

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202290490** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.07.07

(51) Int. Cl. *A61K 31/047* (2006.01)
A61K 31/19 (2006.01)
A61K 31/197 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.08.03

(54) КОМПОЗИЦИИ ТРОФИНЕТИДА

(31) 62/882,998

(32) 2019.08.05

(33) US

(86) PCT/US2020/044733

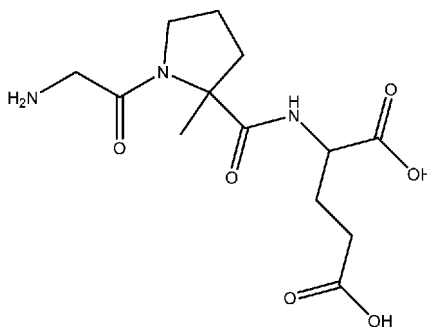
(87) WO 2021/026066 2021.02.11

(71) Заявитель:
**НЕРЕН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ
ЛИМИТЕД (NZ)**

(72) Изобретатель:
**Блауэр Клайв (AU), Петерсон Мэттью
(US), Шоу Джеймс Мюррей, Боннар
Джеймс Энтони (AU), Монниотт
Этьенн Давид Франк Филипп,
Бусманн Мартин Бернхард Кэтрин,
Бетти Сесилия, Декрос Карел Вилли
Люк (BE), Эюб Мимун (CH)**

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

(57) Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), их стереоизомерам, побочным соединениям, к фармацевтическим композициям и способам получения таких соединений с использованием силилирующих реагентов и получения композиций и к продуктам, полученным с использованием таких способов. Более конкретно, настоящее изобретение относится к получению трофинетида и побочных продуктов, композиций и продуктов, содержащих такие соединения, для фармацевтического применения для лечения нейродегенеративных или связанных с развитием нервной системы нарушений.



A1

202290490

202290490

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420- 573043ЕА/061

КОМПОЗИЦИИ ТРОФИНЕТИДА

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к композициям и способам получения, включающим трофинетид (глицил-L-2-метилпролил-L-глутаминовая кислота, или "G-2-MePE"). Композиции получают с использованием новых способов получения, и они содержат трофинетид и другие продукты способов синтеза.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

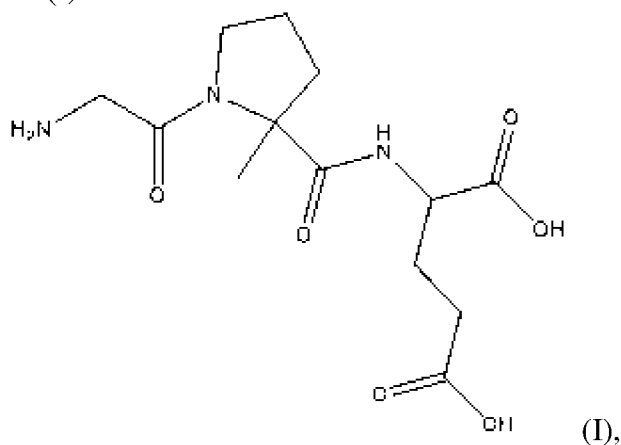
Трофинетид представляет собой синтетическое соединение, имеющее сходную центральную структуру с глицил-пролил-глутаминовой кислотой (или "GPE"). Было обнаружено, что трофинетид является пригодным для лечения нейродегенеративных состояний, и недавно было обнаружено, что он является эффективным для лечения расстройств аутистического спектра и связанных с развитием нервной системы нарушений.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

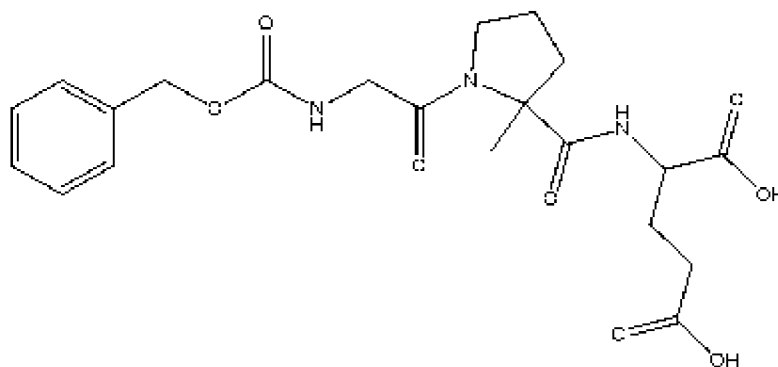
Авторы изобретения идентифицировали новую проблему в данной области, а именно, что современные способы получения композиций, содержащих трофинетид, трудно масштабировать до коммерческих количеств.

Для решения этой проблемы авторы изобретения идентифицировали новые композиции и способы получения, в которых соединение, или его соль, или стереоизомер, или гидрат, получают с использованием технологии силилирования. Использование этой новой стратегии обеспечивает получение новых композиций и существенно более высоких количеств трофинетида, и приводит к композициям, наборам и продуктам, содержащим трофинетид, которые являются коммерчески полезными.

Настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение формулы (I)

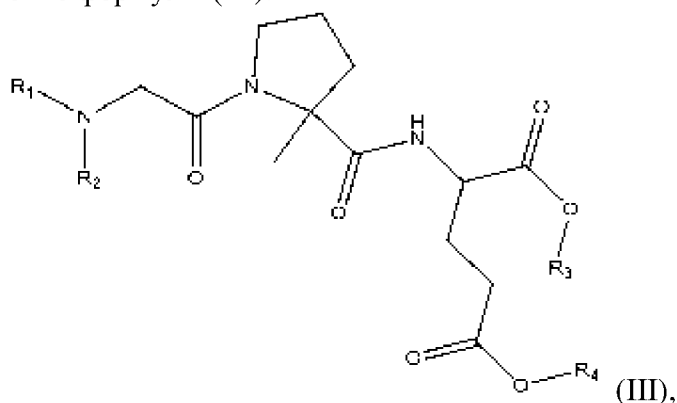


или его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, и соединение формулы (II):



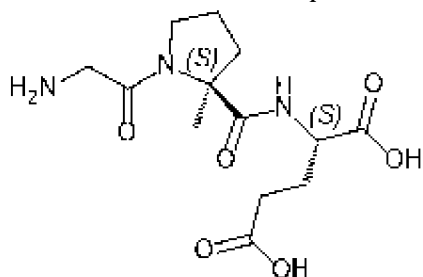
(II),

или его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, и/или соединение формулы (III):



или его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, где R_1 , R_2 , R_3 и R_4 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила, при условии, что по меньшей мере один из R_1 , R_2 , R_3 и R_4 представляет собой C_{1-4} алкил.

Также настоящее изобретение относится к соединению формулы (Ia) (трофинетид)



или его гидрату или фармацевтически приемлемой соли.

Также настоящее изобретение относится к композиции, содержащей трофинетид, причем указанная композиция получена посредством:

a) реакции сочетания между H-MePro-OH и Z-Gly-OH в присутствии активирующего реагента, силилирующего агента и растворителя, или

b) реакции сочетания между Z-Gly-OH и Suc-OH, а затем реакции сочетания между полученным Z-Gly-OSu и H-MePro-OH в отсутствие или в присутствии активирующего реагента, растворителя, и в отсутствие или в присутствии силилирующего агента;

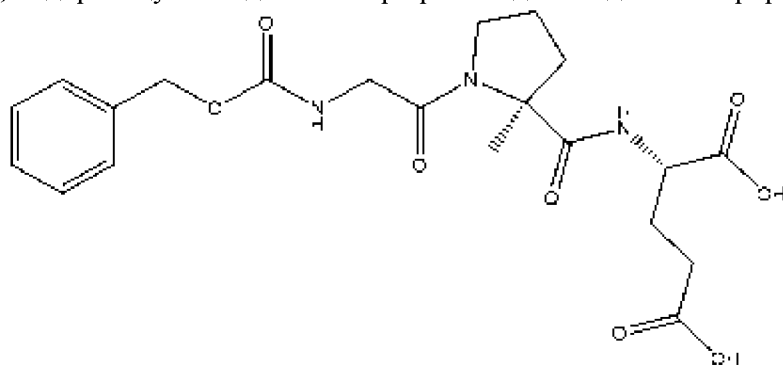
c) реакции сочетания между полученным Z-Gly-MePro-OH и H-Glu-OH в присутствии активирующего реагента, силилирующего агента и растворителя;

- d) получения Z-Gly-MePro-Glu-OH; и
- e) удаления защитной группы из Z-Gly-MePro-Glu-OH с получением композиции, содержащей трофинетид.

Также настоящее изобретение относится к способу производства композиции, содержащей трофинетид, включающему стадии:

- a) реакции сочетания между H-MePro-OH и Z-Gly-OH в присутствии активирующего реагента, силилирующего агента и растворителя, или
- b) реакции сочетания между Z-Gly-OH и Suc-OH, а затем реакции сочетания между полученным Z-Gly-OSu и H-MePro-OH в отсутствие или в присутствии активирующего реагента, растворителя, и в отсутствие или в присутствии силилирующего агента;
- c) реакции сочетания между полученным Z-Gly-MePro-OH и H-Glu-OH в присутствии активирующего реагента, силилирующего агента и растворителя;
- d) получения Z-Gly-MePro-Glu-OH; и
- e) удаления защитной группы из Z-Gly-MePro-Glu-OH с получением композиции, содержащей трофинетид.

Также настоящее изобретение относится к набору, содержащему дозированную форму, содержащую соединение трофинетид и соединение формулы (IIa)



(IIa) (Z-Gly-MePro-Glu-

OH),

или его гидрат или фармацевтически приемлемую соль, и инструкции по применению.

Также настоящее изобретение относится к набору, содержащему дозированную форму, содержащую соединение формулы (Ia) и соединение формулы (IIa), и одно или несколько соединений, выбранных из группы, состоящей из соединений формулы (III), формулы (IIIa), формулы (IV), формулы (V), формулы (VI), формулы (VII), формулы (VIII) и формулы (IX).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Синтез пептидов с использованием персилилирования в основном вовлекает выбор пептида или аминокислоты, после чего следует несколько стадий. На первой стадии пептид или аминокислоту подвергают реакции с агентом персилилирования, необязательно в органическом растворителе. Может быть желательным использование агентов персилилирования, выбранных из группы, состоящей из N, O-бис(триметилсилил)ацетамида (BSA), N, O-бис(триметилсилил)трифторацетамида,

гексаметилдисилазана, N-метил-N-(триметилсилил)ацетамида (ТМА), N-метил-N-(триметилсилил)трифторацетамида, N-(триметилсилил)ацетамида, N-(триметилсилил)диэтиламина, N-(триметилсилил)диметиламина, 1-(триметилсилил)имидазола и 3-(триметилсилил)2-оксазолидона.

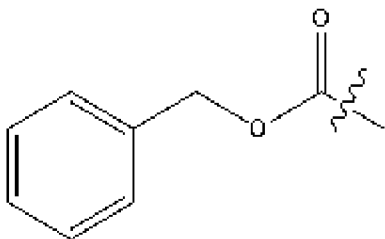
Применимость

Было показано, что трофинетид является пригодным для лечения нейродегенеративных состояний, связанных с развитием нервной системы нарушений и расстройств аутистического спектра.

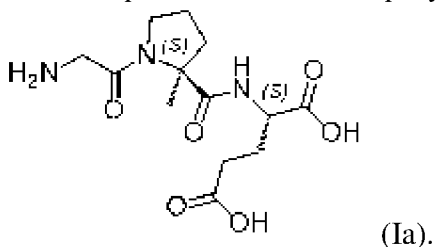
Определения

Следующие определения следует понимать как указано ниже, если только они не определены конкретно где-либо еще в настоящем описании.

Термины "Cbz" и "Z" означают бензилоксикарбонильную защитную группу, и они являются взаимозаменяемыми и имеют следующую структуру:



Термин "трофинетид" означает глицил-L-2-метилпролил-L-глутаминовую кислоту формулы (Ia) или "G-2-MePE", или "H-Gly-MePro-Glu-OH", или "Gly-MePro-Glu-OH", где хиральные центры имеют S, S-конфигурацию



Наименованием трофинетида согласно IUPAC является (2S)-2-[[[(2S)-1-(2-аминоацетил)-2-метилпирролидин-2-карбонил]амино]пентандиовая кислота.

Термин "приблизительно" означает среднюю величину переменной $\pm 20\%$ от средней величины переменной.

Термин "экв." означает "эквивалент". Если конкретно не указано иное, все эквиваленты (экв.) приводятся относительно лимитирующего реагента в расчете на количество моль.

Термин "об." означает "объем" и "объемы".

Термин "DIPEA" означает N, N-диизопропилэтиламин, или основание Хунига.

Термин "DMAC" означает N, N-диметилацетамид.

Термин "NMT" означает "не более чем".

Термин "ТМА" означает N-метил-N-(триметилсилил)ацетамид.

Термин "BSA" означает N, O-бис(триметилсилил)ацетамид.

Термин "Oxuma Pure" означает этил 2-циано-2-(гидроксиимино)ацетат, или этил(гидроксиимино)цианоацетат.

Термин "IPE" означает изопропиловый эфир или диизопропиловый эфир.

Термин "ACN" означает ацетонитрил.

Термин "NLT" означает "не менее чем".

Термин "MTBE" означает 2-метокси-2-метилпропан, или метил-трет-бутиловый эфир.

Термин "iPrOH" означает пропан-2-ол, или изопропиловый спирт, или изопропанол.

Термин "iPrOAc" означает изопропилацетат.

Термин "СВЭЖХ" означает сверхвысокоэффективную жидкостную хроматографию.

Термин "Piv-Cl" означает пивалоилхлорид.

Термин "EtOAc" или "AcOEt" означают этилацетат.

Термин "ВЭЖХ" означает высокоэффективную жидкостную хроматографию.

Термин "MeOH" означает метиловый спирт или метанол.

Термин "Pd/C" означает катализатор палладий на угле.

Термин "Pd/Si" означает катализатор палладий на диоксиде кремния.

Термин "к.т." означает температуру окружающей среды, как правило, приблизительно 25°C.

Термин "LC" означает жидкостную хроматографию.

Термин "RRT" означает относительное время удержания.

Термин "TFA" означает трифторуксусную кислоту.

Термин "H-MePro-OH" означает (2S)-2-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту либо в форме основания, либо в форме соли хлористоводородной кислоты.

Термин "MePro.HCl" означает гидрохлорид (2S)-2-метилпирролидин-2-карбоновой кислоты.

Термин "Z-Gly-OH" означает бензилоксикарбонил-глицин, или Cbz-глицин.

Термин "H-Glu-OH" означает (2S)-2-аминопентандиовую кислоту, или L-глутаминовую кислоту.

Термин "EDC.HCl" означает гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида или гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида или гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида.

Термин "Z-Gly-MePro-OH" означает ((S)-1-(((бензилокси)карбонил)глицил)-2-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту) или N-бензилоксикарбонил-глицил-L-2-метилпролин.

Термин "Z-Gly-MePro-Glu-OH" означает ((S)-1-(((бензилокси)карбонил)глицил)-2-метилпирролидин-2-карбонил)-L-глутаминовую кислоту, или N-бензилоксикарбонил-глицил-L-2-метилпролил-L-глутаминовую кислоту.

Термин "Et-Gly-MePro-Glu-OH" означает ((S)-1-(этилглицил)-2-метилпирролидин-

2-карбонил)-L-глутаминовую кислоту, или N-этилглицил-L-2-метилпролил-L-глутаминовую кислоту.

Термин "Me-Gly-MePro-Glu-OH" означает ((S)-1-(метилглицил)-2-метилпирролидин-2-карбонил)-L-глутаминовую кислоту, или метил-глицил-L-2-метилпролил-L-глутаминовую кислоту.

Термин "Me₂-Gly-MePro-Glu-OH" означает ((S)-1-(диметилглицил)-2-метилпирролидин-2-карбонил)-L-глутаминовую кислоту, или N, N-диметилглицил-L-2-метилпролил-L-глутаминовую кислоту.

Термин "Gly-MePro-Glu(OiPr)-OH" означает 5-изопропиловый эфир глицил-L-2-метилпролил-L-глутаминовой кислоты, или γ-изопропиловый эфир глицил-L-2-метилпролил-L-глутаминовой кислоты.

Термин "Gly-MePro-Glu-OiPr" означает 1-изопропиловый эфир глицил-L-2-метилпролил-L-глутаминовой кислоты, или α-изопропиловый эфир глицил-L-2-метилпролил-L-глутаминовой кислоты.

Термин "Gly-MePro-Glu(OiPr)-OiPr" означает 1,5-диизопропиловый эфир глицил-L-2-метилпролил-L-глутаминовой кислоты.

Термин "Gly-MePro-Glu(OMe)-OH" означает 5-метиловый эфир глицил-L-2-метилпролил-L-глутаминовой кислоты, или γ-метиловый эфир глицил-L-2-метилпролил-L-глутаминовой кислоты.

Термин "Gly-MePro-Glu-OMe" означает 1-метиловый эфир глицил-L-2-метилпролил-L-глутаминовой кислоты, или α-метиловый эфир глицил-L-2-метилпролил-L-глутаминовой кислоты.

Термин "Gly-MePro-Glu(OMe)-OMe" означает 1,5-диметиловый эфир глицил-L-2-метилпролил-L-глутаминовой кислоты.

Термин "Gly-MePro-Glu(OEt)-OH" означает 5-этиловый эфир глицил-L-2-метилпролил-L-глутаминовой кислоты, или γ-этиловый эфир глицил-L-2-метилпролил-L-глутаминовой кислоты.

Термин "Gly-MePro-Glu-OEt" означает 1-этиловый эфир глицил-L-2-метилпролил-L-глутаминовой кислоты, или α-этиловый эфир глицил-L-2-метилпролил-L-глутаминовой кислоты.

Термин "Gly-MePro-Glu(OEt)-OEt" означает 1,5-диэтиловый эфир глицил-L-2-метилпролил-L-глутаминовой кислоты.

Термин "Suc-OH" означает N-гидроксисукцинимид.

Термин "Z-Gly-OSu" означает N-сукцинимидиловый эфир бензилоксикарбонилглицина.

Термин "DCC" означает N, N'-дициклогексилкарбодиимид.

Термин "DCU" означает 1,3-дициклогексилмочевину.

Термин "TEA" означает триэтиламин.

Термин "CH₂Cl₂" означает DCM, или дихлорметан.

Термин "NaHCO₃" означает бикарбонат натрия.

Термин "iButOH" означает бутан-2-ол, или изобутиловый спирт или изобутанол.

Термин "DMAPA" означает диметиламинопропиламин.

Термин "KHSO₄" означает бисульфат калия.

Термин "H₂O" означает воду.

Термин "NaCl" означает хлорид натрия, или соль.

Термин "DMA" означает N, N-диметилацетамид.

Термин "DMF" означает N, N-диметилформамид

Термин "HCl" означает хлористоводородную кислоту.

Термин "HOBt" означает 1-гидрокси-бензотриазол.

Термин "HOAt" означает 1-гидроксиазабензотриазол.

Термин "TBTU" означает тетрафторборат 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметиламиния.

Термин "NMM" означает N-метилморфолин.

Термин "ICH" означает Международную комиссию по гармонизации.

Термин "ЯМР" означает ядерный магнитный резонанс.

Термин "УФ" означает ультрафиолетовое излучение.

Термин "MS" означает масс-спектрометрию.

Термин "г" означает грамм.

Термин "мкл" означает микролитр.

Термины "активирующий реагент" и "активирующий карбоксильную группу реагент" означает реагент, который способствует связыванию двух аминокислот и/или пептидов путем формирования амидной связи. Примеры активирующих агентов и активирующих карбоксильную группу агентов включают карбодиимиды, ацилгалогениды, соли фосфония и соли урония или гуанидиния, ацилгалогениды, такие как изобутилхлорформиат, или пивалоилхлорид, или карбодиимид, такие как EDC.HCl или DCC.

Термин "содержащий" означает "включает, но не ограничивается ими".

Термин "состоящий из" означает "включает только указанный материал".

Термин "по существу состоящий из" означает "включает указанный материал и его эквиваленты".

Термины "% масс./масс." и "масс.%" используют в настоящем описании взаимозаменяемо.

Термин "заданное количество" означает количество соединения, выраженное в единицах масса/объем или масса/масса, которое, как подразумевается, присутствует в продукте. Фактическое количество соединения может превышать 100 масс.% от заданного количества, если оно содержит избыток для компенсации потери соединения при хранении, например, посредством разрушения или деградации соединения.

Термин "агент персилилирования" или "силилирующий агент" означает соединение, которое добавляет атомы кремния к пептиду или аминокислоте.

Термин "персилилированный" означает соединение, в котором группы, имеющие

активный атом водорода, который может реагировать с силилирующим агентом, являются достаточно силилированными, чтобы гарантировать достижение однородной реакционной среды.

Под термином "функциональные группы, подлежащие силилированию" подразумевают указание на конкретные группы, имеющие атом водорода, который реагирует с силилирующим агентом, такие как амино, гидроксильная, меркапто или карбоксильная группы.

Термин "побочный продукт(ы)" означает соединения формул (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) и (IX).

Общее описание

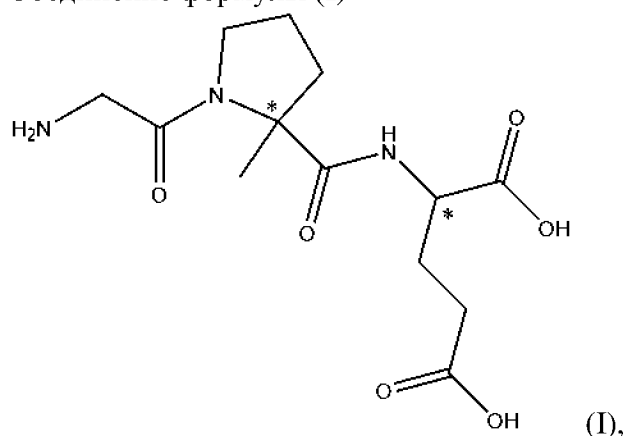
Настоящее изобретение относится к способам получения соединений формулы (I), соединений и композиций, включающих соединения формулы (I) и соединения формулы (II), и/или формулы (III), и/или формулы (IV), и/или формулы (V), и/или формулы (VI), и/или формулы (VII), и/или формулы (VIII), и/или формулы (IX), и к продуктам, содержащим композиции, содержащие одно или несколько соединений этих формул. Основной подход, описанный в настоящем описании, вовлекает синтез соединений с использованием силилирующих агентов. На основе хиральности исходных материалов могут быть получены смеси соединений, где большинство соединений обладают хиральностью исходных материалов, и некоторых дополнительных соединений, имеющих отличающуюся хиральность.

Эти соединения и композиции являются пригодными для лечения различных нейродегенеративных нарушений, расстройств аутистического спектра и связанных с развитием нервной системы нарушений.

Соединения по настоящему изобретению

Следующие соединения следует считать независимыми друг от друга, однако их можно комбинировать с любыми другими соединениями. Они включают соединения формулы (I) и соединения формул (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) и (IX).

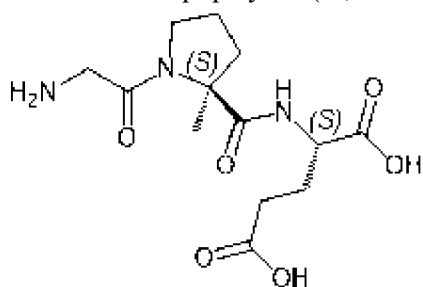
Соединение формулы (I)



или его гидрат или фармацевтически приемлемая соль, где хиральные центры имеют конфигурации S, S, S, R, R, S или R, R и где хиральный центр обозначен * в формуле (I). Хиральные центры соединений формул (Ia), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (V),

(VI), (VII), (VIII) и (IX) являются такими же, как и для формулы (I).

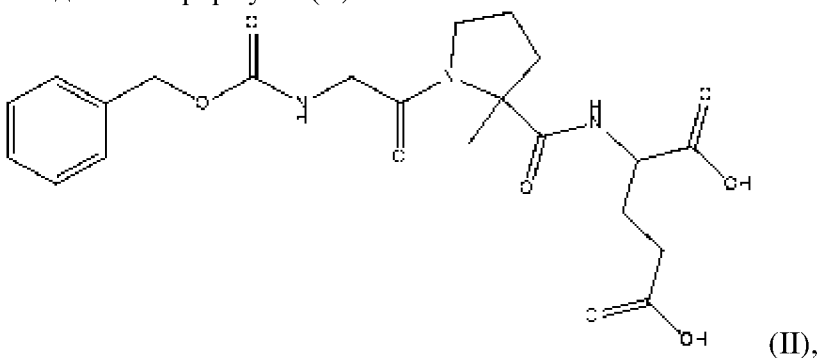
Соединение формулы (Ia)



(Ia) (трофинетид),

или его гидрат или фармацевтически приемлемая соль, где хиральные центр имеют конфигурации S, S.

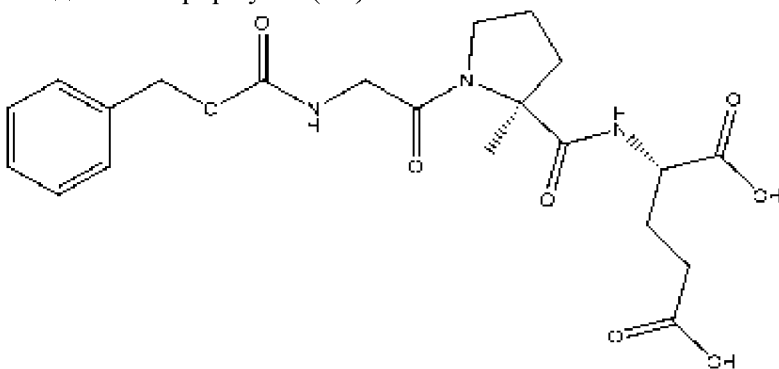
Соединение формулы (II)



(II),

или его гидрат или фармацевтически приемлемая соль, где хиральные центры имеют конфигурацию S, S, S, R, R, S или R, R.

Соединение формулы (IIa)

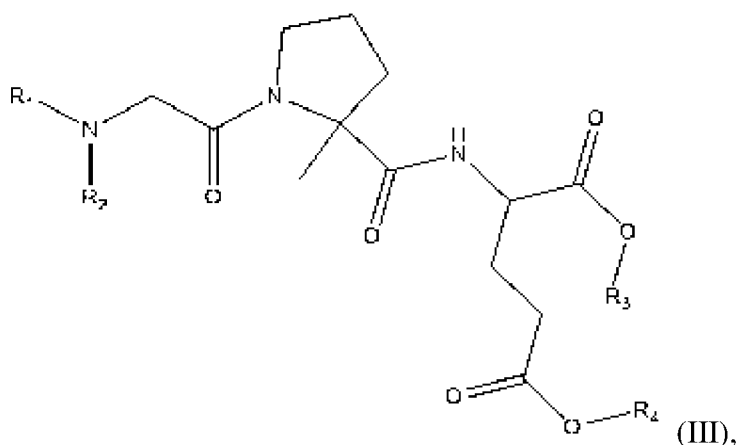


(IIa) Z-Gly-MePro-Glu-

ОН,

или его гидрат или фармацевтически приемлемая соль, где хиральные центры имеют конфигурации S, S.

Соединение формулы (III)



или его гидрат или фармацевтически приемлемая соль, где хиральные центры имеют конфигурации S, S, S, R, R, S или R, R, и где R₁, R₂, R₃ и R₄ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C₁₋₄ алкила, при условии, что по меньшей мере один из R₁, R₂, R₃ и R₄ представляет собой C₁₋₄ алкил.

Соединение формулы (III), содержащее Gly-MePro-Glu(OMe)-OH, что означает 5-метилвый эфир глицил-L-2-метилпролил-L-глутаминовой кислоты или γ-метилвый эфир глицил-L-2-метилпролил-L-глутаминовой кислоты.

Соединение формулы (III), содержащее Gly-MePro-Glu-Ome, что означает 1-метилвый эфир глицил-L-2-метилпролил-L-глутаминовой кислоты или α-метилвый эфир глицил-L-2-метилпролил-L-глутаминовой кислоты.

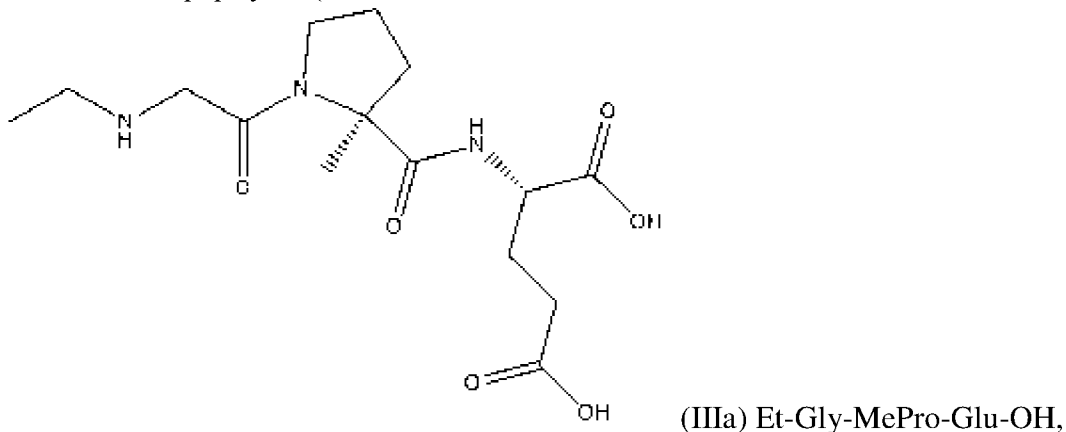
Соединение формулы (III), содержащее Gly-MePro-Glu(OMe)-Ome, что означает 1,5-диметилвый эфир глицил-L-2-метилпролил-L-глутаминовой кислоты.

Соединение формулы (III), содержащее Gly-MePro-Glu(OEt)-OH, что означает 5-этиловый эфир глицил-L-2-метилпролил-L-глутаминовой кислоты, или γ-этиловый эфир глицил-L-2-метилпролил-L-глутаминовой кислоты.

Соединение формулы (III), содержащее Gly-MePro-Glu-OEt, что означает 1-этиловый эфир глицил-L-2-метилпролил-L-глутаминовой кислоты, или α-этиловый эфир глицил-L-2-метилпролил-L-глутаминовой кислоты.

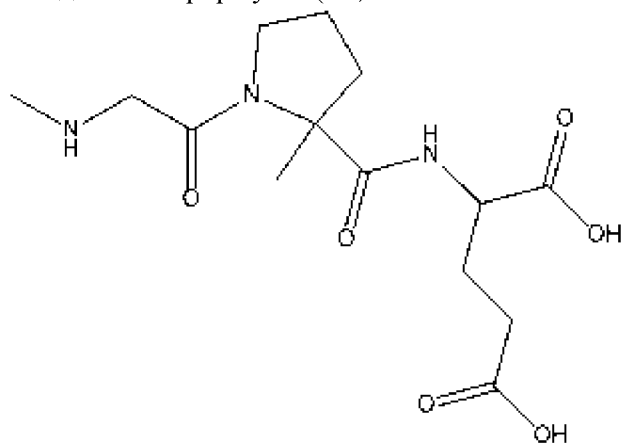
Соединение формулы (III), содержащее Gly-MePro-Glu(OEt)-OEt, что означает 1,5-диэтиловый эфир глицил-L-2-метилпролил-L-глутаминовой кислоты.

Соединение формулы (IIIa)



или его гидрат или фармацевтически приемлемая соль, где хиральные центры имеют конфигурацию S, S.

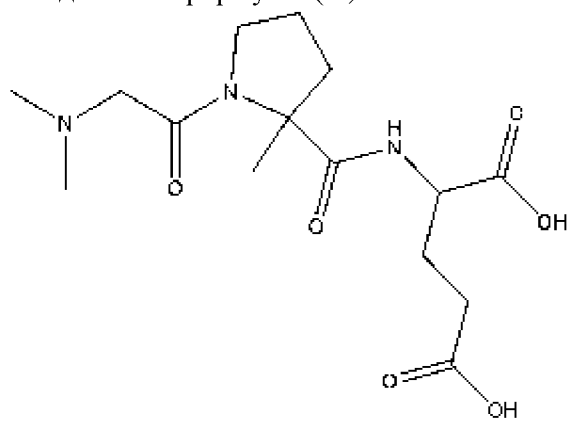
Соединение формулы (IV)



(IV) (Me-Gly-MePro-Glu),

или его гидрат или фармацевтически приемлемая соль, где хиральные центры имеют конфигурацию S, S, S, R, R, S или R, R.

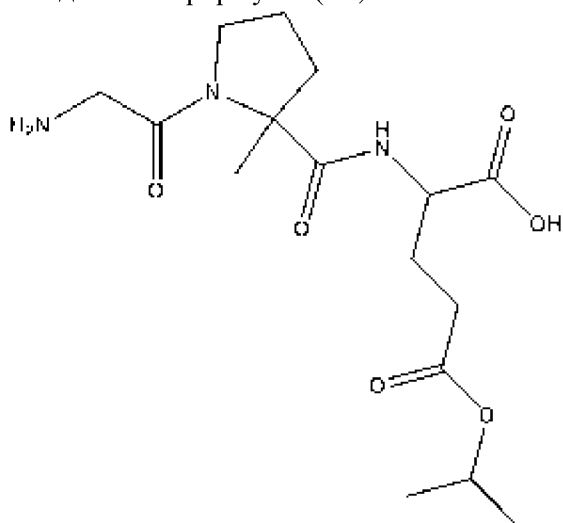
Соединение формулы (V)



(V) (Me₂-Gly-MePro-Glu),

или его гидрат или фармацевтически приемлемая соль, где хиральные центры имеют конфигурации S, S, S, R, R, S или R, R.

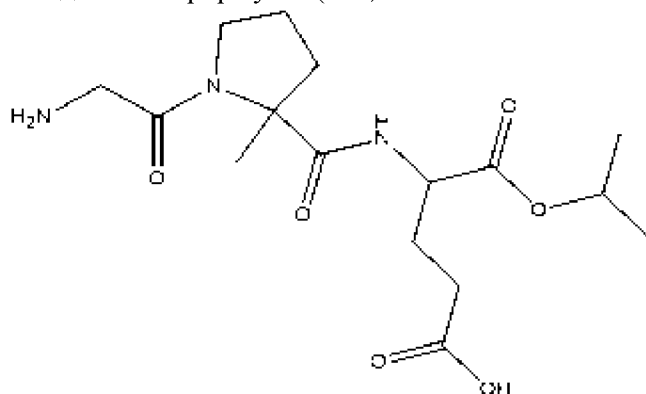
Соединение формулы (VI)



(VI) (Gly-MePro-Glu(OiPr)-OH),

или его гидрат или фармацевтически приемлемая соль, где хиральные центры имеют конфигурацию S, S, S, R, R, S или R, R.

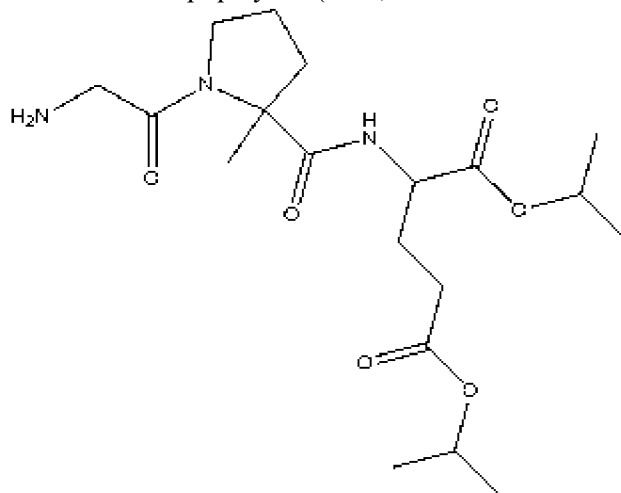
Соединение формулы (VII)



(VII) (Gly-MePro-Glu-OiPr),

или его гидрат или фармацевтически приемлемая соль, где хиральные центры имеют конфигурацию S, S, S, R, R, S или R, R.

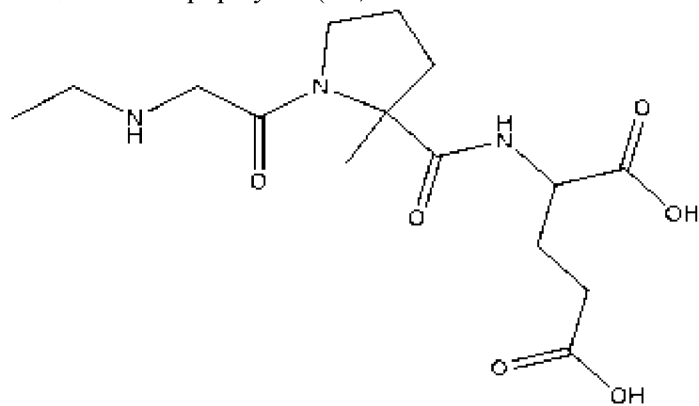
Соединение формулы (VIII)



(VIII) (Gly-MePro-Glu-(OiPr)₂),

или его гидрат или фармацевтически приемлемая соль, где хиральные центры имеют конфигурацию S, S, S, R, R, S или R, R.

Соединение формулы (IX)



(IX),

или его гидрат или фармацевтически приемлемая соль где хиральные центры имеют конфигурацию S, S, S, R, R, S или R, R.

Соединения формул (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) и (IX), каждый раз, когда они присутствуют, являются побочными продуктами в композициях, описанных в настоящем описании.

Композиции, получение и продукты по настоящему изобретению

Продукты по настоящему изобретению относятся к невыделенным материалам, выделенным материалам, химическим промежуточным соединениям, составам, дозированным формам, наборам, инструкциям и т.п. для применения, которое включает композиции по настоящему изобретению. Композиции и продукты по настоящему изобретению включают следующие:

композиция, содержащая соединение формулы (I), его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, и соединение формулы (II), его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемую соль.

Композиция, содержащая соединение формулы (I), его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, и соединение формулы (II), его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, и/или соединение формулы (III), его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемую соль.

Композиция, содержащая соединение формулы (I), его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, и соединение формулы (II), его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, и/или соединение формулы (IX), его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемую соль.

Композиция, содержащая соединение формулы (Ia) (трофинетид), его гидрат или фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере соединение формулы (IIa), его гидрат или фармацевтически приемлемую соль.

Композиция, содержащая соединение формулы (Ia) (трофинетид) и соединение формулы (IIa).

Композиция, содержащая соединение формулы (Ia) (трофинетид), его гидрат или фармацевтически приемлемую соль, и соединение формулы (IIa), его гидрат или фармацевтически приемлемую соль, и/или соединение формулы (IIIa), его гидрат или фармацевтически приемлемую соль.

Композиция, содержащая соединение формулы (Ia) (трофинетид), его гидрат или фармацевтически приемлемую соль, и соединение формулы (IIa), его гидрат или фармацевтически приемлемую соль, и/или соединение формулы (III), его гидрат или фармацевтически приемлемую соль.

Композиция, содержащая соединение формулы (Ia) (трофинетид) и соединение формулы (II) и/или соединение формулы (III).

Композиция, содержащая соединение формулы (I), его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, и соединение формулы (II), его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, и/или соединение формулы (IV), его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемую соль.

Композиция, содержащая соединение формулы (I), его стереоизомер, гидрат или

фармацевтически приемлемую соль, и соединение формулы (II), его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, и/или соединение формулы (V), его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемую соль.

Композиция, содержащая соединение формулы (I), его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, и соединение формулы (II), его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, и/или соединение формулы (VI), его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемую соль.

Композиция, содержащая соединение формулы (I), его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, и соединение формулы (II), его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, и/или соединение формулы (VII), его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемую соль.

Композиция, содержащая соединение формулы (I), его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, и соединение формулы (II), его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, и/или соединение формулы (VIII), его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемую соль.

Композиция, содержащая соединение формулы (I), его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, и соединение формулы (III).

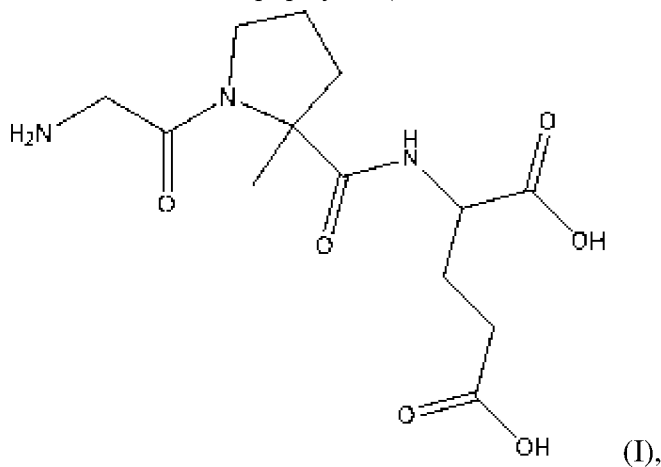
Композиция, содержащая соединение формулы (Ia), его гидрат или фармацевтически приемлемую соль, и соединение формулы (IIIa).

Набор, содержащий дозированную форму, содержащую соединение формулы (Ia) (трофинетид) и соединение формулы (IIa), и инструкции по применению.

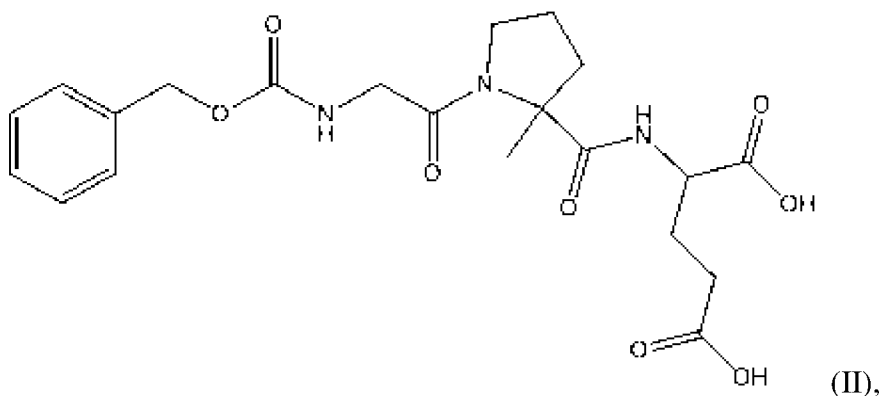
Набор, кроме того, может содержать одно или несколько соединений, выбранных из группы, состоящей из соединений формулы (III), формулы (IIIa), формулы (IV), формулы (V), формулы (VI), формулы (VII), формулы (VIII) и формулы (IX).

Варианты осуществления

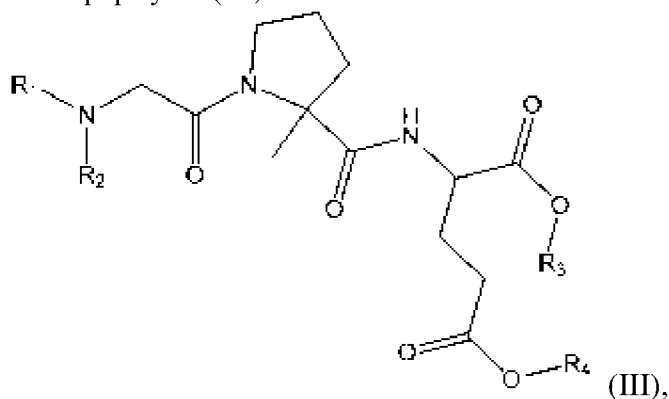
Композиция согласно любому из следующих вариантов осуществления, содержащая соединение формулы (I)



или его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, и соединение формулы (II):

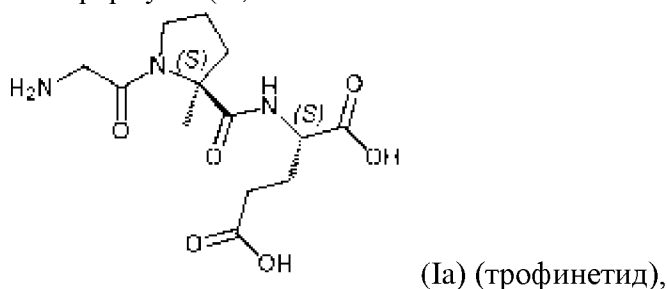


или его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, и/или соединение формулы (III):



или его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, где R_1 , R_2 , R_3 и R_4 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила, при условии, что по меньшей мере один из R_1 , R_2 , R_3 и R_4 представляет собой C_{1-4} алкил.

Композиция согласно любому из предшествующих или следующих ниже вариантов осуществления, где соединение согласно формуле (I) представляет собой соединение формулы (Ia).



или его гидрат или фармацевтически приемлемую соль.

Композиция по любому из предшествующих или следующих ниже вариантов осуществления, где соединение формулы (II), или его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемая соль отсутствует или присутствует в количестве от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $2 \pm 0,4$ масс.%; и соединение формулы (III), или его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемая соль отсутствует или присутствует в количестве от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $2 \pm 0,4$ масс.%, при условии, что присутствует по меньшей мере одно из

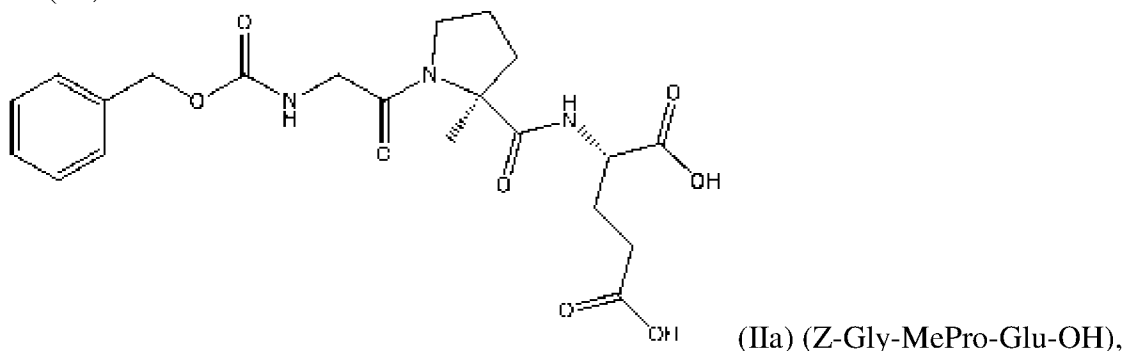
соединений формулы (II) или (III), или их стереоизомеров, гидратов или фармацевтически приемлемых солей.

Композиция согласно любому из предшествующих или следующих ниже вариантов осуществления, где соединение формулы (II) или его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $0,3 \pm 0,06$ масс.%.

Композиция согласно любому из предшествующих или следующих ниже вариантов осуществления, где соединение формулы (II) или его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $0,1 \pm 0,02$ масс.%.

Композиция согласно любому из предшествующих или следующих ниже вариантов осуществления, где соединение формулы (II) или его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $2 \pm 0,4$ масс.%, или от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $1,5 \pm 0,3$ масс.%, или от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $1 \pm 0,2$ масс.%, или от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $0,7 \pm 0,14$ масс.%, или от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $0,5 \pm 0,1$ масс.%, или от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $0,3 \pm 0,06$ масс.%, или от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $0,2 \pm 0,04$ масс.%.

Композиция согласно любому из предшествующих или следующих ниже вариантов осуществления, где соединение формулы (II) представляет собой соединение формулы (IIa):



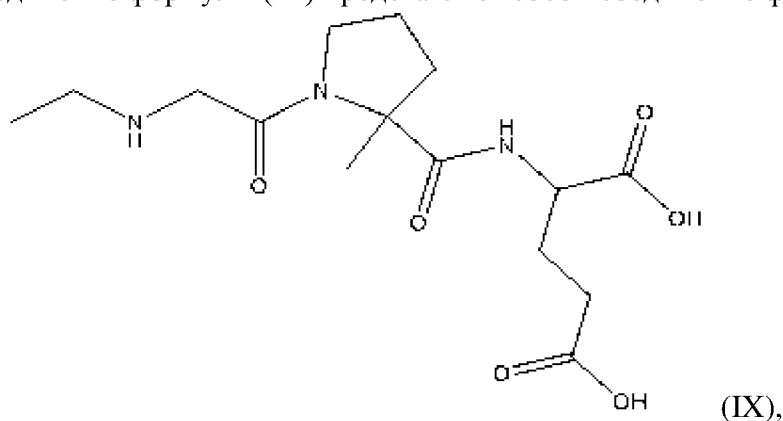
или его гидрат или фармацевтически приемлемую соль.

Композиция согласно любому из предшествующих или следующих ниже вариантов осуществления, где соединение формулы (II) или его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемая соль отсутствует.

Композиция согласно любому из предшествующих или следующих ниже вариантов осуществления, где соединение формулы (III) или его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $2,0 \pm 0,4$ масс.%.

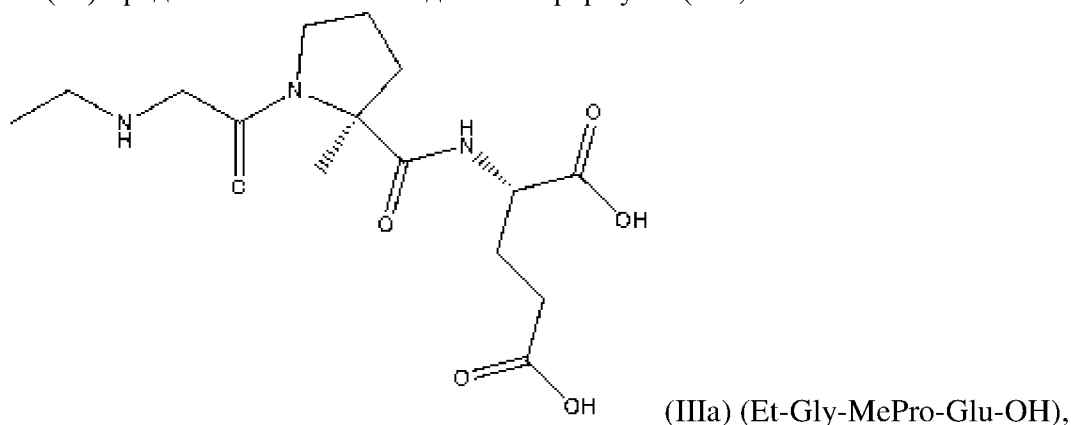
Композиция согласно любому из предшествующих или следующих ниже

вариантов осуществления, где указанная композиция содержит соединение формулы (III), где соединение формулы (III) представляет собой соединение формулы (IX),



или его гидрат или фармацевтически приемлемую соль.

Композиция согласно любому из предшествующих или следующих ниже вариантов осуществления, содержащая соединение формулы (III), где соединение формулы (III) представляет собой соединение формулы (IIIa):



или его гидрат или фармацевтически приемлемую соль.

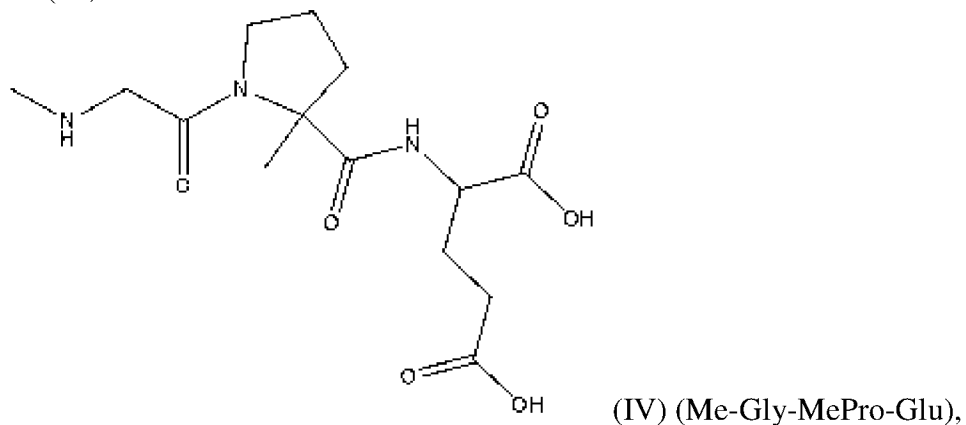
Композиция согласно любому из предшествующих или следующих ниже вариантов осуществления, где соединение формулы (IIIa) или его гидрат или фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве от приблизительно 0,001±0,0002 масс.% до приблизительно 2,0±0,4 масс.%.

Композиция согласно любому из предшествующих или следующих ниже вариантов осуществления, где соединение формулы (IIIa) или его гидрат или фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве от приблизительно 0,001±0,0002 масс.% до приблизительно 2,0±0,4 масс.%, или от приблизительно 0,001±0,0002 масс.% до приблизительно 1,5±0,3 масс.%, или от приблизительно 0,001±0,0002 масс.% до приблизительно 1±0,2 масс.%, или от приблизительно 0,001±0,0002 масс.% до приблизительно 0,7±0,14 масс.%, или от приблизительно 0,001±0,0002 масс.% до приблизительно 0,5±0,1 масс.%, или от приблизительно 0,001±0,0002 масс.% до приблизительно 0,3±0,06 масс.%, или от приблизительно 0,001±0,0002 масс.% до приблизительно 0,2±0,04 масс.%.

Композиция согласно любому из предшествующих или следующих ниже

вариантов осуществления, содержащая от приблизительно 97 масс.% до приблизительно 100 масс.% соединения формулы (Ia), альтернативно от приблизительно 98 масс.% до 100 масс.%, или от приблизительно 99 масс.% до 100 масс.% в расчете по безводному веществу.

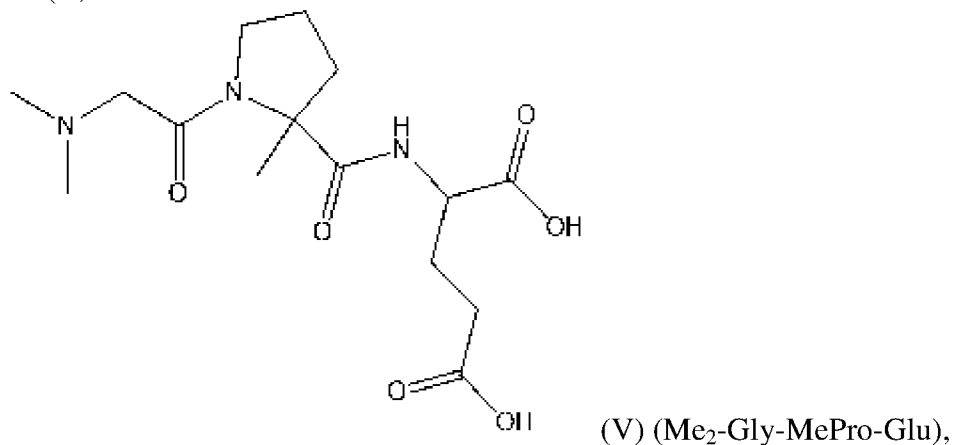
Композиция согласно любому из предшествующих или следующих ниже вариантов осуществления, где соединение формулы (III) представляет собой соединение формулы (IV):



или его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемую соль.

Композиция согласно любому из предшествующих или следующих ниже вариантов осуществления, где соединение формулы (IV) или его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве от приблизительно 0,001±0,0002 масс.% до приблизительно 2±0,4 масс.%, или от приблизительно 0,001±0,0002 масс.% до приблизительно 1,5±0,3 масс.%, или от приблизительно 0,001±0,0002 масс.% до приблизительно 1±0,2 масс.%, или от приблизительно 0,001±0,0002 масс.% до приблизительно 0,7±0,14 масс.%, или от приблизительно 0,001±0,0002 масс.% до приблизительно 0,5±0,1 масс.%, или от приблизительно 0,001±0,0002 масс.% до приблизительно 0,3±0,06 масс.%, или от приблизительно 0,001±0,0002 масс.% до приблизительно 0,2±0,04 масс.%.

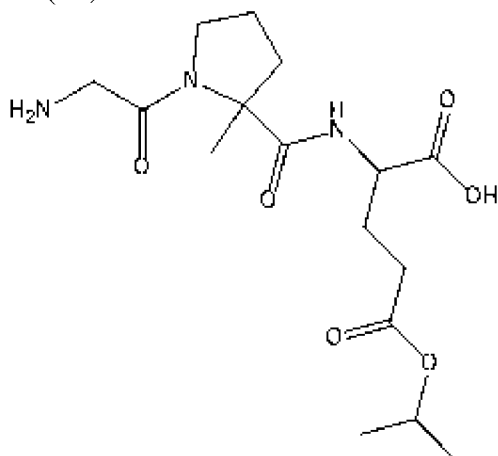
Композиция согласно любому из предшествующих или следующих ниже вариантов осуществления, где соединение формулы (III) представляет собой соединение формулы (V):



или его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемую соль.

Композиция согласно любому из предшествующих или следующих ниже вариантов осуществления, где соединение формулы (V) или его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $2 \pm 0,4$ масс.%, или от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $1,5 \pm 0,3$ масс.%, или от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $1 \pm 0,2$ масс.%, или от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $0,7 \pm 0,14$ масс.%, или от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $0,5 \pm 0,1$ масс.%, или от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $0,3 \pm 0,06$ масс.%, или от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $0,2 \pm 0,04$ масс.%.

Композиция согласно любому из предшествующих или следующих ниже вариантов осуществления, где соединение формулы (III) представляет собой соединение формулы (VI):

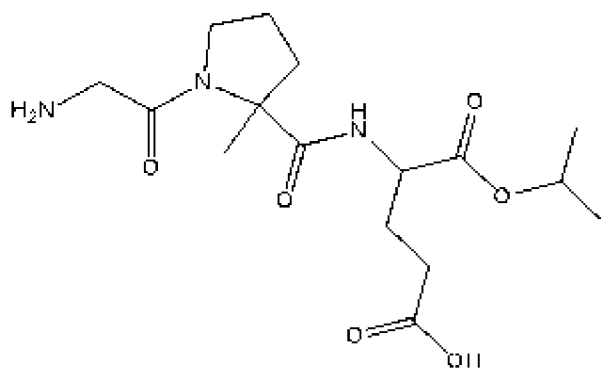


(VI) (Gly-MePro-Glu(OiPr)-OH),

или его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемую соль.

Композиция согласно любому из предшествующих или следующих ниже вариантов осуществления, где соединение формулы (VI) или его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $2 \pm 0,4$ масс.%, или от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $1,5 \pm 0,3$ масс.%, или от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $1 \pm 0,2$ масс.%, или от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $0,7 \pm 0,14$ масс.%, или от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $0,5 \pm 0,1$ масс.%, или от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $0,3 \pm 0,06$ масс.%, или от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $0,2 \pm 0,04$ масс.%.

Композиция согласно любому из предшествующих или следующих ниже вариантов осуществления, где соединение формулы (III) представляет собой соединение формулы (VII):

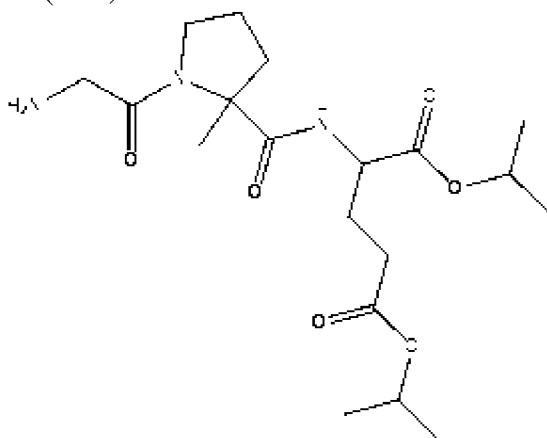


(VII) (Gly-MePro-Glu-OiPr),

или его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемую соль.

Композиция согласно любому из предшествующих или следующих ниже вариантов осуществления, где соединение формулы (VII) или его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве от приблизительно 0,001±0,0002 масс.% до приблизительно 2±0,4 масс.%, или от приблизительно 0,001±0,0002 масс.% до приблизительно 1,5±0,3 масс.%, или от приблизительно 0,001±0,0002 масс.% до приблизительно 1±0,2 масс.%, или от приблизительно 0,001±0,0002 масс.% до приблизительно 0,7±0,14 масс.%, или от приблизительно 0,001±0,0002 масс.% до приблизительно 0,5±0,1 масс.%, или от приблизительно 0,001±0,0002 масс.% до приблизительно 0,3±0,06 масс.%, или от приблизительно 0,001±0,0002 масс.% до приблизительно 0,2±0,04 масс.%.

Композиция согласно любому из предшествующих или следующих ниже вариантов осуществления, где соединение формулы (III) представляет собой соединение формулы (VIII):

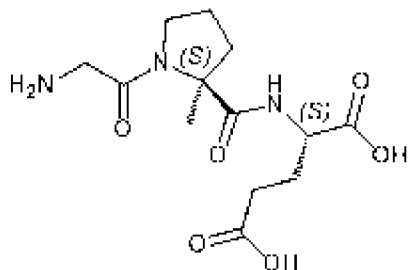
(VIII) (Gly-MePro-Glu-(OiPr)₂),

или его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемую соль.

Композиция согласно любому из предшествующих или следующих ниже вариантов осуществления, где соединение формулы (VIII) или его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве от приблизительно 0,001±0,0002 масс.% до приблизительно 2±0,4 масс.%, или от приблизительно 0,001±0,0002 масс.% до приблизительно 1,5±0,3 масс.%, или от приблизительно 0,001±0,0002 масс.% до приблизительно 1±0,2 масс.%, или от приблизительно 0,001±0,0002 масс.% до приблизительно 0,7±0,14 масс.%, или от приблизительно

0,001±0,0002 масс.% до приблизительно 0,5±0,1 масс.%, или от приблизительно 0,001±0,0002 масс.% до приблизительно 0,3±0,06 масс.%, или от приблизительно 0,001±0,0002 масс.% до приблизительно 0,2±0,04 масс.%.

Композиция, содержащая соединение согласно любому из предшествующих или следующих ниже вариантов осуществления



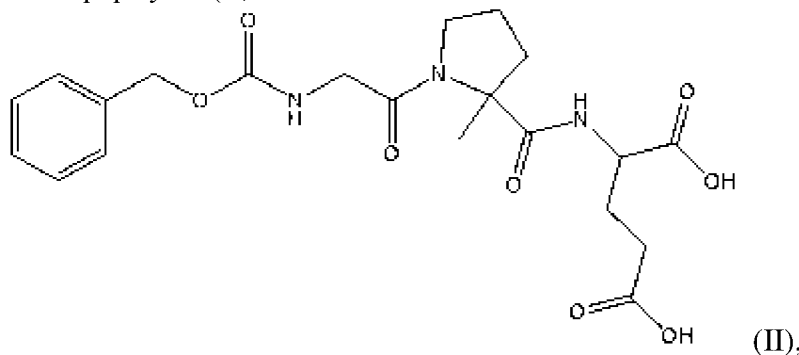
(Ia) (трофинетид),

причем указанная композиция получена посредством:

- a) реакции сочетания между H-MePro-OH и Z-Gly-OH в присутствии активирующего реагента, силилирующего агента и растворителя, или
- b) реакции сочетания между Z-Gly-OH и Suc-OH, а затем реакции сочетания между полученным Z-Gly-OSu и H-MePro-OH в отсутствии или в присутствии активирующего реагента, растворителя, и в отсутствии или в присутствии силилирующего агента;
- c) реакции сочетания между полученным Z-Gly-MePro-OH и H-Glu-OH в присутствии активирующего реагента, силилирующего агента и растворителя;
- d) получения Z-Gly-MePro-Glu-OH; и
- e) удаления защитной группы из Z-Gly-MePro-Glu-OH с получением композиции, содержащей соединение формулы (Ia).

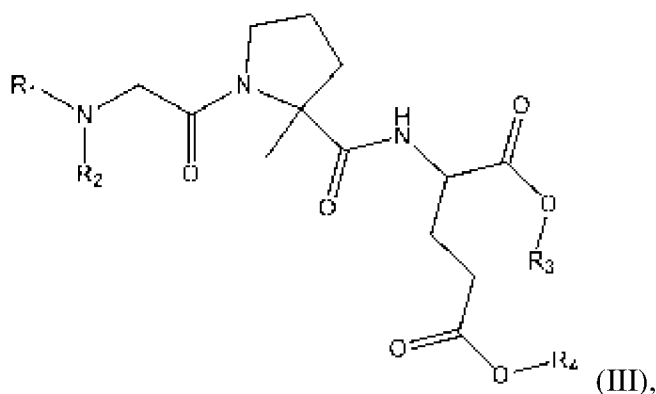
Композиция согласно любому из предшествующих или следующих ниже вариантов осуществления, где полученная композиция растворена или суспендирована в растворителе.

Композиция согласно любому из предшествующих или следующих ниже вариантов осуществления, где указанная композиция дополнительно содержит соединение формулы (II):



(II),

или его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемую соль; и необязательно содержит соединение формулы (III):



или его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, где R_1 , R_2 , R_3 и R_4 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила, при условии, что по меньшей мере один из R_1 , R_2 , R_3 и R_4 представляет собой C_{1-4} алкил.

Композиция согласно любому из предшествующих или следующих ниже вариантов осуществления, где соединение формулы (II) или его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемая соль отсутствует или присутствует в количестве от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $2 \pm 0,4$ масс.%; и соединение формулы (III) или его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемая соль отсутствует или присутствует в количестве от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $2 \pm 0,4$ масс.% при условии, что по меньшей мере оно из соединений формулы (II) или (III) или их стереоизомеров, гидратов или фармацевтически приемлемых солей присутствует.

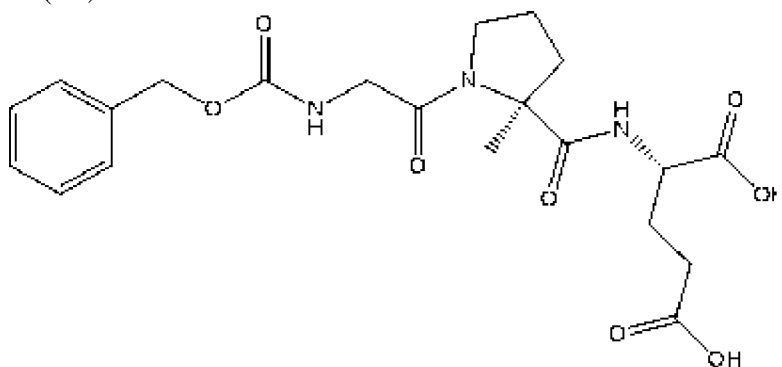
Композиция согласно любому из предшествующих или следующих ниже вариантов осуществления, где соединение формулы (II) или его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $0,3 \pm 0,06$ масс.%.

Композиция согласно любому из предшествующих или следующих ниже вариантов осуществления, где соединение формулы (II) или его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $0,1 \pm 0,02$ масс.%.

Композиция согласно любому из предшествующих или следующих ниже вариантов осуществления, где соединение формулы (II) или его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $2 \pm 0,4$ масс.%, или от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $1,5 \pm 0,3$ масс.%, или от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $1 \pm 0,2$ масс.%, или от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $0,7 \pm 0,14$ масс.%, или от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $0,5 \pm 0,1$ масс.%, или от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $0,3 \pm 0,06$ масс.%, или от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $0,2 \pm 0,04$ масс.%.

Композиция согласно любому из предшествующих или следующих ниже

вариантов осуществления, где соединение формулы (II) представляет собой соединение формулы (IIa):



(IIa)(Z-Gly-McPro-Glu-OH), или его гидрат или фармацевтически приемлемую соль.

Композиция согласно любому из предшествующих или следующих ниже вариантов осуществления, где соединение формулы (II) или его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемая соль отсутствует.

Композиция согласно любому из предшествующих или следующих ниже вариантов осуществления, где соединение формулы (III) или его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве от приблизительно 0,001±0,0002 масс.% до приблизительно 2,0±0,4 масс.%.

Композиция согласно любому из предшествующих или следующих ниже вариантов осуществления, где указанный силилирующий агент не содержит цианогруппу.

Композиция согласно любому из предшествующих или следующих ниже вариантов осуществления, где указанный силилирующий агент выбран из группы, состоящей из N, O-бис(триметилсилил)ацетамида, N, O-бис(триметилсилил)трифторацетамида, гексаметилдисилазана, N-метил-N-(триметилсилил)ацетамида, N.-метил-N-(триметилсилил)трифторацетамида, N-(триметилсилил)ацетамида, N-(триметилсилил)диэтиламина, N-(триметилсилил)диметиламина, 1-(триметилсилил)имидазола и 3-(триметилсилил)2-оксазолидона.

Композиция согласно любому из предшествующих или следующих ниже вариантов осуществления, где указанный растворитель на стадии а) представляет собой полярный органический растворитель или полярный апротонный органический растворитель.

Композиция согласно любому из предшествующих или следующих ниже вариантов осуществления, где указанный растворитель на стадии b) представляет собой полярный органический растворитель или полярный апротонный органический растворитель.

Композиция согласно любому из предшествующих или следующих ниже вариантов осуществления, где указанный растворитель на стадии с) представляет собой полярный органический растворитель или полярный апротонный органический

растворитель.

Композиция согласно любому из предшествующих или следующих ниже вариантов осуществления, где растворитель выбран из группы, состоящей из алкилацетатов, хлорированных углеводородов, алкилцианидов и растворителей амидного типа, или их смеси.

Композиция согласно любому из предшествующих или следующих ниже вариантов осуществления, где указанный активирующий реагент выбран из группы, состоящей из карбодиимидов, ацилгалогенидов, солей фосфония, солей урония и солей гуанидиния.

Композиция согласно любому из предшествующих или следующих ниже вариантов осуществления, где удаления защитной группы достигают посредством гидрогенизации.

Композиция согласно любому из предшествующих или следующих ниже вариантов осуществления, где гидрогенизацию проводят в присутствии катализатора Pd/C.

Композиция согласно любому из предшествующих или следующих ниже вариантов осуществления, где гидрогенизацию проводят в присутствии катализатора Pd/Si.

Композиция согласно любому из предшествующих или следующих ниже вариантов осуществления, где гидрогенизацию проводят при температуре приблизительно 10-40°C, или при температуре приблизительно 20-30°C, или при температуре приблизительно 25°C.

Композиция согласно любому из предшествующих или следующих ниже вариантов осуществления, где гидрогенизацию проводят при давлении от приблизительно 0 до приблизительно 6 бар.

Композиция согласно любому из предшествующих или следующих ниже вариантов осуществления, где гидрогенизацию проводят с использованием по меньшей мере одного растворителя, выбранного из группы, состоящей из воды, этилацетата, изопропилацетата, метанола, этанола, изопропанола или их смесей.

Композиция согласно любому из предшествующих или следующих ниже вариантов осуществления, содержащая по меньшей мере 90 масс.%, как например, по меньшей мере 91 масс.%, 92 масс.%, 93 масс.%, 94 масс.%, 95 масс.%, 96 масс.% и 97 масс.%, соединения формулы (I) или его стереоизомера, гидрата или фармацевтически приемлемой соли в расчете по безводному веществу.

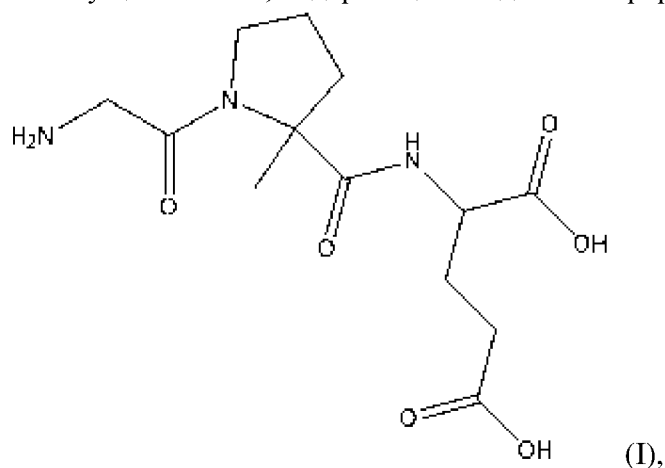
Композиция согласно любому из предшествующих или следующих ниже вариантов осуществления, содержащая по меньшей мере 90 масс.%, как например, по меньшей мере 91 масс.%, 92 масс.%, 93 масс.%, 94 масс.%, 95 масс.%, 96 масс.%, и 97 масс.% соединения формулы (Ia) или его гидрата, или фармацевтически приемлемой соли в расчете по безводному веществу.

Композиция, содержащая по меньшей мере 90 масс.%, как например, по меньшей мере

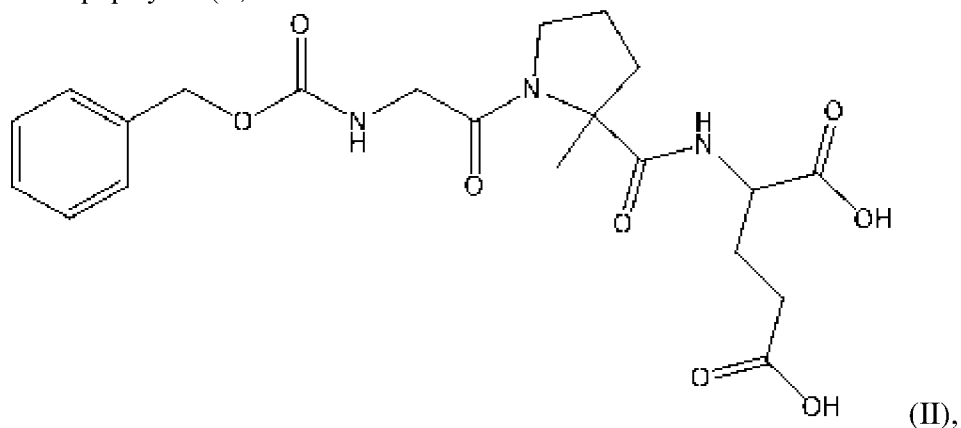
мере 91 масс.%, 92 масс.%, 93 масс.%, 94 масс.%, 95 масс.%, 96 масс.% и 97 масс.% соединения формулы (I) или его стереоизомера, гидрата или фармацевтически приемлемой соли в расчете по безводному веществу.

Композиция, содержащая по меньшей мере 90 масс.%, как например, по меньшей мере 91 масс.%, 92 масс.%, 93 масс.%, 94 масс.%, 95 масс.%, 96 масс.% и 97 масс.% соединения формулы (Ia) или его гидрата или фармацевтически приемлемой соли в расчете по безводному веществу.

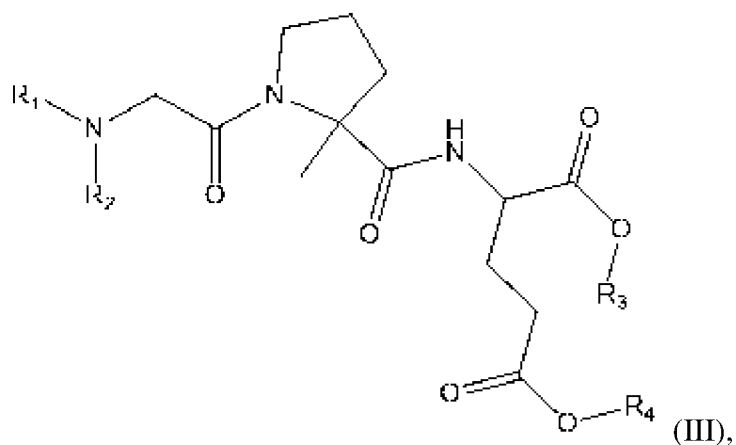
Композиция согласно любому из предшествующих или следующих ниже вариантов осуществления, содержащая соединение формулы (I)



или его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, и соединение формулы (II):

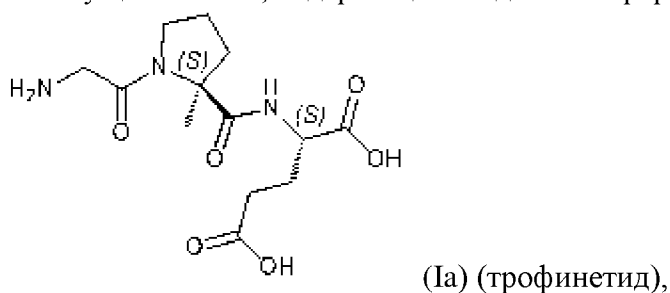


или его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, и/или соединение формулы (III):

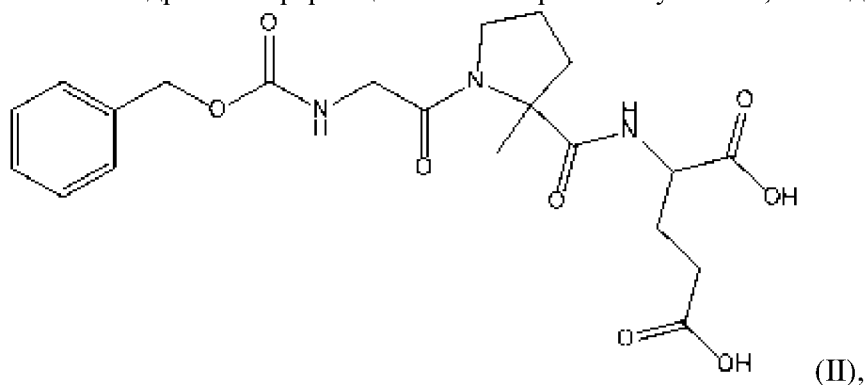


или его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, где R_1 , R_2 , R_3 и R_4 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила, при условии, что по меньшей мере один из R_1 , R_2 , R_3 и R_4 представляет собой C_{1-4} алкил, и где композиция содержит по меньшей мере 90 масс.%, как например, 91 масс.%, 92 масс.%, 93 масс.%, 94 масс.%, 95 масс.%, 96 масс.% или 97 масс.% соединения формулы (I) в расчете по безводному веществу.

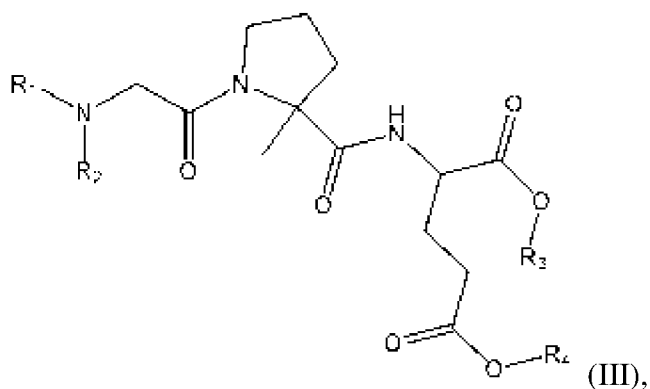
Композиция согласно любому из предшествующих или следующих ниже вариантов осуществления, содержащая соединение формулы (Ia)



или его гидрат или фармацевтически приемлемую соль, и соединение формулы (II):

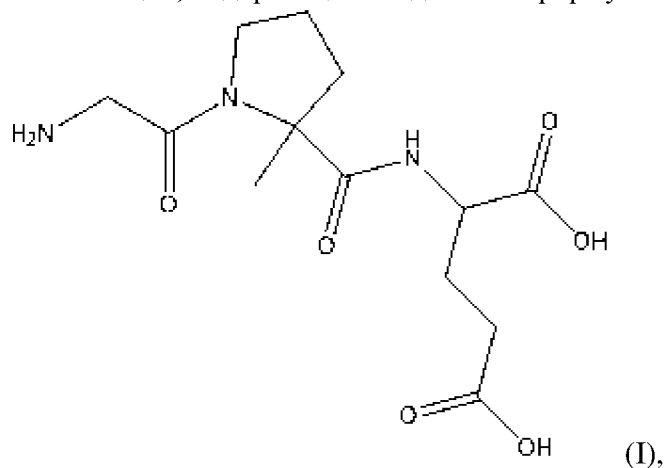


или его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, и/или соединение формулы (III):

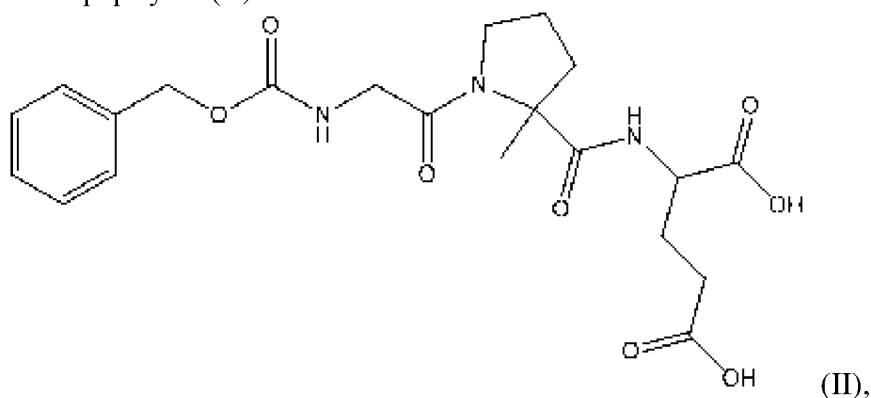


или его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, где R_1 , R_2 , R_3 и R_4 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила, при условии, что по меньшей мере один из R_1 , R_2 , R_3 и R_4 представляет собой C_{1-4} алкил, и где композиция содержит по меньшей мере 90 масс.%, как например, 91 масс.%, 92 масс.%, 93 масс.%, 94 масс.%, 95 масс.%, 96 масс.% или 97 масс.% соединения формулы (Ia) в расчете по безводному веществу.

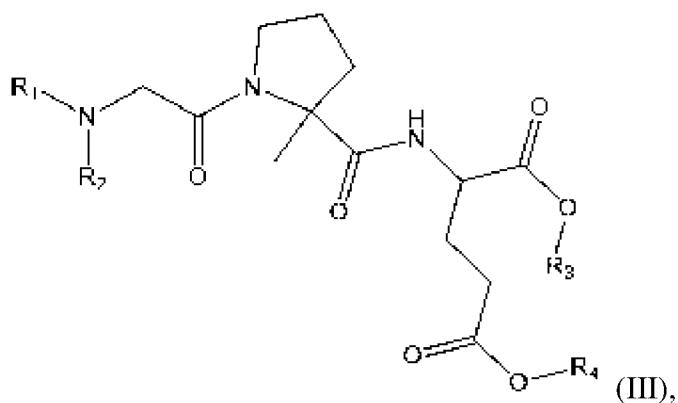
Композиция, содержащая соединение формулы (I)



или его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, и соединение формулы (II):

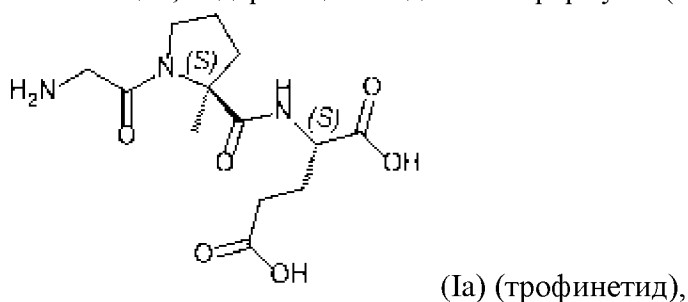


или его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, и/или соединение формулы (III):

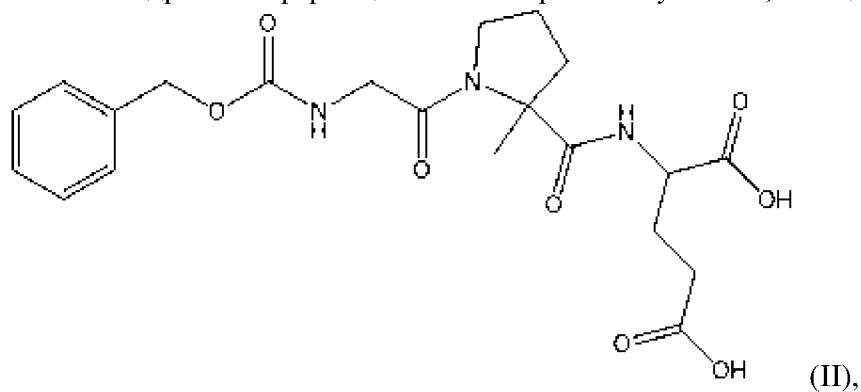


или его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, где R₁, R₂, R₃ и R₄ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C₁₋₄ алкила, при условии, что по меньшей мере один из R₁, R₂, R₃ и R₄ представляет собой C₁₋₄ алкил, и где композиция содержит по меньшей мере 90 масс.%, как например, 91 масс.%, 92 масс.%, 93 масс.%, 94 масс.%, 95 масс.%, 96 масс.% или 97 масс.% соединения формулы (I) в расчете по безводному веществу.

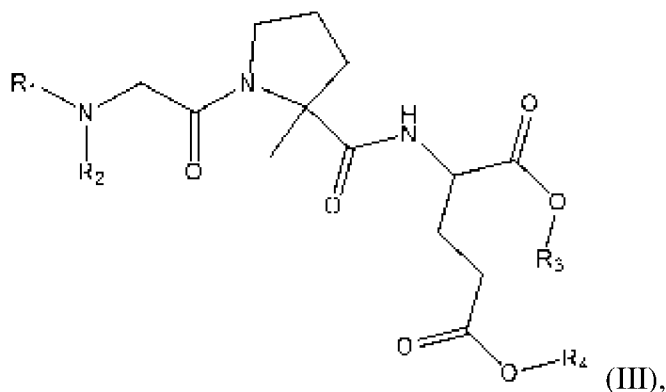
Композиция, содержащая соединение формулы (Ia)



или его гидрат или фармацевтически приемлемую соль, и соединение формулы (II):



или его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, и/или соединение формулы (III):



или его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, где R_1 , R_2 , R_3 и R_4 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила, при условии, что по меньшей мере один из R_1 , R_2 , R_3 и R_4 представляет собой C_{1-4} алкил, и где композиция содержит по меньшей мере 90 масс.%, как например, 91 масс.%, 92 масс.%, 93 масс.%, 94 масс.%, 95 масс.%, 96 масс.%, или 97 масс.% соединения формулы (Ia) в расчете по безводному веществу.

Способ производства композиции, содержащей трофинетид, согласно любому из предшествующих или следующих ниже вариантов осуществления, включающий стадии:

- a) реакции сочетания между H-MePro-OH и Z-Gly-OH в присутствии активирующего реагента, силилирующего агента и растворителя, или
- b) реакции сочетания между Z-Gly-OH и Suc-OH, а затем реакции сочетания между полученным Z-Gly-OSu и H-MePro-OH в отсутствии или в присутствии активирующего реагента, растворителя, и в отсутствии или в присутствии силилирующего агента;
- c) реакции сочетания между полученным Z-Gly-MePro-OH и H-Glu-OH в присутствии активирующего реагента, силилирующего агента и растворителя;
- d) получения Z-Gly-MePro-Glu-OH; и
- e) удаления защитной группы из Z-Gly-MePro-Glu-OH, тем самым получая трофинетид, где трофинетид растворен или суспендирован в растворителе.

Способ согласно любому из предшествующих или следующих ниже вариантов осуществления, где указанный силилирующий агент не содержит цианогруппу.

Способ согласно любому из предшествующих или следующих ниже вариантов осуществления, где указанный силилирующий агент выбран из группы, состоящей из N, O-бис(триметилсилил)ацетамида, N, O-бис(триметилсилил)трифторацетамида, гексаметилдисилазана, N-метил-N-(триметилсилил)ацетамида (ТМА), N-метил-N-(триметилсилил)трифторацетамида, N-(триметилсилил)ацетамида, N-(триметилсилил)диэтиламина, N-(триметилсилил)диметиламина, 1-(триметилсилил)имидазола и 3-(триметилсилил)2-оксазолидона.

Способ согласно любому из предшествующих или следующих ниже вариантов осуществления, где указанный растворитель на стадии a) представляет собой полярный органический растворитель или полярный апротонный органический растворитель.

Способ согласно любому из предшествующих или следующих ниже вариантов

осуществления, где указанный растворитель на стадии b) представляет собой полярный органический растворитель или полярный апротонный органический растворитель.

Способ согласно любому из предшествующих или следующих ниже вариантов осуществления, где указанный растворитель на стадии c) представляет собой полярный органический растворитель или полярный апротонный органический растворитель.

Способ согласно любому из предшествующих или следующих ниже вариантов осуществления, где растворитель выбран из группы, состоящей из алкилацетатов, хлорированных углеводородов, алкилцианидов и растворителей амидного типа, или их смеси.

Способ согласно любому из предшествующих или следующих ниже вариантов осуществления, где указанный активирующий реагент выбран из группы, состоящей из карбодиимидов, ацилгалогенидов, солей фосфония, солей урония и солей гуанидиния.

Способ согласно любому из предшествующих или следующих ниже вариантов осуществления, где удаления защитной группы достигают посредством гидрогенизации.

Способ согласно любому из предшествующих или следующих ниже вариантов осуществления, где гидрогенизацию проводят в присутствии катализатора Pd/C.

Способ согласно любому из предшествующих или следующих ниже вариантов осуществления, где гидрогенизацию проводят в присутствии катализатора Pd/Si.

Способ согласно любому из предшествующих или следующих ниже вариантов осуществления, где гидрогенизацию проводят при температуре приблизительно 10-40°C, или при температуре приблизительно 20-30°C, или при температуре приблизительно 25°C.

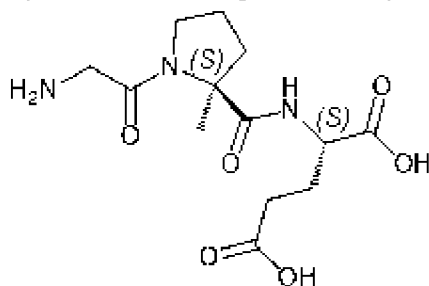
Способ согласно любому из предшествующих или следующих ниже вариантов осуществления, где гидрогенизацию проводят под давлением от приблизительно 0 до приблизительно 6 бар.

Способ согласно любому из предшествующих или следующих ниже вариантов осуществления, где гидрогенизацию проводят по меньшей мере в одном растворителе, выбранном из группы, состоящей из воды, этилацетата, изопропилацетата, метанола, этанола, изопропанола или их смесей.

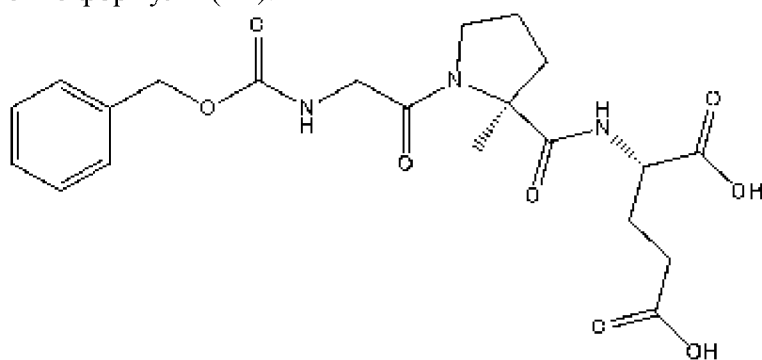
Продукт, содержащий композицию согласно любому из предшествующих или следующих ниже вариантов осуществления.

Продукт согласно любому из предшествующих или следующих ниже вариантов осуществления, где продукт представляет собой набор.

Набор, содержащий дозированную форму согласно любому из предшествующих или следующих ниже вариантов осуществления, содержащую соединение формулы (Ia),



(Ia) (трофинетид) или его гидрат или фармацевтически приемлемую соль и соединение формулы (IIa):



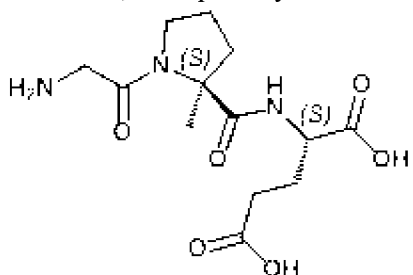
(IIa) (Z-Gly-MePro-Glu-

OH),

или его гидрат или фармацевтически приемлемую соль, и инструкции по введению индивидууму, нуждающемуся в этом.

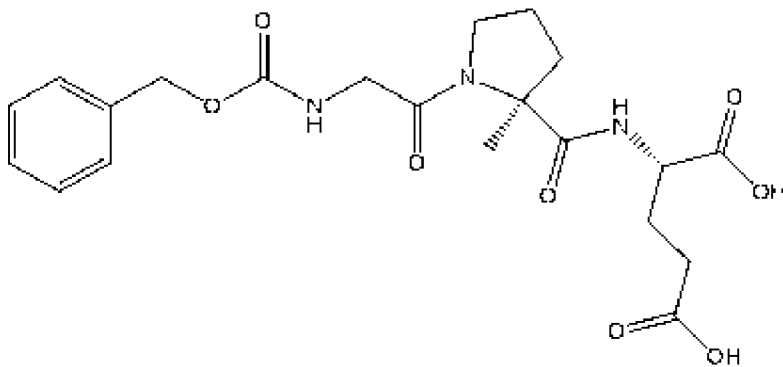
Набор согласно любому из предшествующих или следующих ниже вариантов осуществления, дополнительно содержащий одно или несколько соединений, выбранных из группы, состоящей из соединений формулы (III), формулы (IIIa), формулы (IV), формулы (V), формулы (VI), формулы (VII), формулы (VIII) и формулы (IX).

Продукт согласно любому из предшествующих или следующих ниже вариантов осуществления, включающий набор, содержащий дозированную форму с инструкциями по применению, содержащую соединение формулы (Ia)



(Ia) (трофинетид),

или его гидрат или фармацевтически приемлемую соль, и соединение формулы (IIa)



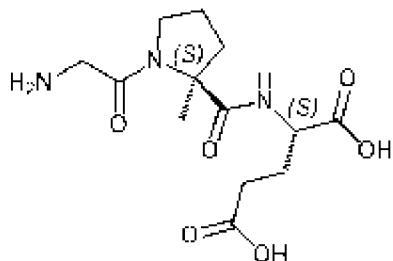
(IIa)(Z-Gly-MePro-Glu-

OH),

или его гидрат или фармацевтически приемлемую соль, где продукт содержит от 95 масс.% до 105 масс.%, как например, 96 масс.%, 97 масс.%, 98 масс.%, 99 масс.%, 100

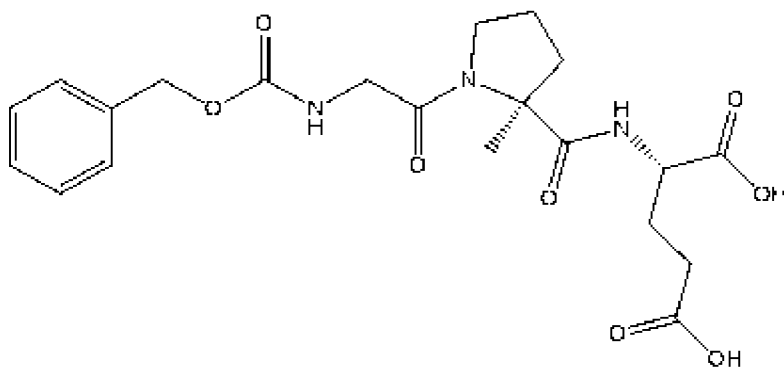
масс.%, 101 масс.%, 102 масс.%, 103 масс.% или 104 масс.% от заданного количества соединения формулы (Ia) в продукте.

Продукт согласно любому из предшествующих вариантов осуществления, включающий набор, содержащий дозированную форму с инструкциями по применению, содержащий соединение формулы (Ia):



(Ia) (трофинетид),

или его гидрат или фармацевтически приемлемую соль, и соединение формулы (IIa)

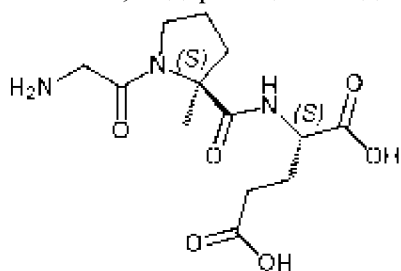


(IIa)(Z-Gly-MePro-Glu-

ОН),

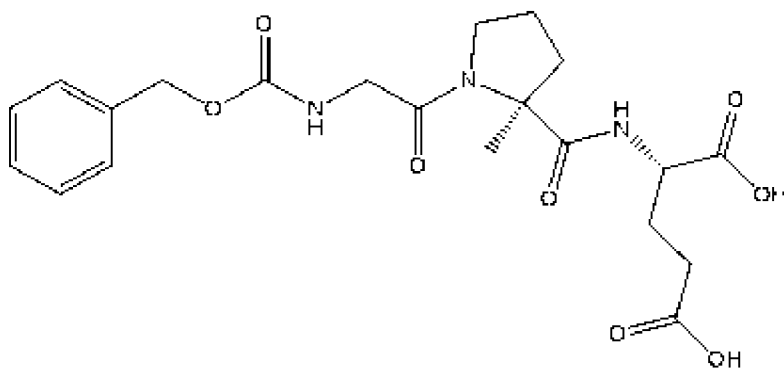
или его гидрат или фармацевтически приемлемую соль, и дополнительно содержащей одно или несколько соединений, выбранных из группы, состоящей из соединений формулы (III), формулы (IIIa), формулы (IV), формулы (V), формулы (VI), формулы (VII), формулы (VIII) и формулы (IX), где композиция содержит от 95 масс.% до 105 масс.%, как например, 96 масс.%, 97 масс.%, 98 масс.%, 99 масс.%, 100 масс.%, 101 масс.%, 102 масс.%, 103 масс.% или 104 масс.% от заданного количества соединения формулы (Ia) в продукте.

Продукт, включающий набор, содержащий дозированную форму с инструкциями по применению, содержащий соединение формулы (Ia)



(Ia) (трофинетид),

или его гидрат или фармацевтически приемлемую соль, и соединение формулы (IIa)

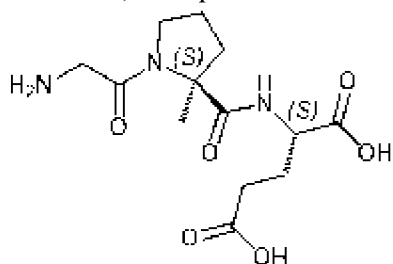


(IIa)(Z-Gly-MePro-Glu-

OH)

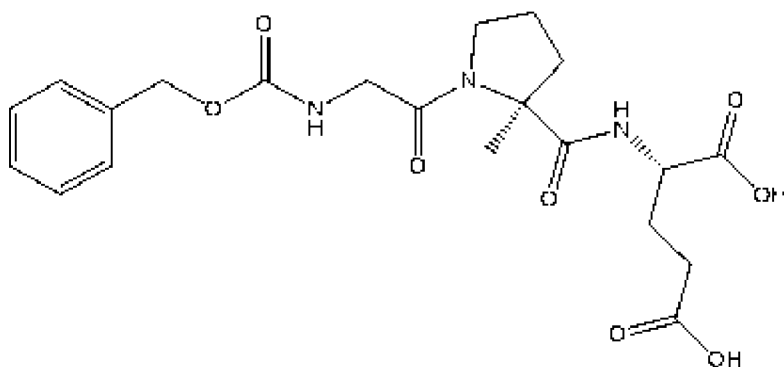
или его гидрат или фармацевтически приемлемую соль, где продукт содержит от 95 масс.% до 105 масс.%, как например, 96 масс.%, 97 масс.%, 98 масс.%, 99 масс.%, 100 масс.%, 101 масс.%, 102 масс.%, 103 масс.% или 104 масс.% от заданного количества соединения формулы (Ia) в продукте.

Продукт, включающий набор, содержащий дозированную форму с инструкциями по применению, содержащий соединение формулы (Ia)



(Ia) (трофинетид),

или его гидрат или фармацевтически приемлемую соль, и соединение формулы (IIa)



(IIa)(Z-Gly-MePro-Glu-

OH),

или его гидрат или фармацевтически приемлемую соль и дополнительно содержащий одно или несколько соединений, выбранных из группы, состоящей из соединений формулы (III), формулы (IIIa), формулы (IV), формулы (V), формулы (VI), формулы (VII), формулы (VIII) и формулы (IX), где композиция содержит от 95 масс.% до 105 масс.%, как например, 96 масс.%, 97 масс.%, 98 масс.%, 99 масс.%, 100 масс.%, 101 масс.%, 102 масс.%, 103 масс.% или 104 масс.% от заданного количества соединения формулы (Ia) в продукте.

Получение соединений и композиций формулы (I)

В ходе получения соединений по настоящему изобретению образуются соединения, имеющие стереохимию, определяемую реагентами и хорошо понятную специалистам в данной области. В ситуациях, когда реагенты имеют смешанную стереохимию, например, рацематы, или другие их перестановки стереоизомеров, полученные соединения будут иметь соответственно смешанную стереохимию. В определенных вариантах осуществления и аспектах, касающихся соединений и композиций, описанных в настоящем описании, стереохимия указывается, а в других не указывается. Когда в формуле или химической структуре не указана стереохимия соединений, следует понимать, что они касаются всех возможных аспектов стереохимии.

Следует понимать, что способы, описанные в настоящем описании, представляют собой только конкретные стадии. Для получения соединений формулы I могут быть разработаны другие схемы.

Получение трофинетида (формула (Ia))

Способ получения композиции, содержащей трофинетид, в основном включает стадии:

- a) реакции сочетания между H-MePro-OH и Z-Gly-OH в присутствии активирующего реагента, силилирующего агента и растворителя, или
- b) реакции сочетания между Z-Gly-OH и Suc-OH, а затем реакции сочетания между полученным Z-Gly-OSu и H-MePro-OH в отсутствие или в присутствии активирующего реагента, растворителя, и в отсутствие или в присутствии силилирующего агента;
- c) реакции сочетания между полученным Z-Gly-MePro-OH и H-Glu-OH в присутствии активирующего реагента, силилирующего агента и растворителя;
- d) получения Z-Gly-MePro-Glu-OH с конвертированием по меньшей мере 95%; и
- e) удаления защитной группы из Z-Gly-MePro-Glu-OH, где Z-Gly-MePro-Glu-OH растворен или суспендирован в растворителе, с получением трофинетида.

Эти основные стадии более подробно описаны в примерах ниже.

Получение других соединений

Помимо соединения формулы (I) могут быть получены определенные другие продукты, и они могут присутствовать в композиции, описанной в настоящем описании. Примером соединения или стереоизомера формулы (I) является соединение формулы (Ia) (трофинетид). Другие продукты включают соединения (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) и (IX), как описано выше.

Дополнительные продукты включают наборы, содержащие дозированную форму, содержащую соединение формулы (Ia) (трофинетид) и соединение формулы (IIa) и инструкции по применению.

Набор, кроме того, может содержать одно или несколько соединений, выбранных из группы, состоящей из соединений формулы (III), формулы (IIIa), формулы (IV), формулы (V), формулы (VI), формулы (VII), формулы (VIII) и формулы (IX).

ПРИМЕРЫ

Получение композиций, включающих трофинетид, иллюстрируется ниже. Может быть понятно, что для получения трофинетида могут использоваться другие схемы.

Пример 1: Способ получения трофинетида

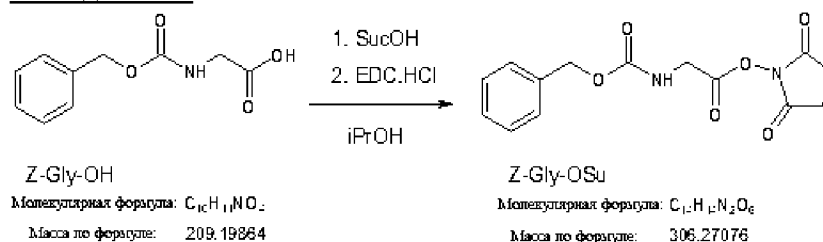
Главным образом, трофинетид и родственные соединения могут быть получены из пептида или аминокислоты, являющихся предшественниками, которые подвергнуты реакции с силилирующим агентом или агентом персилилирования, за одну или несколько стадий. В рамках настоящего изобретения можно использовать силилирующие агенты, такие как N-триалкилсилиламины или N-триалкилсилиламины, не содержащие цианогруппу.

Примеры таких силилирующих реагентов включают N, O-бис(триметилсилил)ацетамид (BSA), N, O-бис(триметилсилил)трифторацетамид, гексаметилдисилазан, N-метил-N-(триметилсилил)ацетамид (ТМА), N-метил-N-(триметилсилил)трифторацетамид, N-(триметилсилил)ацетамид, N-(триметилсилил)диэтиламин, N-(триметилсилил)диметиламин, 1-(триметилсилил)имидазол, 3-(триметилсилил)-2-оксазолидон.

Стадия 1: Получение Z-Gly-OSu

Для этой стадии может использоваться несколько альтернативных методик.

Методика 1A



Один (1) экв. Z-Gly-OH и 1,1 экв. Suc-OH сольбилизировали в 27 экв. iPrOH и 4 экв. CH_2Cl_2 при 21°C. Смесь охлаждали и, когда температура достигала -4°C, постепенно добавляли 1,1 экв. EDC.HCl, поддерживая температуру ниже 10°C. В ходе реакции появлялось плотное твердое вещество. После добавления EDC.HCl смеси позволяли нагреться до 20°C. Суспензию охлаждали до 11°C и фильтровали. Остаток на фильтре промывали 4,9 экв. холодного iPrOH и 11 экв. ИРЕ, а затем сушили при 34°C (высушенный продукт Z-Gly-OSu - чистота: 99,5%; анализ ЯМР: 96%; выход: 84%).

Методика 1B

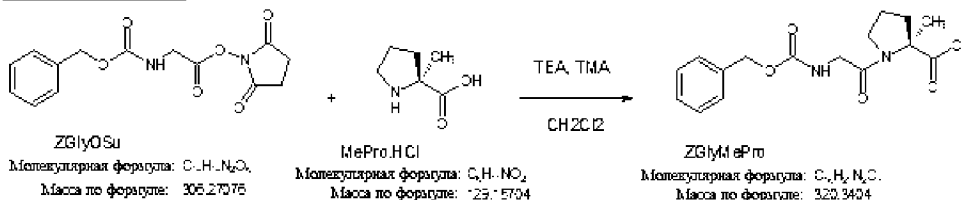
Эта методика является вариантом методики 1A и отличается заменой iPrOH на ACN. Один (1) экв. Z-Gly-OH и 1,1 экв. Suc-OH сольбилизировали в 22 экв. в ACN при 35°C. Смесь охлаждали на ледяной бане. Когда температура достигала 1°C постепенно добавляли 0,9 экв. DCC в 5,5 экв. ACN для поддержания температуры ниже 5°C. Реакция сочетания протекала в течение приблизительно 20 часов. В ходе реакции DCU выпадала в осадок, и его удаляли фильтрацией в конце реакции сочетания. После фильтрации DCU промывали ACN для выделения продукта. Затем смесь Z-Gly-OSu концентрировали для достижения 60% по массе. Добавляли iPrOH (17 экв.) для инициации кристаллизации.

Вскоре после добавления iPrOH появлялось плотное твердое вещество. Дополнительные 17 экв. iPrOH требовались для разжижения суспензии. Суспензию охлаждали на ледяной бане и фильтровали. Твердое вещество промывали 9 экв. iPrOH, а затем сушили при 45°C (высушенный продукт Z-Gly-OSu - чистота: 99,2%; анализ ВЭЖХ: 99,6%; выход: 71%).

Стадия 2: Получение Z-Gly-MePro-ОН

Для этой стадии может использоваться несколько альтернативных методик.

Методика 2А



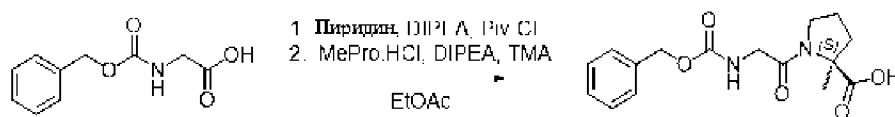
Один (1) экв. MePro.HCl частично солюбилизировали в 29 экв. CH_2Cl_2 при 35°C с 1,04 экв. TEA и 1,6 экв. TMA. Смесь нагревали при 35°C в течение 2 ч для проведения силилирования. Затем к смеси добавляли 1,02 экв. Z-Gly-OSu. Смесь поддерживали при 35°C в течение 3 ч, а затем добавляли 0,075 экв. бутиламина для гашения реакции. Смеси позволяли вернуться к комнатной температуре и перемешивали в течение по меньшей мере 15 мин. Z-Gly-MePro-ОН экстрагировали один раз 5% масс./масс. $NaHCO_3$ в 186 экв. воды, затем последовательно три раза 5% масс./масс. $NaHCO_3$ в 62 экв. воды. Водные слои объединяли и pH доводили до 2,2 добавлением 34 экв. HCl в качестве 12 Н HCl при комнатной температуре. При этом значении pH, Z-Gly-MePro-ОН образовывал густое твердое вещество, которое солюбилизировалось при 45° с приблизительно 33 экв. EtOAc и 2,3 экв. iButOH. Z-Gly-MePro-ОН экстрагировали в органический слой и промывали 62 экв. деминерализованной воды. Затем органический слой сушили посредством азеотропной дистилляции с 11,5 экв. EtOAc до тех пор, пока пептид не начинал выпадать в осадок. К смеси добавляли циклогексан (12 экв.) для завершения выпадения в осадок. Суспензию охлаждали при 5°C в течение 2 ч и фильтровали. Твердое вещество промывали 10 экв. циклогексана, а затем сушили при 45°C (высушенный продукт Z-Gly-MePro-ОН - чистота: 100%; анализ ВЭЖХ: 100%; выход 79%).

Методика 2В

Эта методика является вариантом методики 2А. Один (1) экв. MePro.HCl частично солюбилизировали в 36,6 экв. CH_2Cl_2 при 34°C с 1,01 экв. TEA и 0,1 экв. TMA. Затем к смеси добавляли 1,05 экв. Z-Gly-OSu, а затем 1,0 экв. TEA. Смесь поддерживали при 35°C в течение приблизительно 1 ч, охлаждали до 25-30°C и добавляли 0,075 экв. DMAPA для остановки реакции. К смеси добавляли сто (100) экв. воды, 8,6 экв. HCl в качестве 12 Н HCl и 0,3 экв. $KHSO_4$ (не наблюдали выпадения в осадок, pH=1,7). Z-Gly-MePro-ОН экстрагировали в органический слой и промывали два раза 97 экв. деминерализованной воды с 0,3 экв. $KHSO_4$, затем 100 экв. деминерализованной воды, соответственно. К смеси добавляли EtOAc (23 экв.) и CH_2Cl_2 удаляли путем отгонки до тех пор, пока пептид не начинал выпадать в осадок. К смеси добавляли циклогексан (25 экв.) для завершения

выпадения в осадок. Суспензию охлаждали при -2°C в течение ночи и фильтровали. Твердое вещество промывали 21 экв. циклогексана, а затем сушили при 39°C (высушенный продукт Z-Gly-MePro-OH - чистота: 98,7%; анализ ЯМР: 98%; выход 86%).

Методика 2С

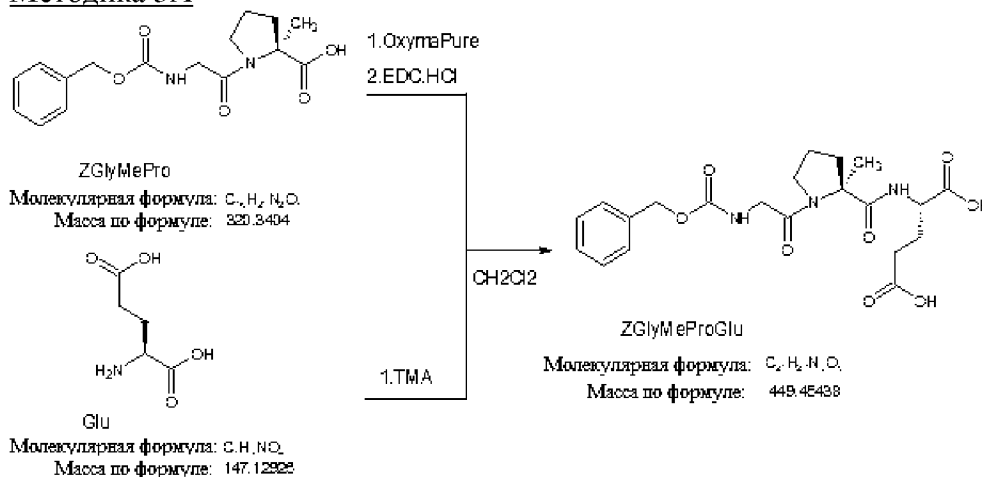


В реакторе 1 MePro.HCl (1 экв.) суспендировали в EtOAc (приблизительно 7 экв.). Добавляли DIPEA (1 экв.) и TMA (2 экв.) и смесь нагревали для растворения твердых веществ. После растворения раствор охлаждали до 0°C . В реакторе 2 Z-Gly-OH (1 экв.) суспендировали в EtOAc (приблизительно 15 экв.). Добавляли DIPEA (1 экв.) и пиридин (1 экв.). После перемешивания получали раствор и охлаждали до -5°C . В реактор 2 добавляли Piv-Cl (1 экв.) и содержимое реактора 1 добавляли в реактор 2. После завершения добавления содержимое реактора 2 доводили до комнатной температуры. Мониторинг конвертирования Z-Gly-OH в Z-Gly-MePro-OH проводили посредством ВЭЖХ. Когда реакция завершалась, реакционную смесь гасили DMAPA (0,1 экв.) и промывали водным раствором, содержащим KHSO_4 (приблизительно 2,5 масс.%), NaCl (приблизительно 4 масс.%) и конц. HCl (приблизительно 6 масс.%) в 100 экв. H_2O . Водный слой повторно экстрагировали EtOAc и объединенные органические слои промывали водным раствором, содержащим KHSO_4 (приблизительно 2,5 масс.%) и NaCl (приблизительно 2,5 масс.%) в 100 экв. H_2O , а затем водой (100 экв.). Остаточную воду удаляли из органического раствора Z-Gly-MePro-OH посредством вакуумной отгонки с EtOAc. Полученную суспензию разбавляли гептаном (приблизительно 15 экв.) и охлаждали до 0°C . Продукт выделяли фильтрацией, промывали холодным гептаном (приблизительно 7 экв.) и сушили в вакууме при 45°C . Получали Z-Gly-MePro-OH (выход 85%).

Стадия 3: Получение Z-Gly-MePro-Glu-OH

На этой стадии может использоваться несколько альтернативных методик.

Методика 3А



H-Glu-OH (1,05 экв.) подвергали силилированию в 2 экв. CH_2Cl_2 с 3,5 экв. ТМА при 65°C. Силилирование завершалось через 2 ч. Пока происходило силилирование, 1,0 экв. Z-Gly-MePro-OH и 1,0 экв. Охута Pure солибилизировали в 24 экв. CH_2Cl_2 и 1,0 экв. DMA при комнатной температуре в другом реакторе. Добавляли EDC.HCl (1,0 экв.). Уровень активации достигал 97% через 15 мин. Затем к силилированному H-Glu-OH добавляли активированный раствор Охута Pure, при 40°C и охлаждали при комнатной температуре. Длительность реакции сочетания составляла приблизительно 15 мин, причем уровень присоединения достигал 97%. Проводили добавление 8,2% масс./масс. NaHCO_3 в 156 экв. воды к смеси при комнатной температуре (с выделением CO_2) для достижения pH 8. Z-Gly-MePro-Glu-OH экстрагировали в воде. Водный слой промывали два раза 29 экв. CH_2Cl_2 . Остаточный CH_2Cl_2 удаляли посредством концентрирования. pH доводили до 2,5 посредством 2,5 Н HCl, а затем добавляли 1,4 экв. твердого KHSO_4 для выпадения Z-Gly-MePro-Glu-OH в осадок. Смесь фильтровали и твердое вещество промывали 3×52 экв. воды. Отфильтрованное твердое вещество добавляли к 311 экв. деминерализованной воды и нагревали до 55-60°C. Постепенно добавляли iPrOH (29 экв.) до полной солибилизации продукта. Смесь медленно охлаждали до 10°C при умеренном перемешивании в течение 40 мин для запуска кристаллизации. Пептид фильтровали и промывали 2×52 экв. воды, а затем сушили при 45°C (высушенный продукт Z-Gly-MePro-Glu-OH - чистота: 99,5%; анализ ЯМР: 96%; выход 74%).

Методика 3В

Один (1) экв. Z-Gly-MePro-OH и 1,05 экв. Suc-OH солибилизировали в 40 экв. ACN и 30 экв. CH_2Cl_2 при комнатной температуре. Смесь охлаждали на ледяной бане, и, когда температура была близкой к 0°C, постепенно добавляли 1,05 экв. DCC, растворенного в 8 экв. ACN, поддерживая температуру ниже 5°C. После добавления DCC смесь постепенно нагревали от 0°C до 5°C на протяжении 1 ч, затем до 20°C от 1 до 2 ч, а затем до 45°C от 2 до 5 ч. Через 5 ч смесь охлаждали до 5°C и поддерживали в течение ночи. Уровень активации достигал 98% через приблизительно 24 ч. DCU удаляли путем фильтрации и промывали 13,5 экв. ACN. В ходе стадии активации 1,1 экв. H-Glu-OH силилировали в 30 экв. ACN с 2,64 экв. ТМА при 65°C. Силилирование завершалось через 2 ч. Затем к силилированному H-Glu-OH постепенно добавляли Z-Gly-MePro-OSu при комнатной температуре с добавлением 0,4 экв. ТМА для поддержания растворимости H-Glu-OH. Смесь нагревали при 45°C и добавляли 0,7 экв. ТМА, если происходило выпадение в осадок. Длительность реакции сочетания составляла приблизительно 24 ч, достигая скорости присоединения приблизительно 91%. Реакцию гасили добавлением 0,15 экв. бутиламина и 2,0 экв. ТЕА. Добавляли воду (233 экв.) и смесь концентрировали до тех пор, пока не произойдет гелеобразование. Z-Gly-MePro-Glu-OH экстрагировали водой добавлением 5% масс./масс. NaHCO_3 в 233 экв. воды и 132 экв. CH_2Cl_2 . Водный слой промывали два раза 44 экв. CH_2Cl_2 . Остаточный CH_2Cl_2 удаляли путем отгонки. pH доводили до 2,0 посредством 24 экв. HCl в качестве 12 Н HCl, а затем посредством 75 экв. HCl в качестве 4 Н HCl. При этом значении pH Z-Gly-MePro-Glu-OH выпадал в осадок.

Смесь охлаждали на ледяной бане в течение 1 ч и фильтровали. Твердый остаток промывали 186 экв. холодной воды, а затем сушили при 45°C (высушенный продукт Z-Gly-MePro-Glu-OH - чистота ВЭЖХ: 98,4%; анализ ЯМР: 100%; выход 55%).

Методика 3С

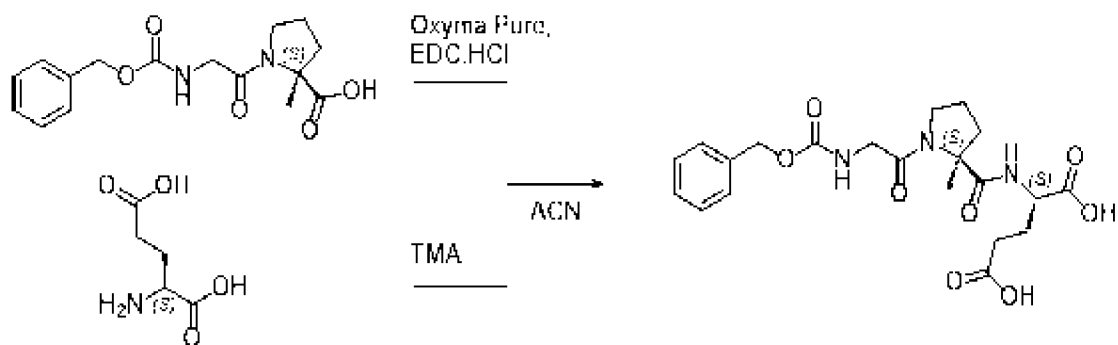
Эта методика представляла собой вариант методики 3А. Н-Glu-OH (1,05 экв.) подвергали силилированию в 3,7 экв. CH_2Cl_2 с 3,5 экв. ТМА при 62°C. Силилирование завершалось приблизительно через 1,5-2 ч, о чем свидетельствовала солюбилизация. В ходе стадии силилирования 1,0 экв. Z-Gly-MePro-OH и 1,0 экв. Охума Pure солюбилизировали в 31,5 экв. CH_2Cl_2 при 22°C. Добавляли один (1,06) экв. EDC.HCl для завершения активации. Затем силилированный Н-Glu-OH добавляли к раствору активированного Охума Pure. Температуру контролировали в ходе добавления так, чтобы она оставалась ниже 45°C. Десилилирование проводили добавлением смеси 2,5% масс./масс. KHSO_4 в 153 экв. воды и 9 экв. iPrOH для достижения pH 1,65. Остаточный CH_2Cl_2 удаляли путем концентрирования. Смесь охлаждали до 12°C для выпадения Z-Gly-MePro-Glu-OH в осадок. Смесь фильтровали и твердое вещество промывали 90 экв. воды, а затем сушили при 36°C.

Методика 3D

Эта методика является вариантом методики 3А. Н-Glu-OH (1,05 экв.) силилировали в 3,9 экв. CH_2Cl_2 посредством 3,5 экв. ТМА при 62°C. Силилирование завершалось через 2 ч, о чем свидетельствовала солюбилизация. В ходе стадии силилирования, 1 экв. Z-Gly-MePro-OH и 1 экв. Охума Pure солюбилизировали в 25 экв. CH_2Cl_2 при 23°C. Добавляли один (1) экв. EDC.HCl. Для завершения реакции добавляли дополнительные 0,07 экв. EDC. HCl. Затем к раствору активированного Охума Pure добавляли силилированный Н-Glu-OH. Температуру контролировали в ходе добавления так, чтобы она оставалась ниже 45°C. Десилилирование проводили добавлением смеси 2,5% масс./масс. KHSO_4 в 160 экв. воды и 9,6 экв. iPrOH для достижения pH 1,63.

Остаточный CH_2Cl_2 удаляли посредством концентрирования. Смесь охлаждали до 20°C для выпадения Z-Gly-MePro-Glu-OH в осадок. Смесь фильтровали и твердое вещество промывали 192 экв. воды, а затем сушили при приблизительно 25°C в течение 2,5 суток. Затем твердое вещество солюбилизировали при 64°C добавлением 55 экв. воды и 31 экв. iPrOH. После солюбилизации смесь разбавляли 275 экв. воды и охлаждали до 10°C для кристаллизации. Смесь фильтровали и твердое вещество промывали 60 экв. воды, а затем сушили при 27°C (высушенный продукт Z-Gly-MePro-Glu-OH - чистота: 99,6%; анализ ЯМР: 98%; выход 74%).

Методика 3Е

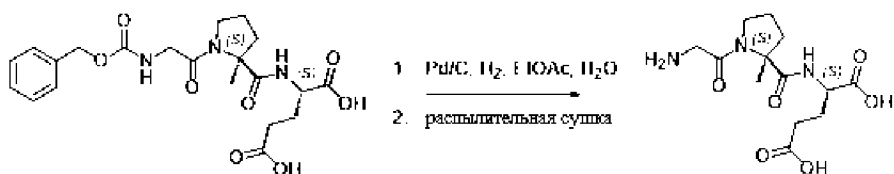


В реакторе 1 H-Glu-OH (1,05 экв.) суспендировали в ACN (приблизительно 2,2 экв.). Добавляли TMA (приблизительно 3,5 экв.) и смесь нагревали для растворения твердых веществ. После растворения раствор охлаждали до комнатной температуры. В реакторе 2 Z-Gly-MePro-OH (1 экв.) суспендировали в ACN (14 экв.). Добавляли Oxyma Pure (1 экв.) и EDC.HCl (1 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре до тех пор, пока твердые вещества не растворялись. Содержимое реактора 2 добавляли к реактору 1. Мониторинг конвертирования Z-Gly-MePro-OH в Z-Gly-MePro-Glu-OH проводили посредством ВЭЖХ. После завершения реакцию смесь добавляли в водный раствор, содержащий KHSO_4 (приблизительно 2,5 масс.%), растворенный приблизительно в 100 экв. H_2O . ACN удаляли из водной суспензии Z-Gly-MePro-Glu-OH посредством вакуумной отгонки с H_2O . После перемешивания при комнатной температуре продукт в полученной суспензии выделяли путем фильтрации и промывали водой. Полученное твердое вещество растворяли в водном растворе, содержавшем NaHCO_3 (приблизительно 5 масс.%) в 110 экв. H_2O , и перекристаллизовывали добавлением водного раствора, содержавшего KHSO_4 (приблизительно 10 масс.%) в 90 экв. H_2O . Продукт выделяли посредством фильтрации, промывали водой и сушили в вакууме при 45°C . Получали Z-Gly-MePro-Glu-OH (выход 75%).

Стадия 4: удаление защитной группы и выделение трофинетида

На этой стадии может использоваться несколько альтернативных методик.

Методика 4А



Z-Gly-MePro-Glu-OH (1 экв.) суспендировали в воде (приблизительно 25 экв.) и EtOAc (приблизительно 15 экв.). Добавляли Pd/C (0,025 экв. по массе и содержащий 10% Pd по массе) и реакцию гидрогенизировали путем барботирования водорода через реакцию смесь при комнатной температуре. Мониторинг конвертирования Z-Gly-MePro-Glu-OH в трофинетид проводили посредством ВЭЖХ, и после завершения реакции катализатор удаляли путем фильтрации и слои разделяли. Из водного раствора,

содержавшего трофинетид, удаляли остаточный EtOAc путем барботирования азота или промывания гептаном. Водный раствор сушили распылительной сушкой для выделения продукта. Получали трофинетид (выход 90%). Альтернативно, удаление защитной группы можно проводить с использованием только MeOH или комбинации iPrOH и MeOH, или с использованием этилацетата в воде.

Методика 4B

Эта методика является вариантом методики 4A, за исключением EtOAc. Z-Gly-MePro-Glu-OH (1 экв.) суспендировали в воде (приблизительно 50 экв.). Добавляли Pd/C (0,05 экв., 5% Pd по массе) и реакционную смесь гидрогенизировали при комнатной температуре под давлением 5 бар. Мониторинг конвертирования Z-Gly-MePro-Glu-OH в трофинетид проводили посредством ВЭЖХ. После завершения реакции катализатор удаляли посредством фильтрации и водный слой промывали EtOAc (приблизительно 5 экв.). Из водного раствора, содержавшего трофинетид, удаляли остаточный EtOAc путем барботирования азотом или промывания гептаном. Водный раствор сушили распылительной сушкой для выделения продукта. Получали трофинетид (выход 90%).

Методика 4C

Эта методика является вариантом методики 4A с заменой EtOAc на MeOH. Z-Gly-MePro-Glu-OH (1 экв.) суспендировали в MeOH (100 экв.) и воде (12 экв.). Добавляли Pd/Si (0,02 экв. по массе) и смесь нагревали при 23°C для гидрогенолиза. В ходе удаления защитной группы происходила сольбуилизация пептида. Мониторинг конвертирования Z-Gly-MePro-Glu-OH в трофинетид проводили посредством ВЭЖХ, и после завершения реакции катализатор удаляли фильтрацией и слои промывали MeOH и iPrOH. Растворители концентрировали в вакууме при 45°C, и трофинетид выпадал в осадок. Осадок отфильтровывали и сушили при 45°C с получением трофинетида.

Методика 4D

Эта методика является вариантом методики 4A с заменой Pd/C на Pd/Si. Один (1,0) экв. Z-Gly-MePro-Glu-OH частично сольбуилизировали в 105 экв. MeOH и 12 экв. воды. Добавляли Pd/Si (0,02 экв. по массе) и смесь нагревали при 23°C для гидрогенолиза. В ходе удаления защитной группы происходила сольбуилизация пептида. В конце удаления защитной группы (уровень конвертирования приблизительно 99% через 1 ч), катализатор отфильтровывали и промывали 20-30 экв. MeOH. Добавляли iPrOH (93 экв.) и MeOH заменяли iPrOH путем концентрирования при 45°C в вакууме. Пептид концентрировали до тех пор, пока он не начинал выпадать в осадок. Пептид отфильтровывали и сушили при 45°C (высушенный продукт H-Gly-MePro-Glu-OH: чистота: 98,1%; анализ ЯМР: 90%; выход 81%).

Методика 4E

Эта методика является вариантом методики 4A с удалением H₂O и заменой Pd/C на Pd/Si. Один (1,0) экв. Z-Gly-MePro-Glu-OH частично сольбуилизировали в 44 экв. MeOH. Добавляли Pd/Si типа 340 (0,02 экв. по массе) и смесь поддерживали при 20°C для гидрогенолиза. В ходе удаления защитной группы происходила сольбуилизация пептида.

В конце удаления защитной группы (уровень конвертирования приблизительно 99,9%, через 3-3,5 ч), катализатор отфильтровывали и промывали 8 экв. MeOH. Затем пептид с удаленной защитной группой преципитировали в 56 экв. iPrOH. После 30 мин при 5°C пептид отфильтровывали и промывали три раза 11 экв. iPrOH, а затем сушили при 25°C (высушенный продукт H-Gly-MePro-Glu-OH: чистота: 99,4%; анализ ВЭЖХ: ~98%; выход: 81%).

Методика 4F

Эта методика является вариантом методики 4A. Один (1) экв. Z-Gly-MePro-Glu-OH частично солюбилизировали в 14 экв. EtOAc и 25 экв. воды. Добавляли Pd/C (0,01 экв. по массе) и смесь поддерживали при 20°C для гидрогенолиза. В ходе удаления защитной группы происходила солюбилизация пептида. В конце удаления защитной группы (уровень конвертирования приблизительно 100%, после приблизительно 3,5 ч), катализатор отфильтровывали и промывали смесью 3,5 экв. EtOAc и 6 экв. воды. Затем водный слой был готов для распылительной сушки (водный раствор пептида H-Gly-MePro-Glu-OH: чистота: 98,6%; выход: ~95%).

Методика 4G

Эта методика является вариантом методики 4A с заменой Pd/C на Pd/Si, EtOAc на MeOH и удалением H₂O. Pd/Si типа 340 (0,02 экв. по массе) добавляли к 2,9 об. MeOH для предварительного восстановления в течение 30 мин. Один (1,0) экв. Z-Gly-MePro-Glu-OH частично солюбилизировали в 34 экв. MeOH. Затем восстановленный палладий переносили в смесь пептидов. Смесь поддерживали при 20°C для гидрогенолиза. В ходе удаления защитной группы происходила солюбилизация пептида. К смеси добавляли Pd/C типа 39 (0,007 экв. по массе) для повышения кинетики реакции. В конце удаления защитной группы катализатор отфильтровывали и промывали 13,6 экв. MeOH. Затем пептид с удаленной защитной группой преципитировали в 71 экв. iPrOH. Приблизительно через 40 мин пептид отфильтровывали и промывали 35 экв. iPrOH. Пептид сушили при температуре ниже 20°C, а затем он был готов для солюбилизации в воде и распылительной сушки.

Методика 4H

Эта методика является вариантом методики 4A. Один (1,0) экв. Z-Gly-MePro-Glu-OH частично солюбилизировали в 24,8 экв. воды и 13,6 экв. EtOAc. К пептидной смеси добавляли Pd/C типа 39 (0,025 экв. по массе). Смесь поддерживали при 20°C для гидрогенолиза. В ходе удаления защитной группы происходила солюбилизация пептида. В конце удаления защитной группы (19 ч) катализатор удаляли фильтрацией и промывали 5,3 экв. воды и 2,9 экв. EtOAc. Затем двухфазную смесь декантировали для удаления верхнего органического слоя. Водный слой разбавляли водой для достижения концентрации H-Gly-MePro-Glu-OH, пригодной для распылительной сушки раствора.

Пример 2: Альтернативный способ получения трофинетида

Альтернативный способ синтеза трофинетида основан на патенте США № 8546530, адаптированном для трипептида, следующим образом.

Персилилированные соединения, используемые для синтеза соединения формулы (Ia) (трофинетид), получают путем силилирования соответствующего пептида или аминокислоты посредством реакции с силилирующим агентом, необязательно в органическом растворителе. При желании персилилированный пептид или аминокислота могут быть выделены и очищены. Можно использовать персилилированный пептид или аминокислоту *in situ*, например, путем комбинирования раствора, содержащего персилилированный пептид или аминокислоту, с раствором, содержащим необязательно активированный пептид или аминокислоту.

На стадии 2 персилилированное соединение аминокислоты получают путем силилирования соответствующей аминокислоты (например, H-MePro-OH) посредством реакции с силилирующим агентом, необязательно в органическом растворителе. При желании персилилированная аминокислота может быть выделена и очищена. Можно использовать персилилированную аминокислоту *in situ*, например, путем комбинирования раствора, содержащего персилилированную аминокислоту, с раствором, содержащим необязательно активированную аминокислоту (например, Z-Gly-OH).

На стадии 3 персилилированное соединение аминокислоты получают путем силилирования соответствующей аминокислоты (например, H-Glu-OH) посредством реакции с силилирующим агентом, необязательно в органическом растворителе. При желании персилилированная аминокислота или пептид могут быть выделены и очищены. Однако, является пригодным применение персилилированной аминокислоты или пептида *in situ*, например, путем комбинирования раствора, содержащего персилилированную аминокислоту, с раствором, содержащим необязательно активированный (например, с использованием EDC.HCl и Oxyma Pure) пептид (например, Z-Gly-MePro-OH).

В рамках настоящего изобретения является пригодным применение силилирующих агентов, таких как N-триалкилсилиламины или N-триалкилсилиламиды, не содержащих цианогруппу. Примеры таких силилирующих реагентов включают N, O-бис(триметилсилил)ацетамид (BSA), N, O-бис(триметилсилил)трифторацетамид, гексаметилдисилазан, N-метил-N-(триметилсилил)ацетамид (ТМА), N-метил-N-(триметилсилил)трифторацетамид, N-(триметилсилил)ацетамид, N-(триметилсилил)диэтиламин, N-(триметилсилил)диметиламин, 1-(триметилсилил)имидазол, 3-(триметилсилил)-2-оксазолон.

Реакцию стадии 2, как правило, проводят при температуре от 0°C до 100°C, необязательно от 10°C до 40°C, и необязательно от 15°C до 30°C.

Реакцию стадии 3, как правило, проводят при температуре от 0°C до 100°C, необязательно от 10°C до 60°C, необязательно от 15°C до 50°C.

В реакции стадии 2, как правило, используют от 0,5 до 5 эквивалентов, необязательно от 1 до 3 эквивалентов, необязательно приблизительно от 1,5 до 2,5 эквивалента силилирующего агента относительно молярного количества функциональных групп, подлежащих силилированию. Также является возможным использование от 2 до 4 эквивалентов силилирующего агента относительно молярного количества

функциональных групп, подлежащих силилированию. Выражение "функциональные группы, подлежащие силилированию" означает конкретные группы, имеющие активный атом водорода, которые могут реагировать с силилирующим агентом, такие как амина, гидроксил, меркапто или карбоксильные группы.

На стадии 3 реакции, как правило, используют от 0,5 до 5 эквивалентов, необязательно от 2 до 4,5 эквивалента, необязательно приблизительно от 3 до 4 эквивалентов силилирующего агента относительно молярного количества функциональных групп, подлежащих силилированию. Также является возможным использование от 2,5 до 4,5 эквивалента силилирующего агента относительно молярного количества функциональных групп, подлежащих силилированию.

Понятно, что "персилилированный" означает аминокислоту, или пептид, или аналог аминокислоты, или аналог пептида, в которых группы, имеющие активный атом водорода, который может реагировать с силилирующим агентом, являются достаточно силилированными, чтобы гарантировать получение однородной реакционной среды для стадии реакции сочетания.

В способе согласно изобретению реакцию между аминокислотой или пептидом и персилилированной аминокислотой или пептидом часто проводят в присутствии активирующего карбоксильную группу агента. В этом случае активирующий карбоксильную группу реагент в подходящем случае выбирают из карбодиимидов, ацилгалогенидов, солей фосфония и солей урония или гуанидиния. В большей степени необязательно, активирующий карбоксильную группу реагент представляет собой ацилгалогенид, такой как изобутилхлорформиат, или пивалоилхлорид, или карбодиимид, такой как EDC.HCl или DCC.

Хороших результатов часто достигают при использовании дополнительных активирующих карбоксильную группу реагентов, которые уменьшают побочные реакции и/или повышают эффективность реакции. Например, соли фосфония и урония могут, в присутствии третичного основания, например, N, N-диизопропилэтиламина (DIPEA) и триэтиламина (TEA), конвертировать защищенные аминокислоты в активированные формы. Другие реагенты помогают предотвратить рацемизацию путем предоставления защитного реагента. Эти реагенты включают карбодиимиды (например, DCC) с дополнительным вспомогательным нуклеофилом (например, 1-гидрокси-бензотриазол (HOBT), 1-гидроксиазабензотриазол (HOAt) или Suc-OH) или его производными. Другой реагент, который может использоваться, представляет собой TBTU. Также используется способ смешанных ангидридов с использованием изобутилхлорформиата с дополнительным вспомогательным нуклеофилом или без него, также как и способ азидов, вследствие низкой рацемизации, ассоциированной с ним. Эти типы соединений также могут повышать уровень опосредуемого карбодиимидом присоединения. Типичные дополнительные реагенты также включают основания, такие как N, N-диизопропилэтиламин (DIPEA), триэтиламин (TEA) или N-метилморфолин (NMM).

Когда силилирование проводят в присутствии растворителя, указанный

растворитель необязательно представляет собой полярный органический растворитель, еще более конкретно, необязательно полярный апротонный органический растворитель. Можно использовать растворитель амидного типа, такой как N, N-диметилформамид (DMF) или N, N-диметилацетамид (DMAC). В рамках настоящего изобретения для стадии 2 можно использовать алкилацетатный растворитель, в частности, более конкретным необязательным вариантом является этилацетат.

В рамках настоящего изобретения для стадии 3 можно использовать хлорированный углеводородный растворитель или алкилцианидный растворитель, в частности, более конкретным необязательным вариантом является дихлорметан или ацетонитрил.

В другом варианте осуществления силилирование проводят в жидкой среде для силилирования, по существу состоящей из силилирующего агента и аминокислоты или пептида.

В рамках настоящего изобретения под аминокислотой или пептидом понимают указание, в частности, на аминокислоту, или пептид, или аминокислотный аналог, или пептидный аналог, которые связаны на их N-конце или необязательно в другом положении с карбоксильной группой аминокислоты или пептида с защищенной аминогруппой.

Пример 3: Описания композиций, содержащих соединения формулы (I)

Анализ	Описание
Внешний вид	Порошок от белого до не совсем белого
Идентификация согласно LC	RRT 1,00+/-0,02 против референтного стандарта
Анализ посредством LC в расчете на массу сухого вещества	97% - 100% масс./масс.
Общее количество примесей	NMT 2% масс./масс.
Единичные неидентифицированные примеси	<0,05% масс./масс.
Единичные идентифицированные примеси	≤0,05% или квалификационный уровень (% масс./масс.)
Z-Gly-MePro-Glu-OH	≤0,3% масс./масс.
Содержание воды	NMT 7,5% масс./масс.
Остаточные растворители	Соответствует ICH Q3C ¹

¹ Руководство Q3C ICH по примесям: руководство по остаточным растворителям

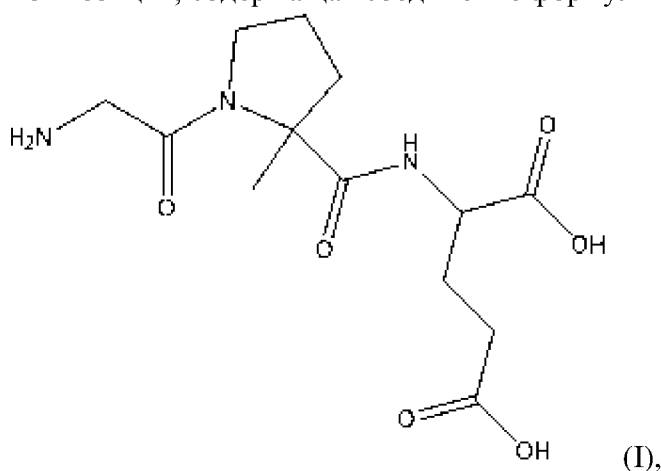
Пример 4: Альтернативная методика 4В стадии 4 примера 1 для получения трофинетида

Эта методика является вариантом методики 4В стадии 4. Z-Gly-MePro-Glu-OH (1 экв.) порционно добавляли к Pd/C (0,027 экв. по массе и содержащий 5% Pd по массе) приблизительно в 50 экв. воды. Реакционную смесь гидрогенизировали при 20°C под

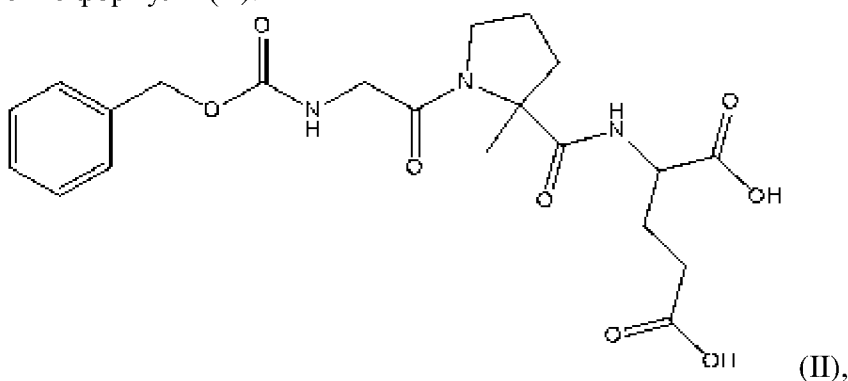
давлением 5 бар в течение по меньшей мере 4 циклов по 4 ч каждый. Между циклами при необходимости добавляли Pd/C (0,0027 экв. по массе) для ускорения реакции. Мониторинг конвертирования Z-Gly-MePro-Glu-OH в трофинетид проводили посредством ВЭЖХ. После завершения реакции катализатор удаляли посредством фильтрации, промывали водой (12,5 экв.) и водный слой промывали EtOAc (приблизительно 14 экв.). После разделения фаз остаточный EtOAc удаляли из водного раствора, содержавшего трофинетид, путем барботирования азота в вакууме при 20°C в течение приблизительно 3 ч. Водный раствор фильтровали. Конечная концентрация трофинетида составляла приблизительно 25 масс.% и после этого раствор был готов для распылительной сушки для выделения продукта.

Пример 5: Альтернативный состав трофинетида

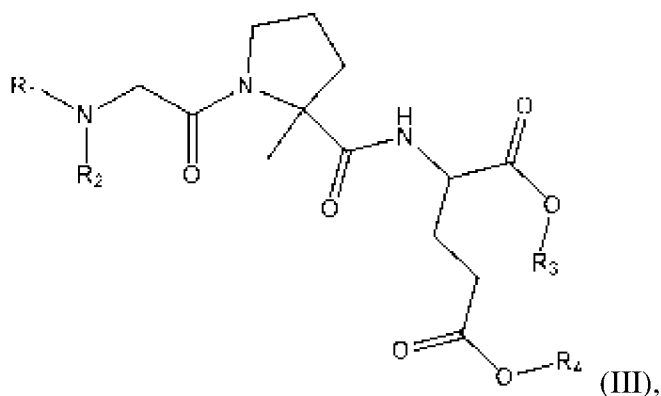
Композиция, содержащая соединение формулы (I)



или его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, и соединение формулы (II):



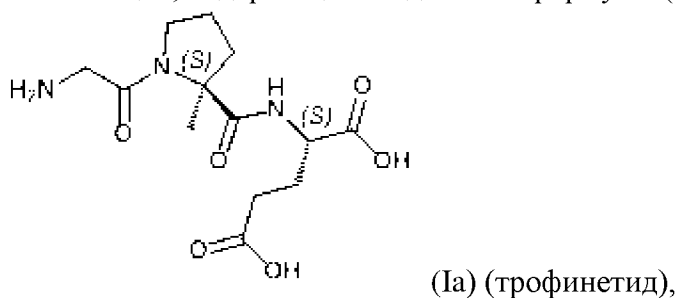
или его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, и/или соединение формулы (III):



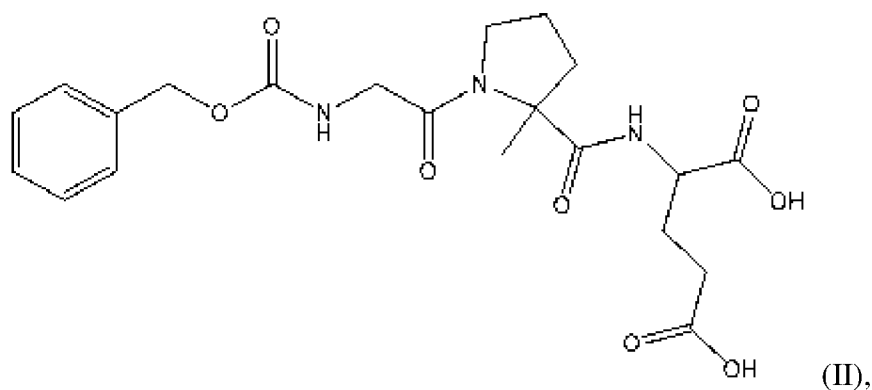
или его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, где R_1 , R_2 , R_3 и R_4 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила, при условии, что по меньшей мере один из R_1 , R_2 , R_3 и R_4 представляет собой C_{1-4} алкил, и где композиция содержит по меньшей мере 90 масс.%, как например, 91 масс.%, 92 масс.%, 93 масс.%, 94 масс.%, 95 масс.%, 96 масс.% или 97 масс.% соединения формулы (I) в расчете по безводному веществу.

Пример 6: Альтернативная композиция трофинетида

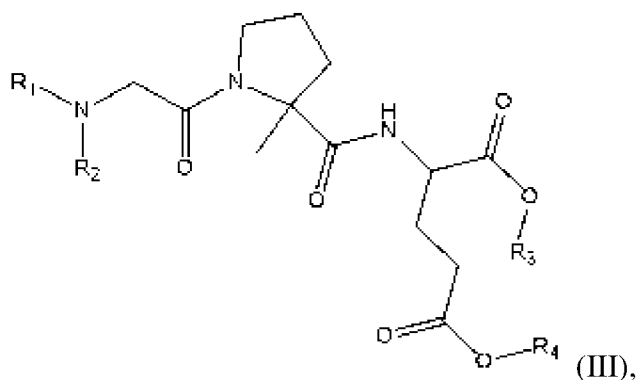
Композиция, содержащая соединение формулы (Ia)



или его гидрат, или фармацевтически приемлемую соль, и соединение формулы (II):



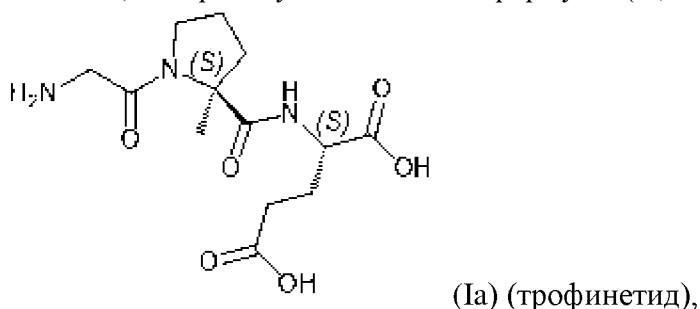
или его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, и/или соединение формулы (III):



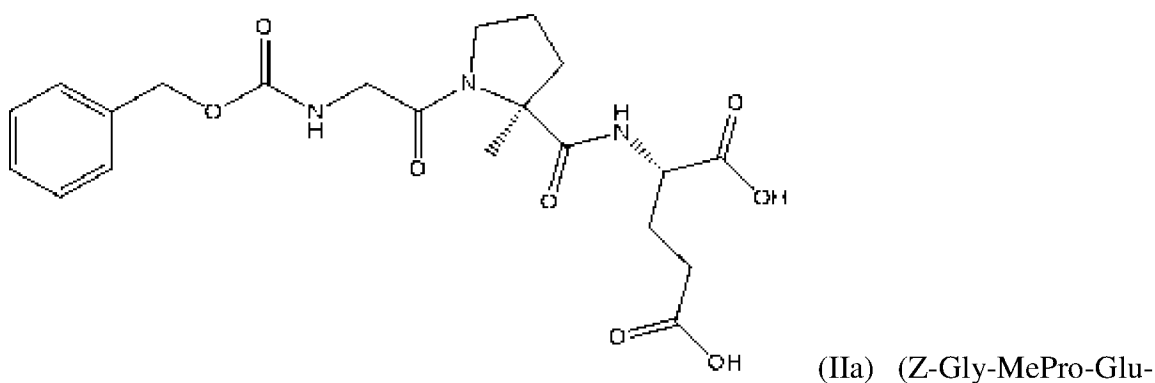
или его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, где R_1 , R_2 , R_3 и R_4 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила, при условии, что по меньшей мере один из R_1 , R_2 , R_3 и R_4 представляет собой C_{1-4} алкил, и где композиция содержит по меньшей мере 90 масс.%, как например, 91 масс.%, 92 масс.%, 93 масс.%, 94 масс.%, 95 масс.%, 96 масс.% или 97 масс.% соединения формулы (Ia) в расчете по безводному веществу.

Пример 7: Продукт трофинетида

Продукт, включающий набор, содержащий дозированную форму с инструкциями по применению, содержащую соединение формулы (Ia)



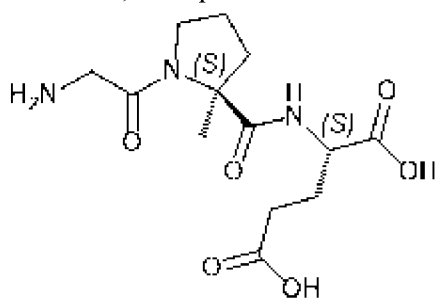
или его гидрат, или фармацевтически приемлемую соль, и соединение формулы (IIa)



или его гидрат или фармацевтически приемлемую соль, где продукт содержит от 95 масс.% до 105 масс.%, как например, 96 масс.%, 97 масс.%, 98 масс.%, 99 масс.%, 100 масс.%, 101 масс.%, 102 масс.%, 103 масс.% или 104 масс.% от заданного количества соединения формулы (Ia) в продукте.

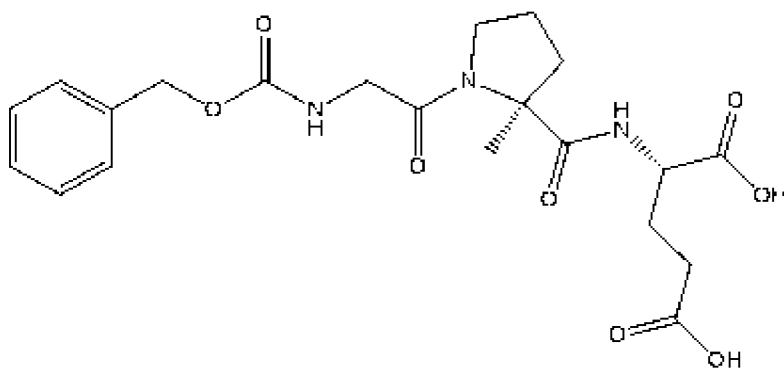
Пример 8: Продукт трофинетида

Продукт, включающий набор, содержащий дозированную форму с инструкциями по применению, содержащий соединение формулы (Ia)



(Ia) (трофинетид),

или его гидрат или фармацевтически приемлемую соль, и соединение формулы (IIa)



(IIa) (Z-Gly-MePro-Glu-

OH),

или его гидрат или фармацевтически приемлемую соль и дополнительно содержащий одно или несколько соединений, выбранных из группы, состоящей из соединений формулы (III), формулы (IIIa), формулы (IV), формулы (V), формулы (VI), формулы (VII), формулы (VIII) и формулы (IX), где композиция содержит от 95 масс.% до 105 масс.%, как например, 96 масс.%, 97 масс.%, 98 масс.%, 99 масс.%, 100 масс.%, 101 масс.%, 102 масс.%, 103 масс.%, или 104 масс.% от заданного количества соединения формулы (Ia) в продукте.

Пример 9: Анализ продуктов и композиций

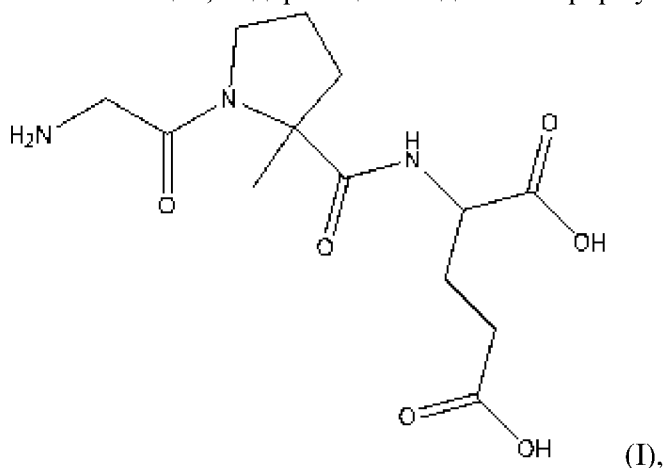
Продукты и композиции, описанные в настоящем описании, можно анализировать посредством жидкостной хроматографии, подходящего хроматографического способа с использованием СВЭЖХ, например, с использованием материалов и условий, таких как Waters Acquity CSH C18, 1,7 мкм, колонка 150×2,1 мм, вода с 0,1% TFA (подвижная фаза А), и вода/ACN 70/30+0,1% TFA (подвижная фаза В), в диапазоне (от 4% фазы А/6% фазы В до 100% фазы В и промывание 4% фазой А/6% фазой В). Скорость потока: 0,35 мл/мин, температура колонки: 40°C, температура автоматического пробоотборника: 4°C, инжестируемый объем: 4 мкл (например, полученный путем отвешивания приблизительно 10 мг порошка в 10-мл мерную колбу и разбавления до требуемого объема водой). Примерами детекторов являются УФ (ультрафиолетовый, УФ 220 нм) и MS (масс-спектрометрический).

ПРОМЫШЛЕННАЯ ПРИМЕНИМОСТЬ

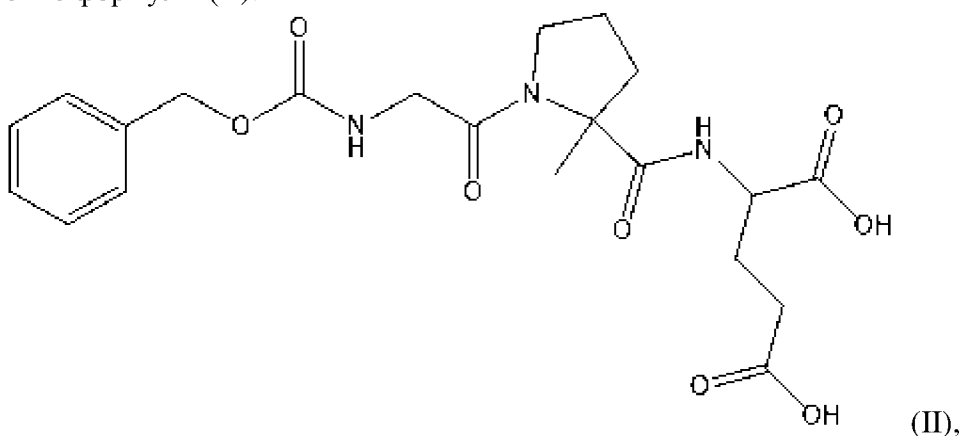
Настоящее изобретение является применимо в фармацевтической, медицинской и других областях здравоохранения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

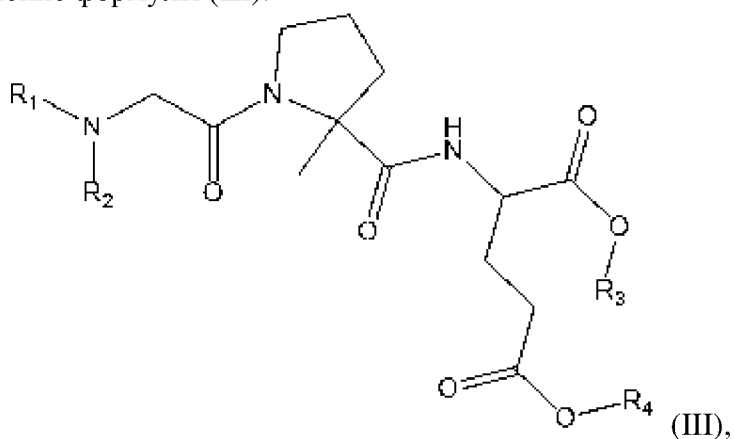
1. Композиция, содержащая соединение формулы (I)



или его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, и соединение формулы (II):

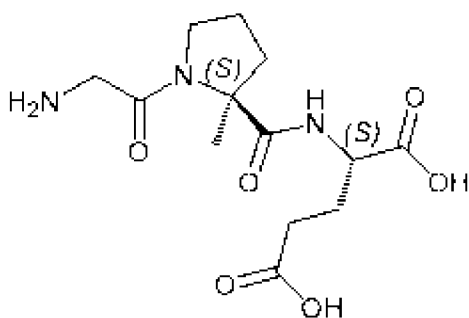


или его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, и/или соединение формулы (III):



или его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, где R₁, R₂, R₃ и R₄ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C₁₋₄ алкила, при условии, что по меньшей мере один из R₁, R₂, R₃ и R₄ представляет собой C₁₋₄ алкил.

2. Композиция по п.1, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ia)

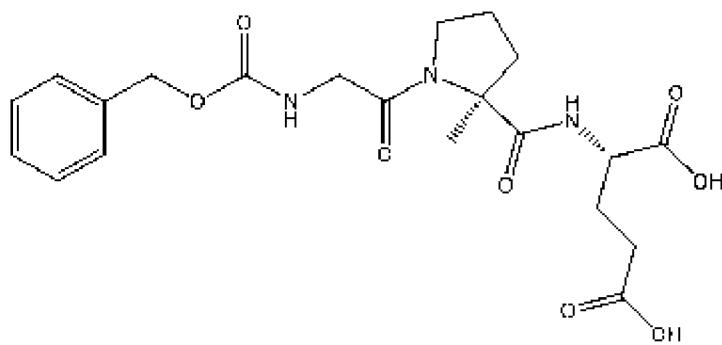


(Ia) (трофинетид),

или его гидрат или фармацевтически приемлемую соль.

3. Композиция по п.1 или 2, где соединение формулы (II) или его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемая соль отсутствует или присутствует в количестве от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $2 \pm 0,4$ масс.%; и соединение формулы (III) или его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемая соль отсутствует или присутствует в количестве от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $2 \pm 0,4$ масс.%, при условии, что по меньшей мере одно из соединений формулы (II) или (III) или их стереоизомеров, гидратов или фармацевтически приемлемых солей присутствует.

4. Композиция по любому из пп.1-3, где соединение формулы (II) или его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $0,3 \pm 0,06$ масс.%.
 5. Композиция по любому из пп.1-4, где соединение формулы (II) или его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $0,1 \pm 0,02$ масс.%.
 6. Композиция по п.1 или 2, где соединение формулы (II) или его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $2 \pm 0,4$ масс.%, или от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $1,5 \pm 0,3$ масс.%, или от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $1 \pm 0,2$ масс.%, или от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $0,7 \pm 0,14$ масс.%, или от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $0,5 \pm 0,1$ масс.%, или от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $0,3 \pm 0,06$ масс.%, или от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $0,2 \pm 0,04$ масс.%.
 7. Композиция по любому из пп.1-6, где соединение формулы (II) представляет собой соединение формулы (IIa):



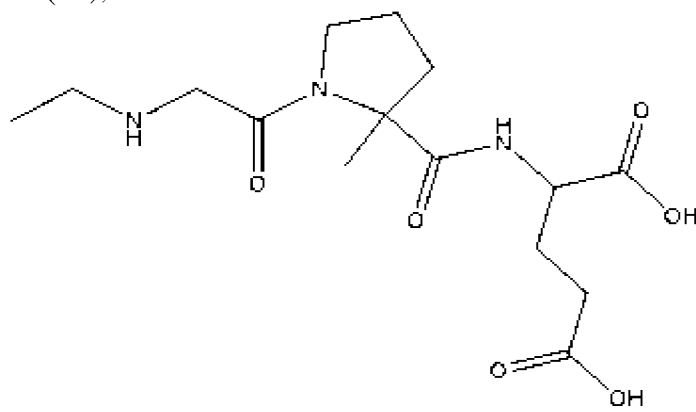
(IIa) (Z-Gly-MePro-Glu-OH),

или его гидрат или фармацевтически приемлемую соль.

8. Композиция по любому из пп.1-7, где соединение формулы (II) или его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемая соль отсутствует.

9. Композиция по любому из пп.1-8, где соединение формулы (III) или его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $2,0 \pm 0,4$ масс.%.

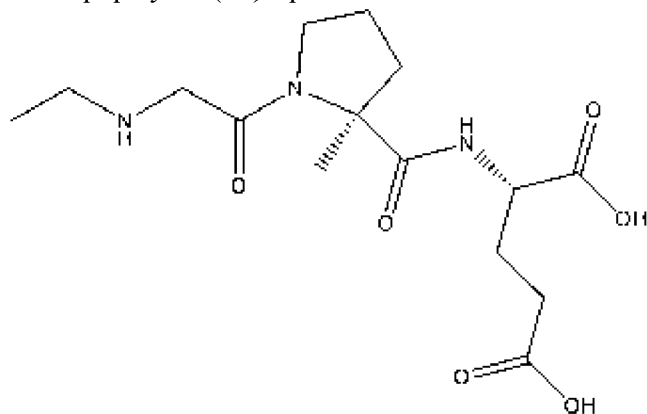
10. Композиция по любому из пп.1-9, где указанная композиция содержит соединение формулы (III), где соединение формулы (III) представляет собой соединение формулы (IX),



(IX),

или его гидрат или фармацевтически приемлемую соль.

11. Композиция по любому из пп.1-10, содержащая соединение формулы (III), где соединение формулы (III) представляет собой соединение формулы (IIIa):



(IIIa) (Et-Gly-MePro-Glu-OH),

или его гидрат или фармацевтически приемлемую соль.

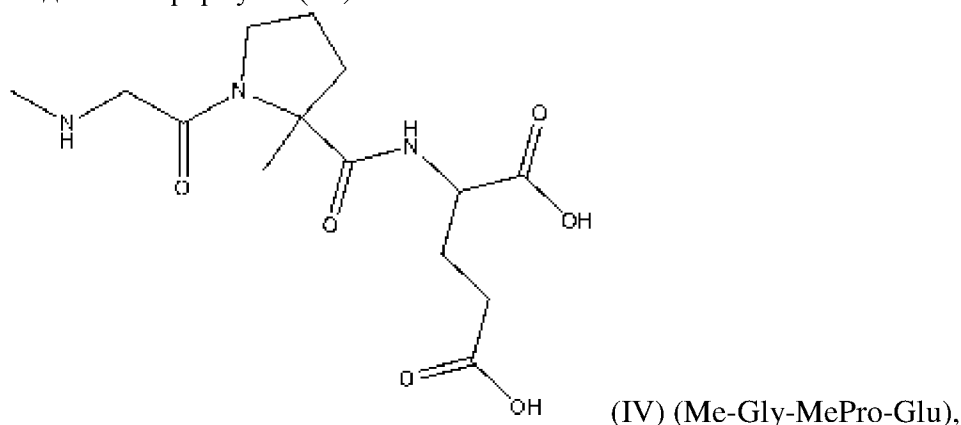
12. Композиция по п.11, где соединение формулы (IIIa) или его гидрат или

фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $2,0 \pm 0,4$ масс.%.

13. Композиция по пп.11-12, где соединение формулы (IIIa) или его гидрат или фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $2,0 \pm 0,4$ масс.%, или от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $1,5 \pm 0,3$ масс.%, или от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $1 \pm 0,2$ масс.%, или от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $0,7 \pm 0,14$ масс.%, или от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $0,5 \pm 0,1$ масс.%, или от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $0,3 \pm 0,06$ масс.%, или от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $0,2 \pm 0,04$ масс.%.

14. Композиция по любому из пп.1-13, содержащая от приблизительно 97 масс.% до приблизительно 100 масс.% соединения формулы (Ia), альтернативно от приблизительно 98 масс.% до приблизительно 100 масс.%, или от приблизительно 99 масс.% до приблизительно 100 масс.% в расчете по безводному веществу.

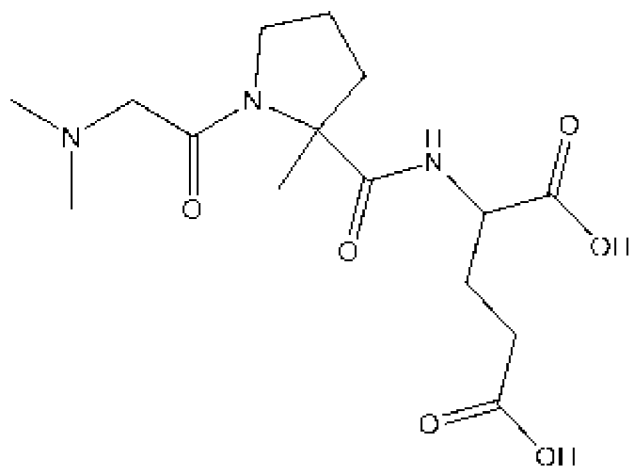
15. Композиция по любому из пп.1-9, где соединение формулы (III) представляет собой соединение формулы (IV):



или его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемую соль.

16. Композиция по п.15, где соединение формулы (IV) или его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $2 \pm 0,4$ масс.%, или от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $1,5 \pm 0,3$ масс.%, или от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $1 \pm 0,2$ масс.%, или от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $0,7 \pm 0,14$ масс.%, или от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $0,5 \pm 0,1$ масс.%, или от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $0,3 \pm 0,06$ масс.%, или от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $0,2 \pm 0,04$ масс.%.

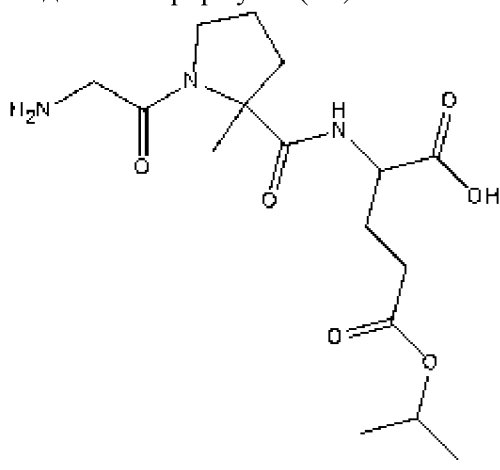
17. Композиция по любому из пп.1-9 и 15-16, где соединение формулы (III) представляет собой соединение формулы (V):



или его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемую соль.

18. Композиция по п.17, где соединение формулы (V) или его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве от приблизительно 0,001±0,0002 масс.% до приблизительно 2±0,4 масс.%, или от приблизительно 0,001±0,0002 масс.% до приблизительно 1,5±0,3 масс.%, или от приблизительно 0,001±0,0002 масс.% до приблизительно 1±0,2 масс.%, или от приблизительно 0,001±0,0002 масс.% до приблизительно 0,7±0,14 масс.%, или от приблизительно 0,001±0,0002 масс.% до приблизительно 0,5±0,1 масс.%, или от приблизительно 0,001±0,0002 масс.% до приблизительно 0,3±0,06 масс.%, или от приблизительно 0,001±0,0002 масс.% до приблизительно 0,2±0,04 масс.%.

19. Композиция по любому из пп.1-9, где соединение формулы (III) представляет собой соединение формулы (VI):

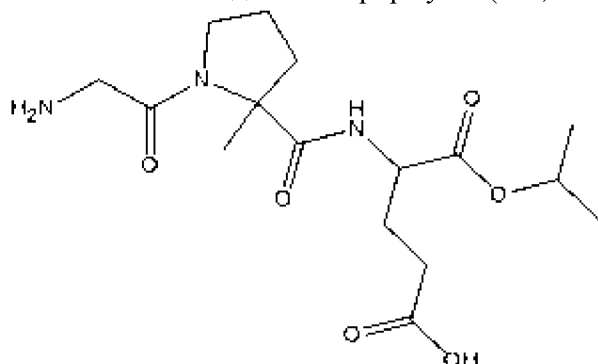


или его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемую соль.

20. Композиция по п.19, где соединение формулы (VI) или его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве от приблизительно 0,001±0,0002 масс.% до приблизительно 2±0,4 масс.%, или от приблизительно 0,001±0,0002 масс.% до приблизительно 1,5±0,3 масс.%, или от приблизительно 0,001±0,0002 масс.% до приблизительно 1±0,2 масс.%, или от приблизительно 0,001±0,0002 масс.% до приблизительно 0,7±0,14 масс.%, или от приблизительно 0,001±0,0002 масс.% до приблизительно 0,5±0,1 масс.%, или от

приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $0,3 \pm 0,06$ масс.%, или от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $0,2 \pm 0,04$ масс.%.

21. Композиция по любому из пп.1-9 или 19-20, где соединение формулы (III) представляет собой соединение формулы (VII):

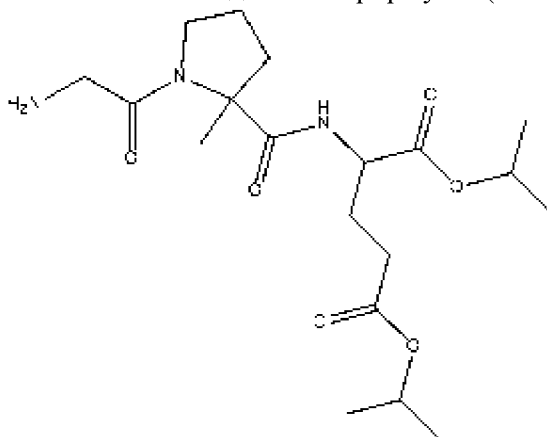


(VII) (Gly-MePro-Glu-OiPr),

или его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемую соль.

22. Композиция по п.21, где соединение формулы (VII) или его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $2 \pm 0,4$ масс.%, или от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $1,5 \pm 0,3$ масс.%, или от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $1 \pm 0,2$ масс.%, или от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $0,7 \pm 0,14$ масс.%, или от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $0,5 \pm 0,1$ масс.%, или от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $0,3 \pm 0,06$ масс.%, или от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $0,2 \pm 0,04$ масс.%.

23. Композиция по любому из пп.1-9 и 19-22, где соединение формулы (III) представляет собой соединение формулы (VIII):



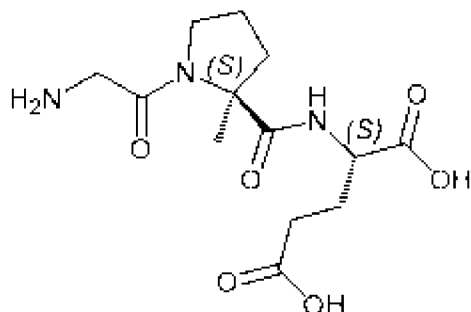
(VIII) (Gly-MePro-Glu-(OiPr)₂),

или его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемую соль.

24. Композиция по п.23, где соединение формулы (VIII) или его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $2 \pm 0,4$ масс.%, или от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $1,5 \pm 0,3$ масс.%, или от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $1 \pm 0,2$ масс.%, или от

приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $0,7 \pm 0,14$ масс.%, или от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $0,5 \pm 0,1$ масс.%, или от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $0,3 \pm 0,06$ масс.%, или от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $0,2 \pm 0,04$ масс.%.

25. Композиция, содержащая соединение формулы (Ia),



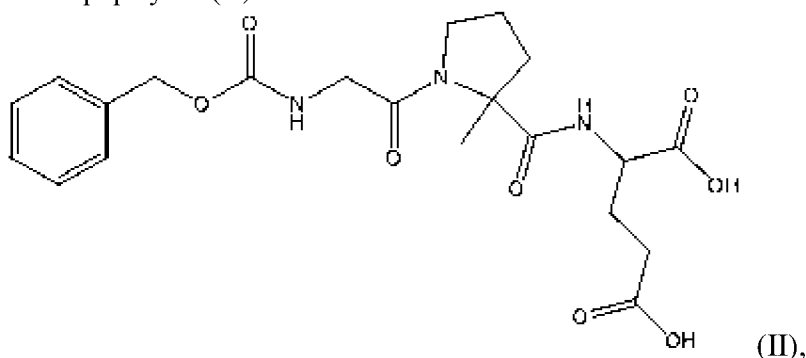
(Ia) (трофинетид),

причем указанная композиция получена путем:

- a) реакции сочетания между H-MePro-OH и Z-Gly-OH в присутствии активирующего реагента, силилирующего агента и растворителя, или
- b) реакции сочетания между Z-Gly-OH и Suc-OH, а затем реакции сочетания между полученным Z-Gly-OSu и H-MePro-OH в отсутствие или в присутствии активирующего реагента, растворителя, и в отсутствие или в присутствии силилирующего агента;
- c) реакции сочетания между полученным Z-Gly-MePro-OH и H-Glu-OH в присутствии активирующего реагента, силилирующего агента и растворителя;
- d) получения Z-Gly-MePro-Glu-OH; и
- e) удаления защитной группы из Z-Gly-MePro-Glu-OH с получением композиции, содержащей соединение формулы (Ia).

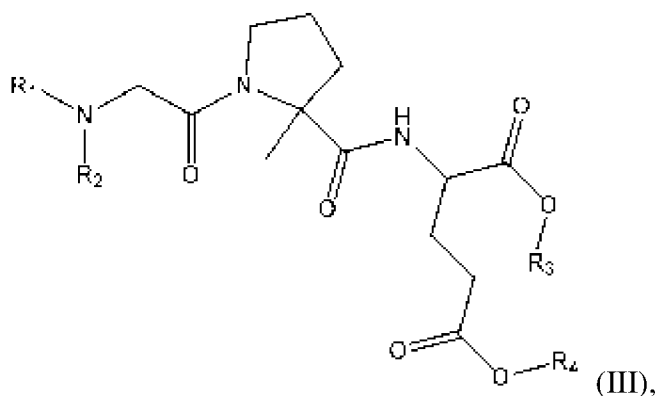
26. Композиция по п.25, где полученная композиция растворена или суспендирована в растворителе.

27. Композиция по п.25 или 26, где указанная композиция дополнительно содержит соединение формулы (II):



(II),

или его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемую соль; и необязательно содержит соединение формулы (III):



или его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, где R_1 , R_2 , R_3 и R_4 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила при условии, что по меньшей мере один из R_1 , R_2 , R_3 и R_4 представляет собой C_{1-4} алкил.

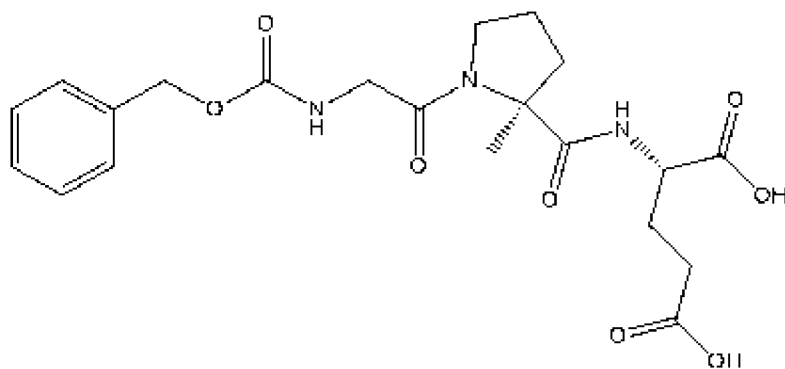
28. Композиция по п.26 или 27, где соединение формулы (II) или его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемая соль отсутствует или присутствует в количестве от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $2 \pm 0,4$ масс.%; и соединение формулы (III) или его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемая соль отсутствует или присутствует в количестве от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $2 \pm 0,4$ масс.% при условии, что по меньшей мере одно из соединений формулы (II) или (III) или их стереоизомеров, гидратов или фармацевтически приемлемых солей присутствует.

29. Композиция по любому из пп.26-28, где соединение формулы (II) или его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $0,3 \pm 0,06$ масс.%.

30. Композиция по любому из пп.26-29, где соединение формулы (II) или его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $0,1 \pm 0,02$ масс.%.

31. Композиция по п.26 или 27, где соединение формулы (II) или его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $2 \pm 0,4$ масс.%, или от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $1,5 \pm 0,3$ масс.%, или от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $1 \pm 0,2$ масс.%, или от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $0,7 \pm 0,14$ масс.%, или от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $0,5 \pm 0,1$ масс.%, или от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $0,3 \pm 0,06$ масс.%, или от приблизительно $0,001 \pm 0,0002$ масс.% до приблизительно $0,2 \pm 0,04$ масс.%.

32. Композиция по любому из пп.26-31, где соединение формулы (II) представляет собой соединение формулы (IIa):



(IIa) (Z-Gly-MePro-Glu-

ОН),

или его гидрат или фармацевтически приемлемую соль.

33. Композиция по любому из пп.26-32, где соединение формулы (II) или его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемая соль отсутствует.

34. Композиция по любому из пп.26-33, где соединение формулы (III) или его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве от приблизительно 0,001±0,0002 масс.% до приблизительно 2,0±0,4 масс.%.

35. Композиция по любому из пп.25-34, где указанный силилирующий агент не содержит цианогруппу.

36. Композиция по п.35, где указанный силилирующий агент выбран из группы, состоящей из N,O-бис(триметилсилил)ацетамида, N,O-бис(триметилсилил)трифторацетамида, гексаметилдисилазана, N-метил-N-(триметилсилил)ацетамида, N.-метил-N-(триметилсилил)трифторацетамида, N-(триметилсилил)ацетамида, N-(триметилсилил)диэтиламина, N-(триметилсилил)диметиламина, 1-(триметилсилил)имидазола и 3-(триметилсилил)2-оксазолидона.

37. Композиция по любому из пп.25-36, где указанный растворитель на стадии а) представляет собой полярный органический растворитель или полярный апротонный органический растворитель.

38. Композиция по любому из пп.25-37, где указанный растворитель на стадии b) представляет собой полярный органический растворитель или полярный апротонный органический растворитель.

39. Композиция по любому из пп.25-38, где указанный растворитель на стадии с) представляет собой полярный органический растворитель или полярный апротонный органический растворитель.

40. Композиция по любому из пп.25-39, где растворитель выбран из группы, состоящей из алкилацетатов, хлорированных углеводов, алкилцианидов и растворителей амидного типа или их смесей.

41. Композиция по любому из пп.25-40, где указанный активирующий реагент выбран из группы, состоящей из карбодиимидов, ацилгалогенидов, солей фосфония, солей урония и солей гуанидиния.

42. Композиция по любому из пп.25-41, где удаления защитной группы достигают

путем гидрогенизации.

43. Композиция по п.42, где гидрогенизацию проводят в присутствии катализатора Pd/C.

44. Композиция по п.42, где гидрогенизацию проводят в присутствии катализатора Pd/Si.

45. Композиция по любому из пп.42-44, где гидрогенизацию проводят при температуре от приблизительно 10-40°C, или при температуре приблизительно 20-30°C, или при температуре приблизительно 25°C.

46. Композиция по любому из пп.42-45, где гидрогенизацию проводят под давлением от приблизительно 0 до приблизительно 6 бар.

47. Композиция по любому из пп.42-46, где гидрогенизацию проводят с использованием по меньшей мере одного растворителя, выбранного из группы, состоящей из воды, этилацетата, изопропилацетата, метанола, этанола, изопропанола или их смесей.

48. Способ получения композиции, содержащей трофинетид, включающий стадии:

a) реакции сочетания между H-MePro-OH и Z-Gly-OH в присутствии активирующего реагента, силилирующего агента и растворителя, или

b) реакции сочетания между Z-Gly-OH и Suc-OH, а затем реакции сочетания между полученным Z-Gly-OSu и H-MePro-OH в отсутствие или в присутствии активирующего реагента, растворителя, и в отсутствие или в присутствии силилирующего агента;

c) реакции сочетания между полученным Z-Gly-MePro-OH и H-Glu-OH в присутствии активирующего реагента, силилирующего агента и растворителя;

d) получения Z-Gly-MePro-Glu-OH; и

e) удаления защитной группы из Z-Gly-MePro-Glu-OH, тем самым получая трофинетид, где трофинетид растворен или суспендирован в растворителе.

49. Способ по п.48, где указанный силилирующий агент не содержит цианогруппу.

50. Способ по п.48 или 49, где указанный силилирующий агент выбран из группы, состоящей из N,O-бис(триметилсилил)ацетамида, N,O-бис(триметилсилил)трифторацетамида, гексаметилдисилазана, N-метил-N-(триметилсилил)ацетамида (ТМА), N-метил-N-(триметилсилил)трифторацетамида, N-(триметилсилил)ацетамида, N-(триметилсилил)диэтиламина, N-(триметилсилил)диметиламина, 1-(триметилсилил)имидазола и 3-(триметилсилил)2-оксазолидона.

51. Способ по любому из пп.48-50, где указанный растворитель на стадии a) представляет собой полярный органический растворитель или полярный апротонный органический растворитель.

52. Способ по любому из пп.48-51, где указанный растворитель на стадии b) представляет собой полярный органический растворитель или полярный апротонный органический растворитель.

53. Способ по любому из пп.48-52, где указанный растворитель на стадии c) представляет собой полярный органический растворитель или полярный апротонный органический растворитель.

органический растворитель.

54. Способ по любому из пп.48-53, где растворитель выбран из группы, состоящей из алкилацетатов, хлорированных углеводородов, алкилцианидов и растворителей амидного типа, или их смесей.

55. Способ по любому из пп.48-54, где указанный активирующий реагент выбран из группы, состоящей из карбодиимидов, ацилгалогенидов, солей фосфония, солей урония и солей гуанидиния.

56. Способ по любому из пп.48-55, где удаления защитной группы достигают путем гидрогенизации.

57. Способ по п.56, где гидрогенизацию проводят в присутствии катализатора Pd/C.

58. Способ по п.56, где гидрогенизацию проводят в присутствии катализатора Pd/Si.

59. Способ по любому из пп.56-58, где гидрогенизацию проводят при температуре приблизительно 10-40°C, или при температуре приблизительно 20-30°C, или при температуре приблизительно 25°C.

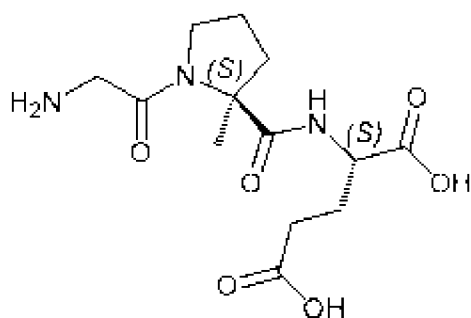
60. Способ по любому из пп.56-59, где гидрогенизацию проводят под давлением от приблизительно 0 до приблизительно 6 бар.

61. Способ по любому из пп.56-60, где гидрогенизацию проводят по меньшей мере в одном растворителе, выбранном из группы, состоящей из воды, этилацетата, изопропилацетата, метанола, этанола, изопропанола или их смесей.

62. Продукт, содержащий композицию по любому из пп.1-47.

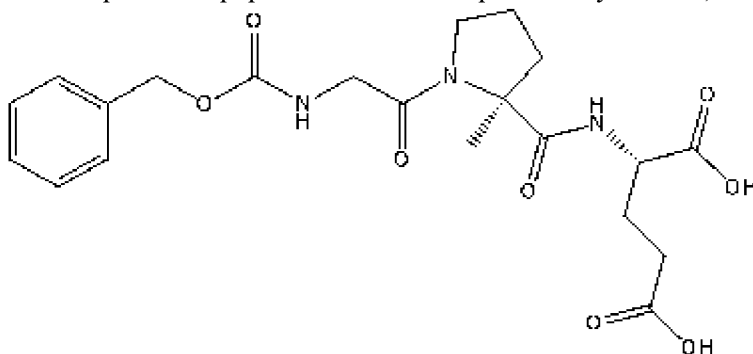
63. Продукт по п.62, где продукт представляет собой набор.

64. Набор, содержащий дозированную форму, содержащую соединение формулы (Ia),



(Ia) (трофинетид),

его гидрат или фармацевтически приемлемую соль, и соединение формулы (IIa),



(IIa) (Z-Gly-MePro-Glu-OH),

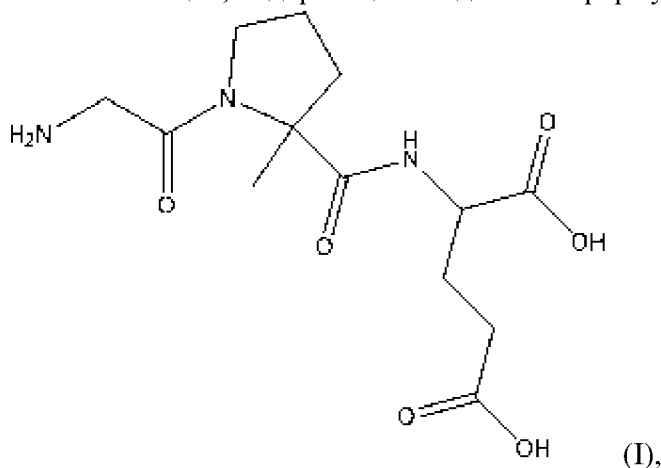
или его гидрат или фармацевтически приемлемую соль, и инструкции по введению индивидууму, нуждающемуся в этом.

65. Набор по п.64, дополнительно содержащий одно или несколько соединений, выбранных из группы, состоящей из соединений формулы (III), формулы (IIIa), формулы (IV), формулы (V), формулы (VI), формулы (VII), формулы (VIII) и формулы (IX).

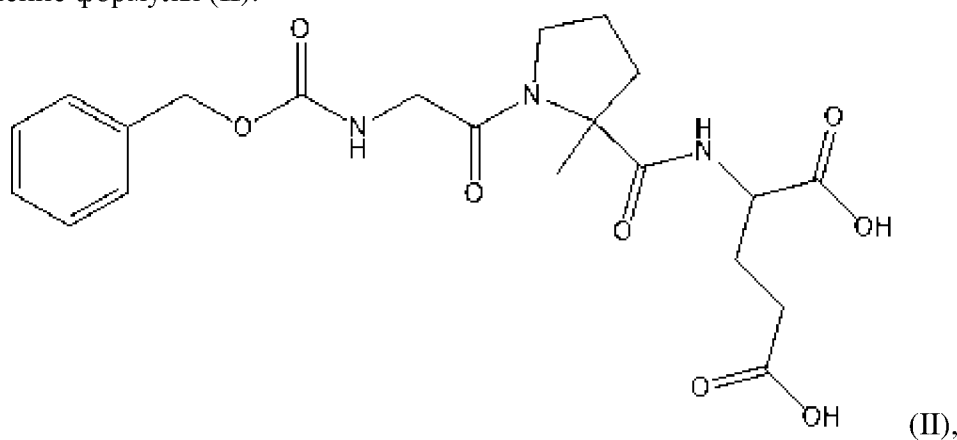
66. Композиция по любому из пп.1-47, содержащая по меньшей мере 90 масс.%, как например, по меньшей мере 91 масс.%, 92 масс.%, 93 масс.%, 94 масс.%, 95 масс.%, 96 масс.%, и 97 масс.% соединения формулы (I) или его стереоизомера, гидрата или фармацевтически приемлемой соли в расчете по безводному веществу.

67. Композиция по любому из пп.2-47, содержащая по меньшей мере 90 масс.%, как например, по меньшей мере 91 масс.%, 92 масс.%, 93 масс.%, 94 масс.%, 95 масс.%, 96 масс.% и 97 масс.% соединения формулы (Ia) или его гидрата или фармацевтически приемлемой соли в расчете по безводному веществу.

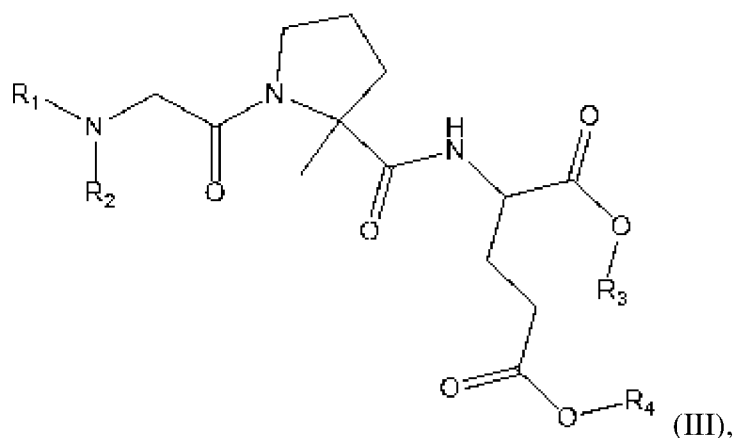
68. Композиция, содержащая соединение формулы (I)



или его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, и соединение формулы (II):

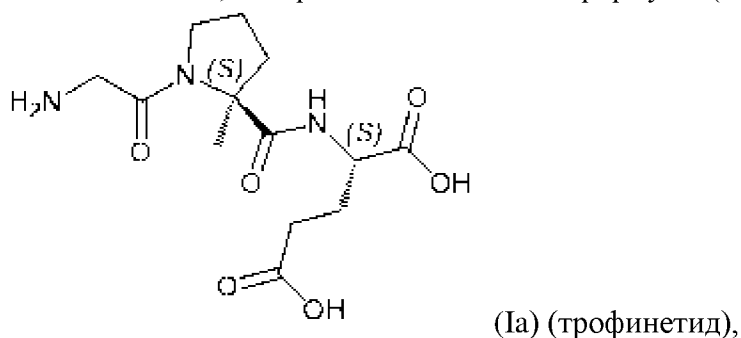


или его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, и/или соединение формулы (III):



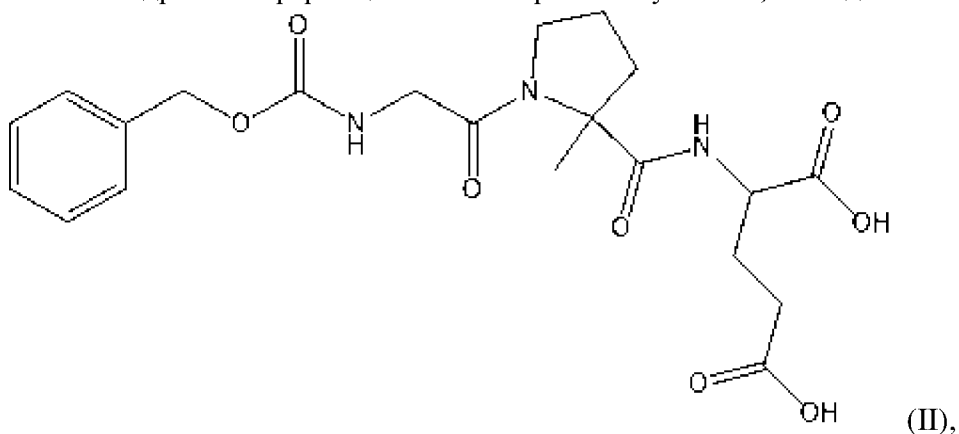
или его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, где R_1 , R_2 , R_3 и R_4 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила, при условии, что по меньшей мере один из R_1 , R_2 , R_3 и R_4 представляет собой C_{1-4} алкил, и где композиция содержит по меньшей мере 90 масс.%, как например, 91 масс.%, 92 масс.%, 93 масс.%, 94 масс.%, 95 масс.%, 96 масс.% или 97 масс.% соединения формулы (I) в расчете по безводному веществу.

69. Композиция, содержащая соединение формулы (Ia)



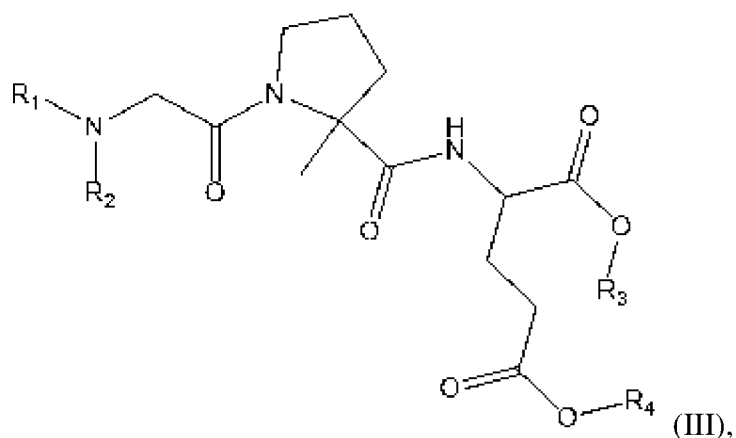
(Ia) (трофинетид),

или его гидрат или фармацевтически приемлемую соль, и соединение формулы (II):



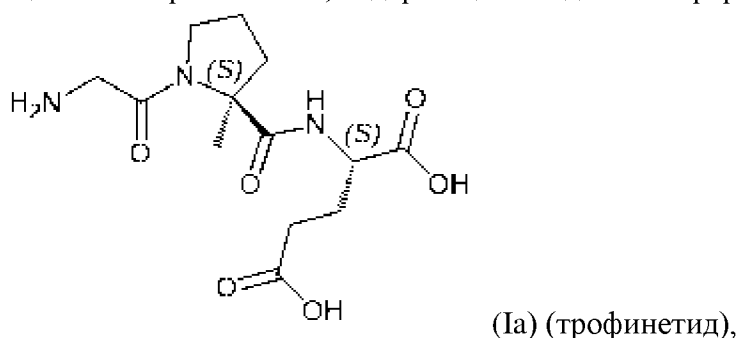
(II),

или его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, и/или соединение формулы (III):

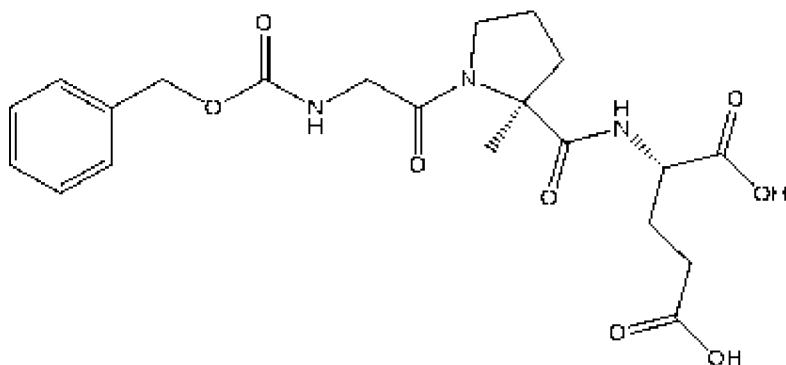


или его стереоизомер, гидрат или фармацевтически приемлемую соль, где R_1 , R_2 , R_3 и R_4 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила, при условии, что по меньшей мере один из R_1 , R_2 , R_3 и R_4 представляет собой C_{1-4} алкил, и где композиция содержит по меньшей мере 90 масс.%, как например, 91 масс.%, 92 масс.%, 93 масс.%, 94 масс.%, 95 масс.%, 96 масс.% или 97 масс.% соединения формулы (Ia) в расчете по безводному веществу.

70. Продукт, включающий набор, содержащий дозированную форму с инструкциями по применению, содержащий соединение формулы (Ia)



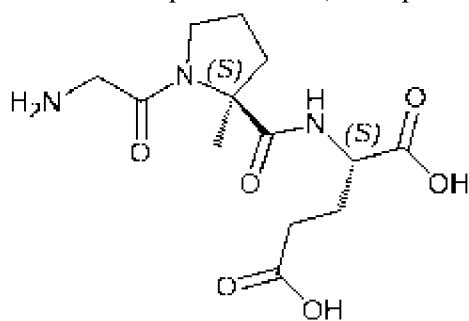
или его гидрат или фармацевтически приемлемую соль, и соединение формулы (IIa)



(IIa) (Z-Gly-MePro-Glu-OH),

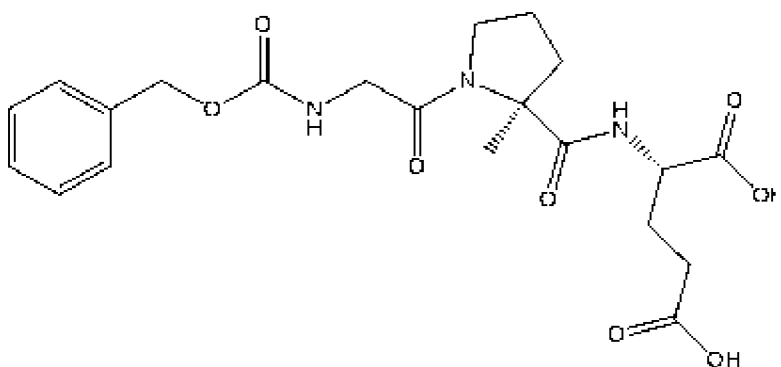
или его гидрат или фармацевтически приемлемую соль, где продукт содержит от 95 масс.% до 105 масс.%, как например, 96 масс.%, 97 масс.%, 98 масс.%, 99 масс.%, 100 масс.%, 101 масс.%, 102 масс.%, 103 масс.% или 104 масс.% от заданного количества соединения формулы (Ia) в продукте.

71. Продукт, включающий набор, содержащий дозированную форму с инструкциями по применению, содержащий соединение формулы (Ia)



(Ia) (трофинетид),

или его гидрат или фармацевтически приемлемую соль, и соединение формулы (IIa)



(IIa) (Z-Gly-MePro-Glu-OH),

или гидрат или фармацевтически приемлемую соль и дополнительно содержащий одно или несколько соединений, выбранных из группы, состоящей из соединений формулы (III), формулы (IIIa), формулы (IV), формулы (V), формулы (VI), формулы (VII), формулы (VIII) и формулы (IX), где композиция содержит от 95 масс.% до 105 масс.%, как например, 96 масс.%, 97 масс.%, 98 масс.%, 99 масс.%, 100 масс.%, 101 масс.%, 102 масс.%, 103 масс.% или 104 масс.% от заданного количества соединения формулы (Ia) в продукте.