANCE (PY-20) (Perkin Elmer) в буфере для анализа DELFIA (Perkin Elmer) в течение 1 ч и считывают при помощи Pherastar (BMG Labtech). Данные преобразовывают в процент ингибирования по отношению к контролю на основе ДМСО и определяют значение IC₅₀ путем подбора кривой процента ингибирования относительно логарифма концентрации ингибитора, используя GraphPad Prism.

Пример F. ИФА фосфо-Akt G361 с помощью Cell Insight

Клетки G361 (ATCC), линия клеток злокачественной меланомы человека с экспрессией Mer, содержат в культуральной среде RPMI с 10% ФСБ (Gibco/Life Technologies, Carlsbad, Калифорния). Чтобы измерить эффект исследуемых соединений на сигнальный путь MER, клетки высевает в концентрации 2×10^4 клеток/лунку в объеме 100 мкл на 96-луночные поверхностные планшеты CellBind (Corning) и инкубируют в течение ночи при 37°C с 5% CO₂. 20 мкл исследуемых соединений в соответствующих концентрациях добавляют к клеткам и инкубируют в течение 1 ч. В каждую лунку добавляют rhGas6 (4 мкг/мл, R&D Systems) и инкубируют в течение 20 мин. Клетки фиксируют добавлением 50 мкл 4% параформальдегида (Electron Microscopy Sciences) в ФСБ (Corning) в течение 30 мин при комнатной температуре. Планшеты промывают и инкубируют 50 мкл 0,2% тритона X-100 (Sigma) в ФСБ в течение 10 мин при комнатной температуре. Планшеты промывают и инкубируют 100 мкл блокирующего буфера (0,1% БСА в ФСБ) в течение 30 мин. Планшеты промывают и инкубируют кроличьим моноклональным антителом фосфо-AKT (Ser473) (D9E) (Cell Signaling), разбавленным в 0,1% БСА (разбавление 1:300), при 4°C в течение ночи. Планшеты промывают и инкубируют 50 мкл фрагмента F(ab')₂ антитела козы к кроличьему IgG (H+L) Alexafluor 488 (Molecular Probes, разбавление 1:1000) и Hoechst 33342 (Thermo Fisher, разбавление 1:2000) в ФСБ при комнатной температуре в течение 2 ч. Планшеты промывают ФСБ и считывают с помощью Cell Insight CX5 (Thermo Fisher).

Различные модификации изобретения в дополнение к показанным и описанным в настоящем документе станут очевидны для специалистов в данной области техники из вышеприведенного описания. Также подразумевается, что такие модификации входят в объем прилагаемой формулы изобретения. Все ссылки, включая все патенты, заявки на патент и публикации, цитируемые в настоящей заявке, включены в данный документ во всей полноте в качестве ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соль, которая представляет собой соль малеиновой кислоты N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-(пиридин-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида.

2. Соль по п.1, которая представляет собой стехиометрическое соотношение 1:1 N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-(пиридин-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида к малеиновой кислоте.

3. Соль по п.1, которая является кристаллической.

4. Соль по п.1, которая является, по существу, выделенной.

5. Соль по п.1, отличающаяся термограммой ДСК, имеющей эндотермический пик при около 211°C.

6. Соль по п.1, имеющая термограмму ДСК, соответствующую продемонстрированной на фиг. 2.

7. Соль по п.1, имеющая термограмму ТГА, соответствующую продемонстрированной на фиг. 3.

8. Соль по п.1, имеющая по меньшей мере один пик XRPD при значениях 2-θ, выбранных из около 4,3°, около 8,4°, около 12,6°, около 13,2° и около 18,5°.

9. Соль по п.1, имеющая по меньшей мере два пика XRPD при значениях 2-θ, выбранных из около 4,3°, около 8,4°, около 12,6°, около 13,2° и около 18,5°.

10. Соль по п.1, имеющая по меньшей мере три пика XRPD при значениях 2-θ, выбранных из около 4,3°, около 8,4°, около 12,6°, около 13,2° и около 18,5°.

11. Соль по п.1, имеющая по меньшей мере четыре пика XRPD при значениях 2-θ, выбранных из около 4,3°, около 8,4°, около 12,6°, около 13,2° и около 18,5°.

12. Соль по п.1, содержащая следующие пики XRPD при значениях 2-θ: около 4,3°, около 8,4°, около 12,6°, около 13,2° и около 18,5°.

13. Соль по п.1, имеющая профиль XRPD, соответствующий продемонстрированному на фиг. 1.

14. Соль, которая представляет собой гемисульфатную соль серной кислоты N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида.

15. Соль по п.14, которая представляет собой стехиометрическое соотношение 1:0,5 N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида к серной кислоте.

16. Соль по п.14, которая является кристаллической.

17. Соль по п.14, которая является, по существу, выделенной.

18. Соль по п.14, отличающаяся термограммой ДСК, имеющей эндотермический пик при около 289,4°C.

19. Соль по п.14, имеющая термограмму ДСК, соответствующую продемонстрированной на фиг. 11.

20. Соль по п.14, имеющая термограмму ТГА, соответствующую продемонстрированной на фиг. 12.

21. Соль по п.14, имеющая по меньшей мере один пик XRPD при значениях 2-θ, выбранных из около 5,3°, около 8,5°, около 15,3°, около 20,1° и около 24,9°.

22. Соль по п.14, имеющая по меньшей мере два пика XRPD при значениях 2-θ, выбранных из около 5,3°, около 8,5°, около 15,3°, около 20,1° и около 24,9°.

23. Соль по п.14, имеющая по меньшей мере три пика XRPD при значениях 2-θ, выбранных из около 5,3°, около 8,5°, около 15,3°, около 20,1° и около 24,9°.

24. Соль по п.14, имеющая по меньшей мере четыре пика XRPD при значениях 2-θ, выбранных из около 5,3°, около 8,5°, около 15,3°, около 20,1° и около 24,9°.

25. Соль по п.14, содержащая следующие пики XRPD при значениях 2-θ: около 5,3°, около 8,5°, около 15,3°, около 20,1° и около 24,9°.

26. Соль по п.14, имеющая профиль XRPD, соответствующий продемонстрированному на фиг. 10.

27. Соль, выбранная из

соли фосфорной кислоты N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида;

соли малеиновой кислоты N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида;

соли соляной кислоты N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида;

соли салициловой кислоты N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида.

мида;

соли метансульфоновой кислоты N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид и

соли этансульфоновой кислоты N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид.

28. Фармацевтическая композиция, содержащая соль по любому из пп.1-27 и фармацевтически приемлемый носитель.

29. Способ ингибирования ТАМ-киназ, причем указанный способ включает в себя контактирование ТАМ-киназ с солью по любому из пп.1-27.

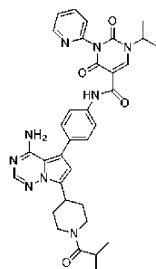
30. Способ ингибирования киназ AXL и MER, причем указанный способ включает в себя контактирование киназ AXL и MER с солью по любому из пп.1-27.

31. Способ лечения рака у пациента, причем указанный способ включает в себя введение пациенту терапевтически эффективного количества соли по любому из пп.1-27.

32. Способ по п.31, в котором раковое заболевание выбрано из гепатоцеллюлярного рака, рака мочевого пузыря, рака молочной железы, рака шейки матки, колоректального рака, рака эндометрия, рака желудка, рака головы и шеи, рака почек, рака печени, рака легкого, рака яичников, рака предстательной железы, рака пищевода, рака желчного пузыря, рака поджелудочной железы, рака щитовидной железы, рака кожи, лейкоза, множественной миеломы, хронической лимфоцитарной лимфомы, Т-клеточного лейкоза взрослых, В-клеточной лимфомы, острого миелогенного лейкоза, лимфомы Ходжкина или неходжкинской лимфомы, макроглобулинемии Вальденстрема, волосатоклеточной лимфомы, лимфомы Беркитта, глиобластомы, меланомы и рабдомиосаркомы.

33. Способ по п.31, в котором рак представляет собой рак легкого, рак предстательной железы, рак толстой кишки, рак молочной железы, меланому, почечно-клеточную карциному, множественную миелому, рак желудка или рабдомиосаркому.

34. Способ получения соли по п.1, включающий в себя введение в реакцию соединения формулы I



I

с малеиновой кислотой для образования указанной соли.

35. Способ по п.34, в котором около 1 экв. малеиновой кислоты используется на основе 1 экв. соединения формулы I.

36. Способ по п.34, в котором указанное введение в реакцию соединения формулы I с малеиновой кислотой выполняется в присутствии компонента растворителя.

37. Способ по п.36, в котором указанный компонент растворителя содержит метанол.

38. Способ по п.36, в котором указанный компонент растворителя содержит дихлорметан.

39. Способ по п.36, в котором указанный компонент растворителя содержит метанол и дихлорметан.

40. Способ по п.39, в котором способ дополнительно включает в себя удаление существенной части дихлорметана для осаждения указанной соли.

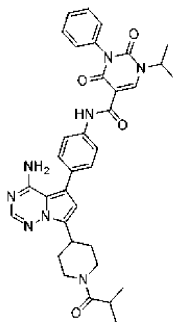
41. Способ по п.36, в котором указанный способ перед указанным введением в реакцию дополнительно включает в себя получение раствора соединения формулы I в компоненте растворителя.

42. Способ по п.41, в котором раствор получают путем нагревания суспензии соединения формулы I в компоненте растворителя до температуры от около 45 до около 55°C.

43. Способ по п.42, в котором указанный способ дополнительно включает в себя перемешивание указанного раствора; а также фильтрацию указанного раствора с получением фильтрата перед указанным введением в реакцию соединения формулы I с малеиновой кислотой.

44. Способ по п.43, в котором указанный способ дополнительно включает в себя добавление активированного угля и силикагеля к раствору после указанной стадии нагревания указанной суспензии до температуры от около 45 до около 55°C с получением раствора и перед указанной стадией перемешивания указанного раствора.

45. Способ получения соли по п.14, включающий в себя введение в реакцию соединения формулы II



II,

с серной кислотой для образования указанной соли.

46. Способ по п.45, в котором около 0,6 экв. серной кислоты используется на основе 1 экв. соединения формулы II.

47. Способ по п.45 или 46, включающий в себя добавление соединения формулы II к компоненту растворителя с получением раствора; добавление серной кислоты к указанному раствору при комнатной температуре; концентрирование раствора с получением суспензии; перемешивание суспензии при температуре от около 60 до около 70°C и охлаждение суспензии до температуры от около 15 до около 25°C для осаждения указанной соли.

48. Способ по п.47, в котором компонент растворителя содержит метанол.

49. Способ по п.47, в котором компонент растворителя содержит дихлорметан.

50. Способ по п.47, в котором компонент растворителя содержит метанол и дихлорметан.

51. Способ по п.47, в котором серная кислота представлена в концентрации около 1М в воде.

52. Способ по п.45, в котором способ включает в себя получение соли серной кислоты N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида.

53. Способ по п.52, в котором способ получения соли, которая представляет собой соль серной кислоты N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида, включает в себя введение в реакцию соединения формулы II с около 1 экв. серной кислоты на основе 1 экв. соединения формулы II.

54. Способ по п.52 или 53, в котором способ получения соли серной кислоты N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида включает в себя добавление соединения формулы II к первому компоненту растворителя при комнатной температуре с получением раствора; нагревание раствора до температуры от около 50 до около 60°C; добавление серной кислоты к указанному раствору и удаление растворителя для осаждения соли серной кислоты.

55. Способ по п.54, в котором первый растворитель содержит метанол.

56. Способ по п.54, в котором серную кислоту добавляют в виде раствора в воде.

57. Способ по п.52 или 53, дополнительно включающий в себя следующие стадии: добавление соли серной кислоты N-(4-(4-амино-7-(1-изобутирилпиперидин-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-ил)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида ко второму компоненту растворителя с образованием суспензии;

нагревание суспензии до температуры от около 30 до около 40°C;

перемешивание суспензии и

сбор полученной в результате гемисульфатной соли серной кислоты.

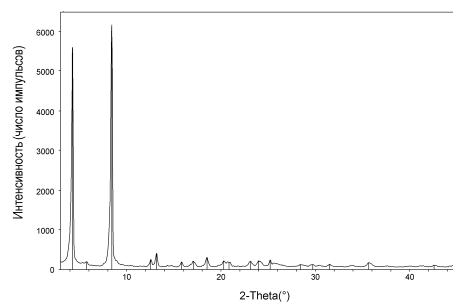
58. Способ по п.57, в котором второй компонент растворителя содержит воду.

59. Способ по п.57, дополнительно включающий в себя получение аморфной формы гемисульфатной соли серной кислоты, причем получение аморфной формы гемисульфатной соли серной кислоты включает в себя следующие стадии: добавление гемисульфатной соли серной кислоты к третьему компоненту растворителя при комнатной температуре с получением раствора; фильтрация раствора; концентрирование фильтрата и сушка полученного в результате твердого вещества с получением аморфной гемисульфатной соли серной кислоты.

60. Способ по п.59, в котором третий компонент растворителя содержит ацетон и метанол.

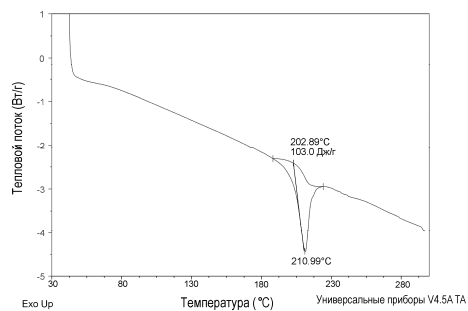
041099

ХРРД: Соль малеиновой кислоты соединения I, форма I



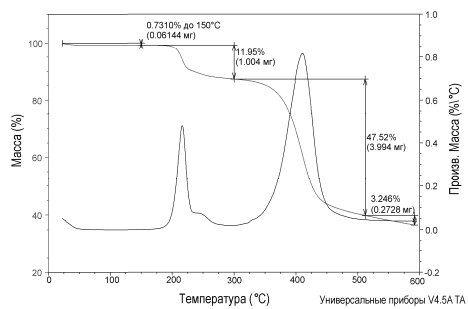
Фиг. 1

ДСК: Соль малеиновой кислоты соединения I, форма I



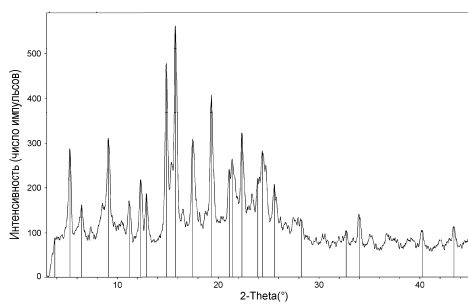
Фиг. 2

ТГА: Соль малеиновой кислоты соединения I, форма I



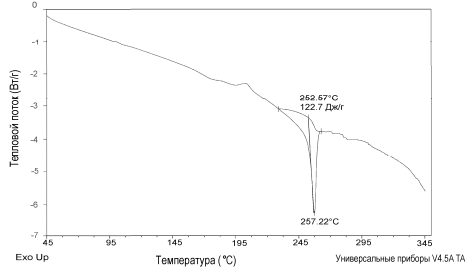
Фиг. 3

ХРРД: Соль фосфорной кислоты соединения II

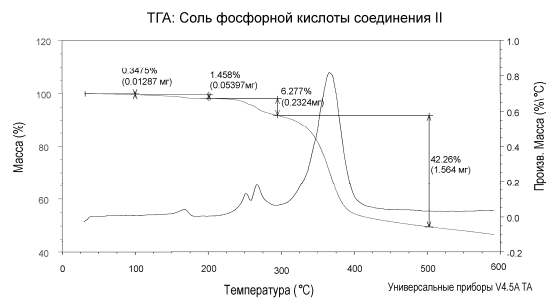


Фиг. 4

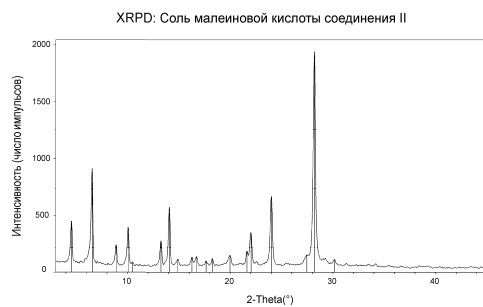
ДСК: Соль фосфорной кислоты соединения II



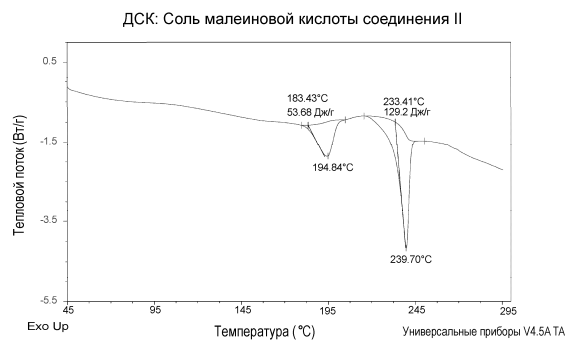
Фиг. 5



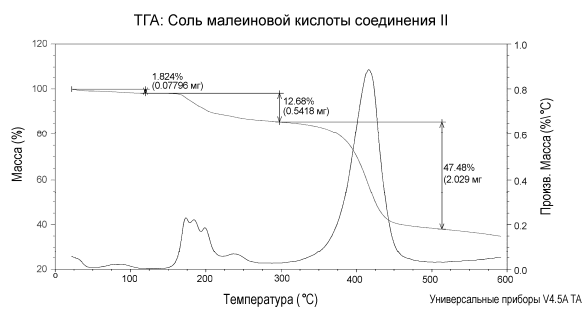
Фиг. 6



Фиг. 7



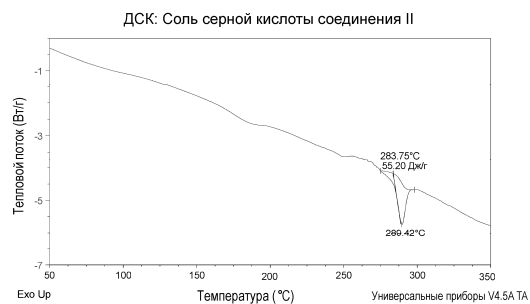
Фиг. 8



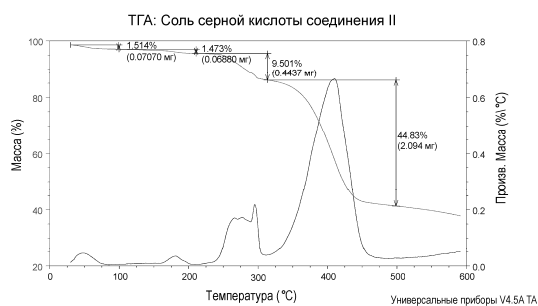
Фиг. 9



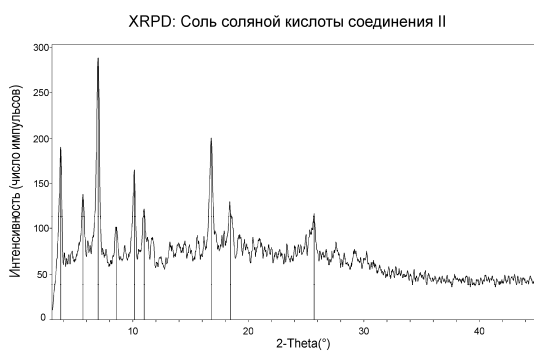
Фиг. 10



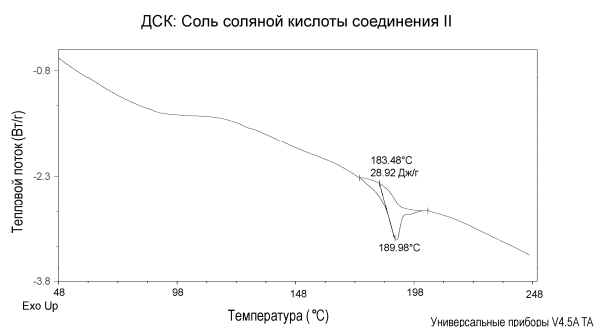
Фиг. 11



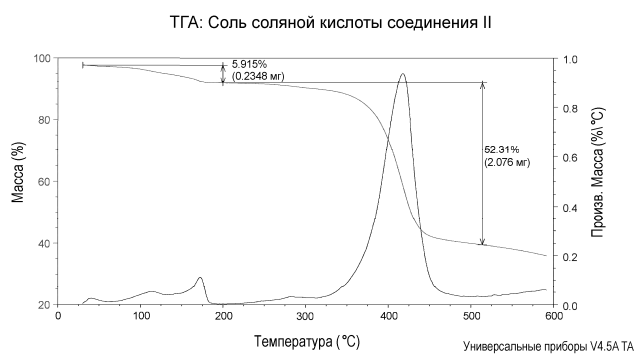
Фиг. 12



Фиг. 13

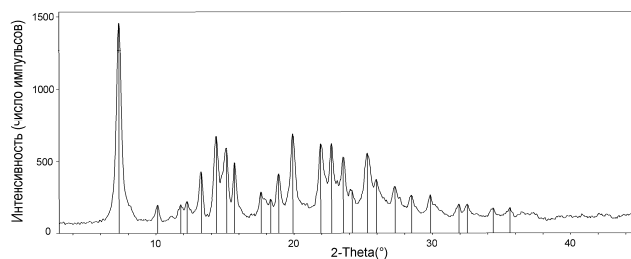


Фиг. 14



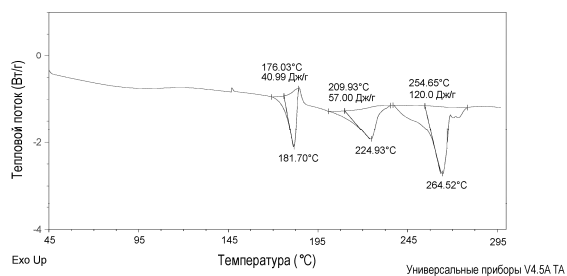
Фиг. 15

XRPD: Соль салициловой кислоты соединения II



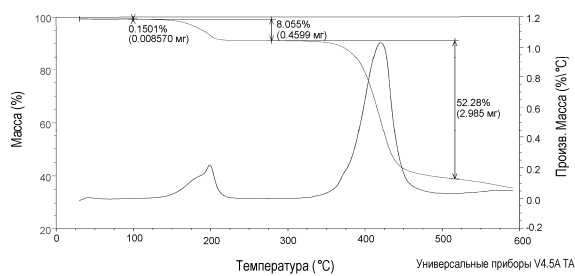
Фиг. 16

ДСК: Соль салициловой кислоты соединения II



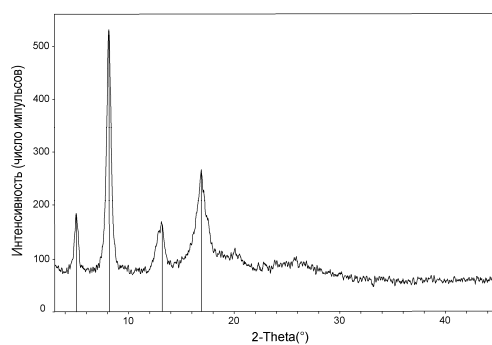
Фиг. 17

ТГА: Соль салициловой кислоты соединения II



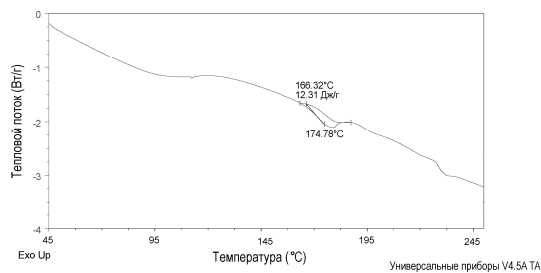
Фиг. 18

XRPD: Соль метансульфоновой кислоты соединения II

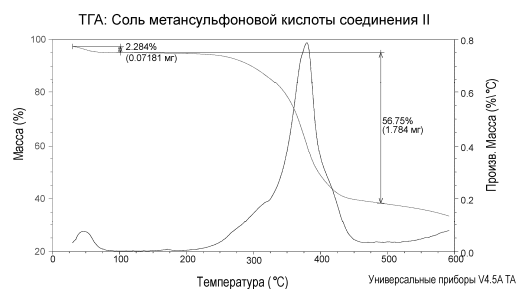


Фиг. 19

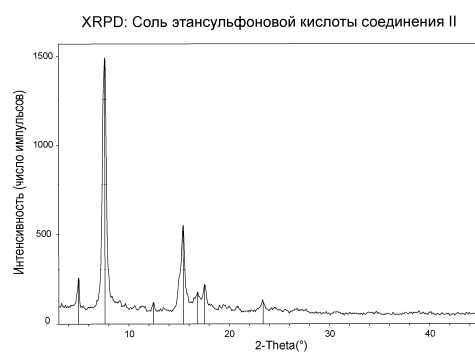
ДСК: Соль метансульфоновой кислоты соединения II



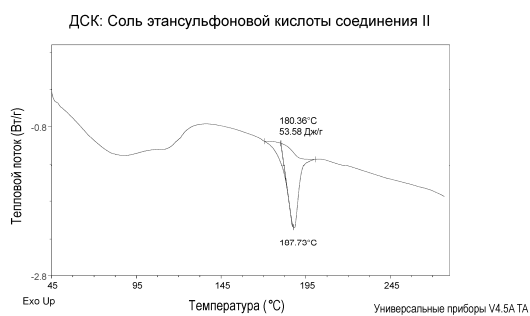
Фиг. 20



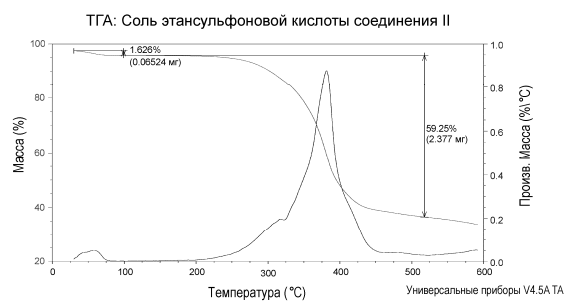
Фиг. 21



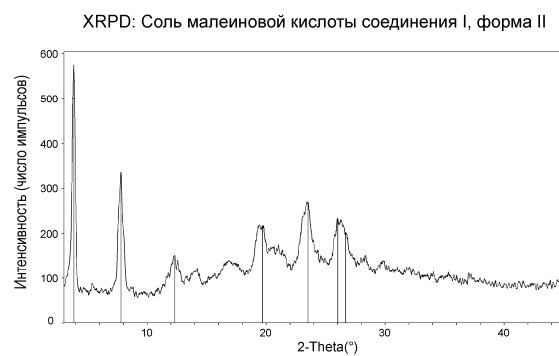
Фиг. 22



Фиг. 23

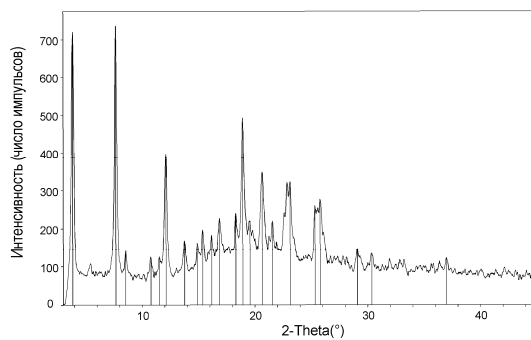


Фиг. 24



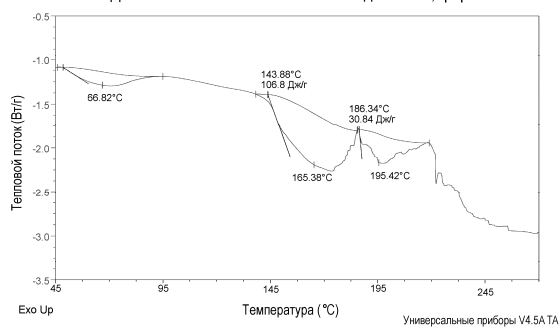
Фиг. 25

XRPD: Соль малеиновой кислоты соединения I, форма III



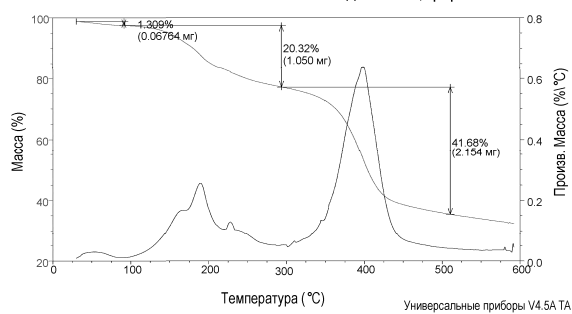
Фиг. 26

ДСК: Соль малеиновой кислоты соединения I, форма III



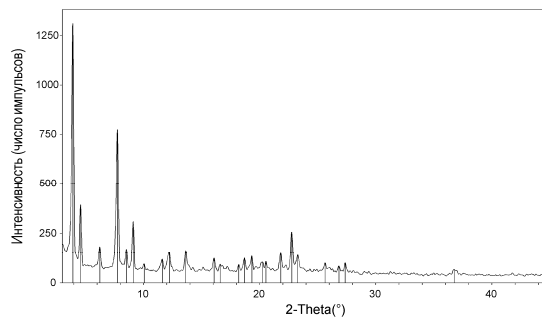
Фиг. 27

ТГА: Соль малеиновой кислоты соединения I, форма III



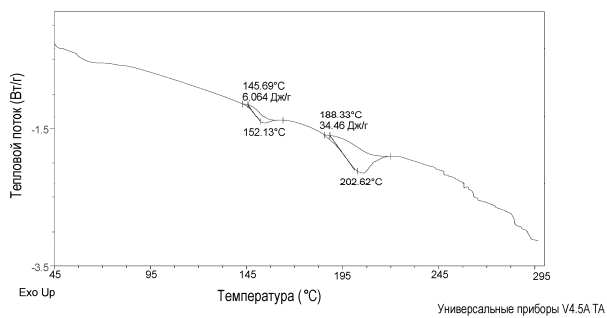
Фиг. 28

XRPD: Малеат соединения I, форма IV



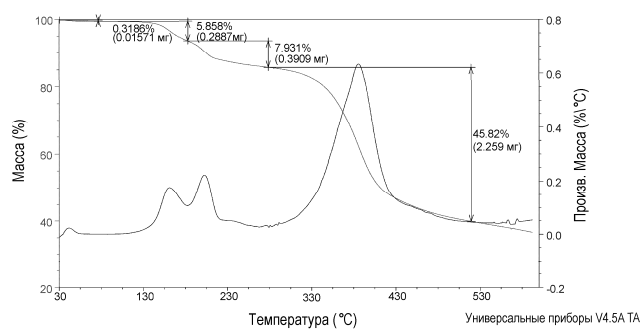
Фиг. 29

ДСК: Соль малеиновой кислоты соединения I, форма IV



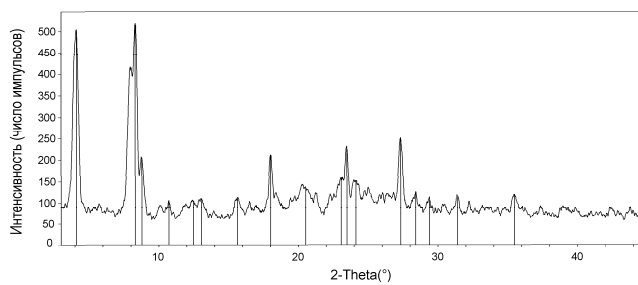
Фиг. 30

ТГА: Соль малеиновой кислоты соединения I, форма IV



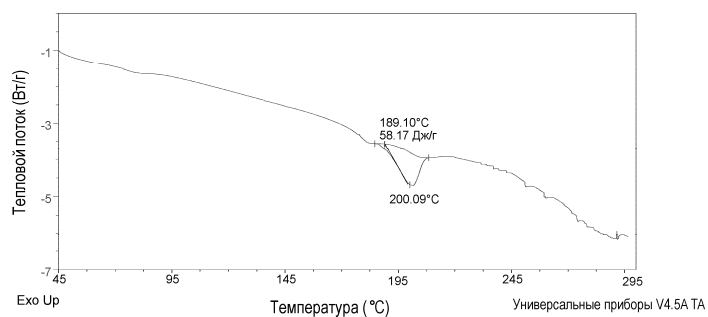
Фиг. 31

XRPD: Соль малеиновой кислоты соединения I, форма V

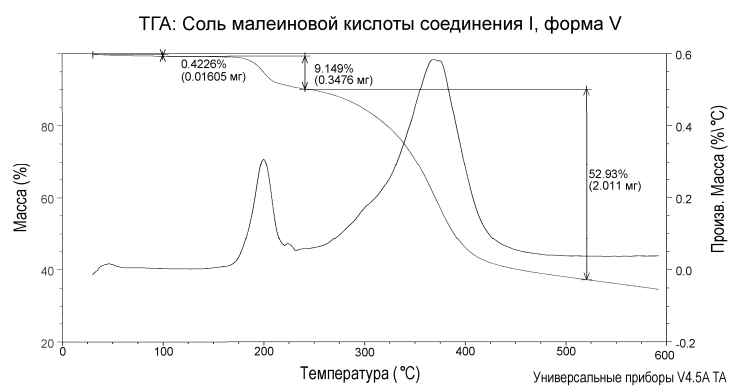


Фиг. 32

ДСК: Соль малеиновой кислоты соединения I, форма V



Фиг. 33



Фиг. 34



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2