

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202291031 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.07.27

(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)
C07F 5/02 (2006.01)
C07F 5/05 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.11.13

(54) УЛУЧШЕННЫЙ СИНТЕЗ СОЕДИНЕНИЯ, ПРЕДСТАВЛЯЮЩЕГО СОБОЙ
ИНГИБИТОР KRAS G12C

(31) 62/935,502

(32) 2019.11.14

(33) US

(86) PCT/US2020/060421

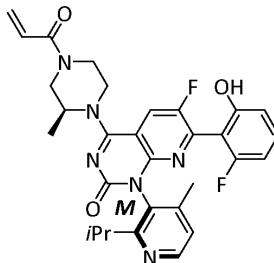
(87) WO 2021/097212 2021.05.20

(71) Заявитель:
АМГЕН ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Парсонс Эндрю Т., Бивер Мэттью (US)

(74) Представитель:
Джермакян Р.В., Угрюмов В.М.,
Прищепный С.В., Гизатуллина Е.М.,
Строкова О.В., Костюшенкова М.Ю.,
Гизатуллин Ш.Ф. (RU)

(57) Изобретение относится к улучшенному, эффективному, масштабируемому способу получения промежуточных соединений, таких как 2,2',2''-(1,3,5,2,4,6-триоксатриборинан-2,4,6-триил)трис-(3-фторфенол), подходящих для синтеза соединений, таких как соединение 9, для лечения видов рака с мутацией G12C в KRAS.



A1

202291031

202291031

A1

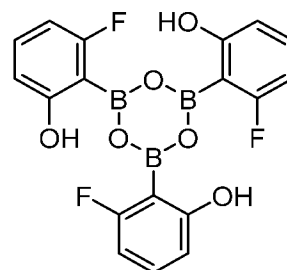
УЛУЧШЕННЫЙ СИНТЕЗ СОЕДИНЕНИЯ, ПРЕДСТАВЛЯЮЩЕГО СОБОЙ ИНГИБИТОР KRAS G12C

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Данная заявка испрашивает приоритет согласно предварительной заявке на патент США № 62/935502, поданной 14 ноября 2019 года, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] Настоящее изобретение относится к улучшенному, эффективному, масштабируемому способу получения промежуточных соединений, таких как



соединение формулы 6A, характеризующееся структурой , применимых для синтеза соединений для лечения видов рака с мутацией G12C в KRAS.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

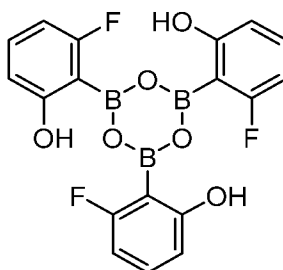
[0003] Мутации гена KRAS распространены при раке поджелудочной железы, аденокарциноме легкого, колоректальном раке, раке желчного пузыря, раке щитовидной железы и раке желчных протоков. Мутации KRAS также наблюдаются у приблизительно 25% пациентов с NSCLC, и некоторые исследования указывают на то, что мутации KRAS являются негативным прогностическим фактором у пациентов с NSCLC. Недавно было обнаружено, что мутации гомолога вирусного онкогена V-Ki-gas2 саркомы крыс Кирстен (KRAS) придают устойчивость к видам терапии, целенаправленно воздействующим на рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), при колоректальном раке; соответственно, мутационный статус KRAS может предоставлять важную информацию перед назначением терапии с использованием TKI. В совокупности в медицине существует необходимость в новых способах лечения пациентов с раком поджелудочной железы, аденокарциномой легкого или колоректальным раком, особенно для тех, у кого были диагностированы такие виды

рака, характеризующиеся мутацией KRAS, и в том числе для тех, у кого наблюдалось прогрессирование после химиотерапии.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0004] Настоящее изобретение относится к улучшенному получению соединения,

5 характеризующегося следующей химической структурой:



ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Определения

Аббревиатуры. Следующие аббревиатуры могут применяться в данном документе

ACN	Ацетонитрил
AcOH	Уксусная кислота
водн или водн.	Водный
BOC или Boc	трет-Бутилоксикарбонил
BuOH	н-Бутанол
BuOAc	Ацетат бутанола
cptme	Циклопентилметилловый эфир
CHCl ₃	Трихлорметан
DCE	1,2-Дихлорэтан
DABCO	1,4-Диазабицикло[2.2.2]октан
DCM	Дихлорметан
DMA	N,N-Диметилацетамид
DMAP	4-Диметиламинопиридин
DME	1,2-Диметоксиэтан
DMF	N,N-Диметилформамид
DMSO	Диметилсульфоксид
Dppf, DPPF или dppf	1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен

ЭКВ или экв. или эквив.	Эквивалент
ESI или ES	Ионизация электрораспылением
Et	Этил
Et ₂ O	Диэтиловый эфир
EtOAc	Этилацетат
EtOH	Этанол
г	Граммы
ч.	Час
H ₂ O	Вода
HPLC	Жидкостная хроматография при высоком давлении
iPr	Изопропил
IPA	Изопропиловый спирт
IPAc	Изопропилацетат
iPr ₂ NEt или DIPEA	N-Этилдиизопропиламин (основание Хунига)
KHMDS	Гексаметилдисилазид калия
KOAc	Ацетат калия
LDA	Диизопропиламид лития
Реагент Лоуссона	2,4-бис(4-метоксифенил)-2,4-дитиоксо-1,3,2,4-дитиадифосфетан, 2,4-бис-(4-метоксифенил)-1,3-дитиа-2,4-дифосфетан-2,4-дисульфид
LC MS, LCMS, LC-MS или LC/MS	Масс-спектрометрия с жидкостной хроматографией
LG	Уходящая группа (например, галоген, мезилат, трифлат)
LHMDS или LiHMDS	Гексаметилдисилазид лития
масса/заряд	Масса, деленная на заряд
Me	Метил
MeCN	Ацетонитрил
MeOH	Метанол
Met	Металлические частицы, предназначенные для реакций кросс-сочетания (например, mgx, znx, snr ₃ , sir ₃ , B(OR) ₂)
2-MeTHF	2-Метилтетрагидрофуран
мг	Миллиграммы
мин.	Минуты
MIBK	4-Метил-2-пентанон
мл	Миллилитры

MS	Масс-спектры
MTBE	Метил-трет-бутиловый эфир
n-BuLi	н-Бутиллитий
NaHMDS	Гексаметилдисилазид натрия
NBS	N-Бромсукцинимид
NCS	N-Хлорсукцинимид
ЯМР	Ядерный магнитный резонанс
Pd ₂ (dba) ₃	Трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0)
Pd(dppf)Cl ₂ ·DCM	[1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном
Pd(PPh ₃) ₄	Тетракис(трифенилфосфин)палладий(0)
Ph	Фенил
PR или PG или защ. группа	Защитная группа
rbf	Круглодонная колба
RP-HPLC	Жидкостная хроматография при высоком давлении с обращенной фазой
RT или к. т.	Комнатная температура
нас. или насыщ.	Насыщенный
SFC	Сверхкритическая флюидная хроматография
SPhos Pd G3 или SPhos G3	(2-Дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил) [2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) метансульфонат
TBAF	Тетра- <i>n</i> -бутиламмония фторид
TBTU	<i>N,N,N',N'</i> -Тетраметил- <i>O</i> -(бензотриазол-1-ил)урония тетрафторборат
<i>t</i> -BuOH	<i>трет</i> -Бутанол
TEA или Et ₃ N	Триметиламин
TFA	Трифторуксусная кислота
THF	Тетрагидрофуран
УФ	Ультрафиолет
XRPD	Рентгеновская порошковая дифрактометрия

[0005] Применение форм единственного числа, множественного числа и аналогичных ссылок в контексте описания настоящего изобретения (особенно в контексте формулы изобретения) должно толковаться как охватывающее как формы единственного числа, так и формы множественного числа, если не указано иное.

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

[0006] Применяемый в данном документе термин "алкил" относится к C₁-C₈углеводородным группам с прямой и разветвленной цепью, включая без ограничения метил, этил, н-пропил, изо-пропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил,
15 н-пентил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, 2,2-диметилпропил, н-гексил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 2,2-диметилбутил, 2,3-диметилбутил, 3,3-диметилбутил и 2-этилбутил. Термин C_{m-n} означает, что алкильная группа содержит от "m" до "n" атомов углерода. Термин "алкилен" относится к алкильной группе, имеющей заместитель. Алкильная (например, метил) или алкиленовая
20 (например, -CH₂-) группа может быть замещена одним или несколькими и, как правило, одним - тремя заместителями, независимо выбранными, например, из галогена, трифторметила, трифторметокси, гидроксид, алкокси, нитро, циано, алкиламино, C₁-алкила, C₂-алкенила, C₂-алкинила, -NC, amino, -CO₂H, -CO₂C₁-C₈алкила, -OCOC₁-C₈алкила, C₃-C₁₀циклоалкила, C₃-C₁₀гетероциклоалкила, C₅-C₁₀арила и C₅-C₁₀гетероарила. Термин "галогеналкил", в частности, относится к
25 алкильной группе, где по меньшей мере один, например один - шесть, или все атомы водорода в алкильной группе замещены атомами галогена.

[0007] Термины "алкенил" и "алкинил" указывают на алкильную группу, которая дополнительно содержит соответственно двойную связь или тройную связь.

30 **[0008]** Применяемый в данном документе термин "галоген" относится к фтору, хлору, бром и йоду. Термин "алкокси" определен как -OR, где R представляет собой алкил.

[0009] Применяемый в данном документе термин "амино" или "амин"

взаимозаменяемо относится к $-NR_2$ -группе, где каждый R представляет собой, например, H или заместитель. В некоторых вариантах осуществления аминогруппа дополнительно замещена с образованием иона аммония, например, NR_3^+ . Аммонийные фрагменты, в частности, включены в определение "амино" или "амин". Заместители могут представлять собой, например, алкил, алкокси, циклоалкил, гетероциклоалкил, амид или карбоксилат. R-группа может быть дополнительно замещена, например, одной или несколькими, например, одной - четырьмя группами, выбранными из галогена, циано, алкенила, алкинила, алкила, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, мочевины, карбонила, карбоксилата, амина и амида. "Амидная" или "амидо-" группа взаимозаменяемо относится к группе, аналогичной аминной или аминогруппе, но дополнительно содержащей C(O), например $-C(O)NR_2$.

[0010] Применяемый в данном документе термин "арил" относится к C_6 -

14 моноциклической или полициклической ароматической группе, предпочтительно C_6 -

10 моноциклической или бициклической ароматической группе или к C_{10} -

14 полициклической ароматической группе. Примеры арильных групп включают без ограничения фенил, нафтил, флуоренил, азуленил, антрил, фенантрил, пиренил, бифенил и терфенил. Арил также относится к C_{10-14} бициклическим и трициклическим углеродным кольцам, где одно кольцо является ароматическим, а другие являются

насыщенными, частично ненасыщенными или ароматическими, например, дигидронафтил, инденил, инданил или тетрагидронафтил (тетралинил). Если не указано иное, арильная группа может быть незамещенной или может быть замещена одной или несколькими и, в частности, одной - четырьмя группами, независимо выбранными, например, из галогена, C_1 -алкила, C_2 -алкенила, C_2 -алкинила, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NO_2$, $-CN$, $-NC$, $-OH$, алкокси, амино, $-CO_2H$, $-CO_2C_1-C_8$ алкила, $-OCOC_1-C_8$ алкила, C_3-C_{10} циклоалкила, C_3-C_{10} гетероциклоалкила, C_5-C_{10} арила и C_5-C_{10} гетероарила.

[0011] Применяемый в данном документе термин "циклоалкил" относится к

моноциклическому или полициклическому неароматическому карбоциклическому кольцу, где полициклическое кольцо может быть конденсированным, соединенным

мостиковой связью кольцом или спирокольцом. Карбоциклическое кольцо может содержать от 3 до 10 углеродных атомов кольца. Предусмотренные карбоциклические

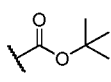
кольца включают без ограничения циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил и циклононил.

[0012] Применяемый в данном документе термин "гетероциклоалкил" означает моноциклическую или полициклическую (например, бициклическую), насыщенную или частично ненасыщенную кольцевую систему, содержащую 3 или более (например, от 3 до 12, от 4 до 10, от 4 до 8 или от 5 до 7) атомов в общей сложности, из которых один - пять (например, 1, 2, 3, 4 или 5) атомов независимо выбраны из азота, кислорода и серы. Неограничивающие примеры гетероциклоалкильных групп включают азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, дигидропирролил, морфолинил, тиоморфолинил, дигидропиридинил, оксациклогептил, диоксациклогептил, тиациклогептил и диазациклогептил.

[0013] Если не указано иное, циклоалкильная или гетероциклоалкильная группа может быть незамещенной или может быть замещена одной или несколькими и, в частности, одной - четырьмя группами. Некоторые предусмотренные заместители включают галоген, C₁-алкил, C₂-алкенил, C₂-алкинил, -OCF₃, -NO₂, -CN, -NC, -OH, алкокси, amino, -CO₂H, -CO₂C₁-C₈алкил, -OCOC₁-C₈алкил, C₃-C₁₀циклоалкил, C₃-C₁₀гетероциклоалкил, C₅-C₁₀арил и C₅-C₁₀гетероарил.

[0014] Применяемый в данном документе термин "гетероарил" относится к моноциклической или полициклической кольцевой системе (например, бициклической), содержащей от одного до трех ароматических колец и содержащей от одного до четырех (например, 1, 2, 3 или 4) гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы в ароматическом кольце. В некоторых вариантах осуществления гетероарильная группа содержит от 5 до 20, от 5 до 15, от 5 до 10 или от 5 до 7 атомов кольца. Гетероарил также относится к C₁₀₋₁₄бициклическим и трициклическим кольцам, где одно кольцо является ароматическим, а другие являются насыщенными, частично ненасыщенными или ароматическими. Примеры гетероарильных групп включают без ограничения фуранил, имидазолил, изотиазолил, изоксазолил, оксадиазолил, оксазолил, пиразинил, пиразолил, пиридазинил, пиридил, пиримидинил, пирролил, тиадиазолил, тиазолил, тиенил, тетразолил, триазинил, триазолил, бензофуранил, бензимидазолил, бензоизоксазолил, бензопиранил, бензотиадиазолил, бензотиазолил, бензотиенил, бензотиофенил, бензотриазолил, бензоксазолил, фуропиридил, имидазопиридинил, имидазотиазолил, индолизинил, индолил, индазолил, изобензофуранил, изобензотиенил, изоиндолил, изохинолинил,

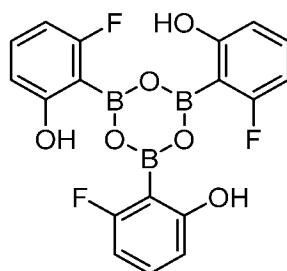
изотиазолил, нафтиридирил, оксазолопиридинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, пиридопиридил, пирролопиридил, хинолинил, хиноксалинил, хиназолинил, тиадiazолопиримидил и тиенопиридил. Если не указано иное, гетероарильная группа может быть незамещенной или может быть замещена одним или несколькими и, в частности, одним - четырьмя или одним или двумя заместителями. Предусмотренные заместители включают галоген, C₁-8алкил, C₂-8алкенил, C₂-8алкинил, -OCF₃, -NO₂, -CN, -NC, -OH, алкокси, amino, -CO₂H, -CO₂C₁-C₈алкил, -OCOC₁-C₈алкил, C₃-C₁₀циклоалкил, C₃-C₁₀гетероциклоалкил, C₅-C₁₀арил и C₅-C₁₀гетероарил.

[0015] Применяемый в данном документе термин Вос относится к структуре 

ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

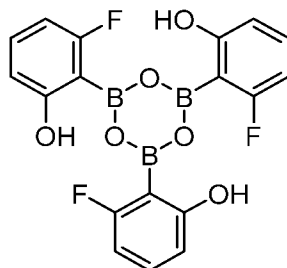
Вариант осуществления 1

[0016] В одном варианте осуществления настоящего изобретения настоящее изобретение предусматривает соединение формулы 6A,



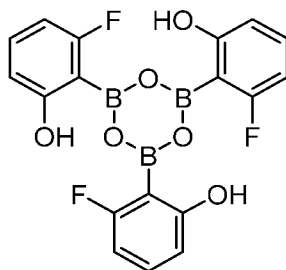
Вариант осуществления 2

[0017] В другом варианте осуществления настоящего изобретения настоящее изобретение предусматривает композицию, причем композиция содержит соединение формулы 6A,

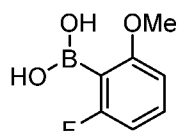


Вариант осуществления 3

[0018] В другом варианте осуществления настоящего изобретения настоящее изобретение предусматривает способ получения соединения формулы 6A,



5 где способ включает осуществление реакции смеси, содержащей соединение,



имеющее структуру , с кислотой с по меньшей мере одним растворителем.

Вариант осуществления 4

[0019] В другом варианте осуществления настоящего изобретения настоящее изобретение предусматривает способ по варианту осуществления 3, где кислота представляет собой BBr_3 .

Вариант осуществления 5

[0020] В другом варианте осуществления настоящего изобретения настоящее изобретение предусматривает способ по варианту осуществления 3, где по меньшей мере один растворитель представляет собой дихлорметан.

Вариант осуществления 6

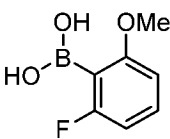
[0021] В другом варианте осуществления настоящего изобретения настоящее изобретение предусматривает способ по варианту осуществления 3, где по меньшей мере один растворитель представляет собой гептан.

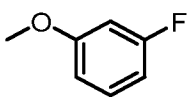
20 **Вариант осуществления 7**

[0022] В другом варианте осуществления настоящего изобретения настоящее изобретение предусматривает способ по варианту осуществления 3, где смесь охлаждают до примерно $-20^{\circ}C$.

Вариант осуществления 8

[0023] В другом варианте осуществления настоящего изобретения настоящее изобретение предусматривает способ по варианту осуществления 3, где способ

получения соединения структуры  включает смешивание соединения,

5 имеющего структуру , с реагентом, первым основанием, основанием, представляющим собой вторичный амин, катализатором и кислотой.

Вариант осуществления 9

[0024] В другом варианте осуществления настоящего изобретения настоящее изобретение предусматривает способ по варианту осуществления 8, где первое
10 основание представляет собой н-бутиллитий.

Вариант осуществления 10

[0025] В другом варианте осуществления настоящего изобретения настоящее изобретение предусматривает способ по варианту осуществления 8, где основание, представляющее собой вторичный амин, представляет собой диизопропиламин.

15 **Вариант осуществления 11**

[0026] В другом варианте осуществления настоящего изобретения настоящее изобретение предусматривает способ по варианту осуществления 8, где катализатор представляет собой триэтиламина гидрохлорид.

Вариант осуществления 12

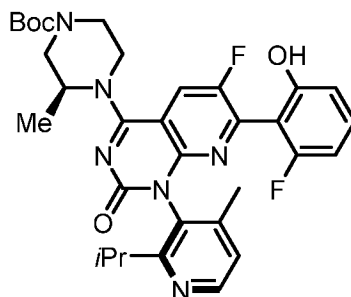
20 [0027] В другом варианте осуществления настоящего изобретения настоящее изобретение предусматривает способ по варианту осуществления 8, где реагент представляет собой триэтилборат.

Вариант осуществления 13

25 [0028] В другом варианте осуществления настоящего изобретения настоящее изобретение предусматривает способ по варианту осуществления 8, где кислота представляет собой HCl.

Вариант осуществления 14

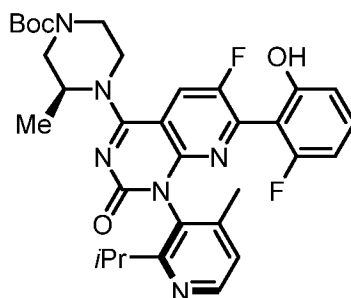
[0029] В другом варианте осуществления настоящего изобретения настоящее изобретение предусматривает способ по варианту осуществления 3, где соединение формулы 6А применяют с получением соединения, имеющего формулу 7,



5

Вариант осуществления 15

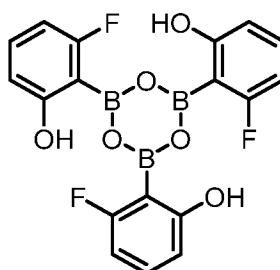
[0030] В другом варианте осуществления настоящего изобретения настоящее изобретение предусматривает способ получения соединения формулы 7,



,

10

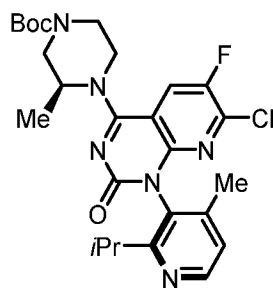
включающий стадии осуществления реакции соединения формулы 6А,



,

с соединением формулы 6,

12

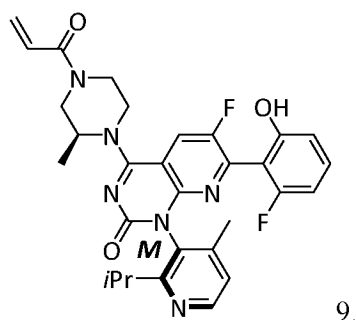


в присутствии Pd(dpePhos)Cl_2 и KOAc .

Вариант осуществления 16

[0031] В другом варианте осуществления настоящего изобретения настоящее

5 изобретение предусматривает способ по варианту осуществления 3, где соединение формулы 6А применяют с получением соединения, имеющего формулу 9,



9.

Вариант осуществления 17

[0032] В другом варианте осуществления настоящего изобретения настоящее

10 изобретение предусматривает способ по варианту осуществления 16, где способ дополнительно включает смешивание соединения формулы 9 с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом с образованием фармацевтической композиции.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением

15 [0033] В данном документе предусмотрены ингибиторы KRAS, характеризующиеся структурами, рассмотренными более подробно ниже.

[0034] Соединения, раскрытые в данном документе, включают все фармацевтически приемлемые меченные изотопами соединения, при этом один или несколько атомов соединений, раскрытых в данном документе, заменены атомами, имеющими такое же
20 атомное число, но атомную массу или массовое число, отличные от атомной массы или массового числа, обычно обнаруживаемых в природе. Примеры изотопов, которые

могут быть включены в раскрытые соединения, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора, хлора и йода, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I и ^{125}I соответственно. Такие меченные радиоактивным изотопом соединения могут применяться для способствования определению или измерению эффективности соединений посредством описания, например, места или механизма действия или аффинности связывания с фармакологически важным местом действия. Некоторые меченные изотопами соединения по настоящему изобретению, например, соединения, в которые включен радиоактивный изотоп, являются применимыми в исследованиях распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях. Радиоактивные изотопы тритий, т. е. ^3H , и углерод-14, т. е. ^{14}C , являются, в частности, применимыми для данной цели с учетом легкости их введения и готовых средств для их обнаружения.

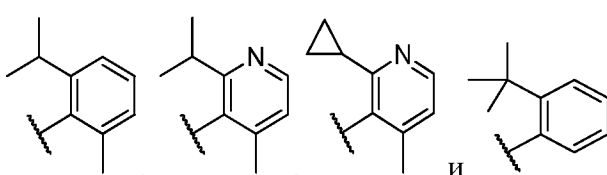
[0035] Замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, т. е. ^2H , может предоставлять некоторые терапевтические преимущества, возникающие вследствие более высокой устойчивости к инактивации в процессе метаболизма, например, повышенный период полувыведения *in vivo* или сниженные требования к дозировке, и, следовательно, является более предпочтительным в некоторых обстоятельствах.

[0036] Замещение позитронно-активными изотопами, такими как ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O и ^{13}N , может применяться в исследованиях с использованием позитронно-эмиссионной томографии (PET) для определения степени занятости рецептора субстратом. Меченные изотопами соединения со структурой (I), как правило, могут быть получены с помощью традиционных методик, известных специалистам в данной области техники, или с помощью способов, аналогичных способам, описанным в разделах Препараты и Примеры, как изложено ниже, с применением соответствующего меченного изотопом реагента вместо немеченого реагента, используемого ранее.

[0037] Меченные изотопами соединения, раскрытые в данном документе, как правило, могут быть получены с помощью традиционных методик, известных специалистам в данной области техники, или с помощью способов, аналогичных способам, описанным в прилагаемых примерах и схемах, с применением соответствующего меченного изотопом реагента вместо немеченого реагента, используемого ранее.

[0038] Некоторые из соединений, раскрытые в данном документе, могут существовать в виде стереоизомеров (т. е. изомеров, которые отличаются лишь пространственным расположением атомов), включая оптические изомеры и конформационные изомеры (или конформеры). Соединения, раскрытые в данном документе, включают все стереоизомеры как в виде чистых препаратов отдельных стереоизомеров, так и в виде обогащенных препаратов каждого стереоизомера, и как рацемические смеси таких стереоизомеров, так и отдельные диастереомеры и энантиомеры, которые могут быть разделены в соответствии со способами, которые известны специалистам в данной области техники. Кроме того, соединения, раскрытые в данном документе, включают все таутомерные формы соединений.

[0039] Некоторые из соединений, раскрытых в данном документе, могут существовать в виде атропоизомеров, которые являются конформационными стереоизомерами, которые возникают, когда вращение вокруг одинарной связи в молекуле предотвращается или сильно замедляется в результате стерических взаимодействий с другими частями молекулы. Соединения, раскрытые в данном документе, включают все атропоизомеры как в виде чистых препаратов отдельных атропоизомеров, так и в виде обогащенных препаратов каждого атропоизомера или неспецифическую смесь каждого атропоизомера. В тех случаях, если вращательный барьер вокруг одинарной связи достаточно высок, и взаимопревращение между конформациями является достаточно медленным, то могут допускаться разделение и выделение изомерных видов молекул. Например, группы, такие как без ограничения

следующие группы: , могут демонстрировать ограниченное вращение.

[0040] Термин "моногидрат" означает соль соединения 9, имеющую приблизительно одну связанную молекулу воды. Специалистам в данной области будет понятно, что точное количество связанных молекул воды может незначительно изменяться в любой момент времени при изменяющихся температуре, давлении и другом влиянии окружающей среды. Предполагается, что все незначительные изменения количества связанных молекул воды входят в объем настоящего изобретения.

[0041] Термин "дигидрат" означает соль соединения 9, имеющую приблизительно две связанные молекулы воды. Специалистам в данной области будет понятно, что точное количество связанных молекул воды может незначительно изменяться в любой момент времени при изменяющихся температуре, давлении и другом влиянии окружающей среды. Предполагается, что все незначительные изменения количества связанных молекул воды входят в объем настоящего изобретения.

[0042] Термин "сокристалл" означает кристаллический материал, содержащий два или более соединений при температуре окружающей среды (от 20°C до 25°C, предпочтительно 20°C), из которых по меньшей мере два удерживаются вместе за счет слабого взаимодействия, где по меньшей мере одно из соединений является сокристаллообразователем, а другое является соединением 5. Слабое взаимодействие определяется как взаимодействие, которое не является ни ионным, ни ковалентным и включает, например, водородные связи, силы Ван-дер-Ваальса и π - π -взаимодействия.

[0043] Термин "аморфная форма" или "аморфный" означает материал, который лишен дальнего порядка и вследствие этого не демонстрирует отчетливых пиков дифракции рентгеновских лучей, то есть пика дифракции Брэгга. Порошковая рентгенограмма аморфного материала характеризуется одним или несколькими аморфными гало.

[0044] Термин "аморфное гало" представляет собой примерно колоколообразный максимум на порошковой рентгенограмме аморфного вещества.

[0045] Термин "по сути чистый" относится к твердой форме соединения 9, имеющей чистоту более приблизительно 95%, в частности, более приблизительно 99,5%, более конкретно, более приблизительно 99,8% и, еще более конкретно, более приблизительно 99,9%.

[0046] Термин "пациент" означает животных, таких как собаки, кошки, коровы, лошади, овцы и люди. Конкретными пациентами являются млекопитающие. Термин пациент включает самцов и самок.

[0047] Термины "лечение", "лечить" или "осуществление лечения" и т. п. включают предупреждающее (например, профилактическое) и паллиативное лечение.

[0048] Термин "вспомогательное вещество" означает любые фармацевтически приемлемую добавку, носитель, разбавитель, вспомогательное средство или другой

ингредиент, отличный от активного фармацевтического ингредиента (API), которые, как правило, включают для составления и/или введения пациенту.

Фармацевтические композиции, введение доз и пути введения

[0049] Также в данном документе предусмотрены фармацевтические композиции, которые содержат соединение, раскрытое в данном документе, вместе с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, таким как, например, разбавитель или носитель. Соединения и фармацевтические композиции, подходящие для применения в настоящем изобретении, предусматривают таковые, где соединение может быть введено в эффективном количестве для достижения своего предназначения. Введение соединения описано более подробно ниже.

[0050] Подходящие фармацевтические составы могут быть определены специалистом в данной области техники в зависимости от пути введения и необходимой дозы. См., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 1435-712 (18th ed., Mack Publishing Co, Истон, Пенсильвания, 1990 г.). Составы могут влиять на физическое состояние, стабильность, скорость *in vivo* высвобождения и скорость *in vivo* выведения введенных средств. В зависимости от пути введения подходящая доза может быть рассчитана в соответствии с весом тела, площадью поверхности тела или размером органов. Специалисты в данной области техники обычно проводят дальнейшее уточнение расчетов, необходимых для определения соответствующей лечебной дозы, без излишних экспериментов, особенно с учетом информации о дозе и анализов, раскрытых в данном документе, а также фармакокинетических данных, которые можно получить в клинических испытаниях на животных или людях.

[0051] Фразы "фармацевтически приемлемый" или "фармакологически приемлемый" относятся к молекулярным веществам и композициям, которые не вызывают нежелательных, аллергических или других неблагоприятных реакций при введении животному или человеку. Применяемый в данном документе термин "фармацевтически приемлемый" включает все возможные растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые средства, изотонические средства и средства, замедляющие абсорбцию, и т. п. Применение таких вспомогательных веществ для фармацевтически активных веществ широко известно в уровне техники. За исключением случаев, когда какие-либо традиционные среды или средство несовместимы с терапевтическими композициями, предполагается их

применение в терапевтических композициях. Дополнительные активные ингредиенты также могут быть включены в композиции. В иллюстративных вариантах осуществления состав может содержать сухую кукурузную патоку, высокоолеиновое сафлоровое масло, кокосовое масло, соевое масло, L-лейцин, трехосновный фосфат кальция, L-тирозин, L-пролин, L-лизина ацетат, DATEM (эмульгатор), L-глутамин, L-валин, двухосновный фосфат калия, L-изолейцин, L-аргинин, L-аланин, глицин, L-аспарагин моногидрат, L-серин, цитрат калия, L-треонин, цитрат натрия, хлорид магния, L-гистидин, L-метионин, аскорбиновую кислоту, карбонат кальция, L-глутаминовую кислоту, L-цистина дигидрохлорид, L-триптофан, L-аспарагиновую кислоту, холинхлорид, таурин, м-инозитол, сульфат железа(II), аскорбилпальмитат, сульфат цинка, L-карнитин, альфа-токоферилацетат, хлорид натрия, ниацинамид, смешанные токоферолы, пантотенат кальция, сульфат меди(II), тиаминхлорид гидрохлорид, витамин А пальмитат, сульфат марганца, рибофлавин, пиридоксин гидрохлорид, фолиевую кислоту, бета-каротин, иодид калия, филлохинон, биотин, селенат натрия, треххлористый хром, молибдат натрия, витамин D3 и цианокобаламин.

[0052] Соединение может присутствовать в фармацевтической композиции в виде фармацевтически приемлемой соли. Применяемая в данном документе фраза "фармацевтически приемлемые соли" включает, например, соли присоединения основания и соли присоединения кислоты.

[0053] Фармацевтически приемлемые соли присоединения основания могут быть образованы с помощью металлов или аминов, таких как щелочные и щелочноземельные металлы или органические амины. Фармацевтически приемлемые соли соединений также могут быть получены с помощью фармацевтически приемлемого катиона. Подходящие фармацевтически приемлемые катионы широко известны специалистам в данной области техники и включают щелочной, щелочноземельный, аммонийный катионы и катионы четвертичного аммония. Также возможным является использование карбонатов или гидрокарбонатов. Примеры металлов, применяемых в качестве катионов, представляют собой натрий, калий, магний, аммоний, кальций или трехвалентное железо и т. п. Примеры подходящих аминов включают изопропиламин, триметиламин, гистидин, N,N'-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаин, холин, диэтанолламин, дициклогексиламин, этилендиамин, N-метилглюкамин и прокаин.

[0054] Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты включают соли неорганических или органических кислот. Примеры подходящих солей присоединения кислоты включают гидрохлориды, формиаты, ацетаты, цитраты, салицилаты, нитраты, фосфаты. Другие подходящие фармацевтически приемлемые соли широко известны специалистам в данной области техники и включают, например, соли, образованные с помощью муравьиной, уксусной, лимонной, щавелевой, винной или миндальной кислот, с помощью хлористоводородной кислоты, бромистоводородной кислоты, серной кислоты или фосфорной кислоты; с помощью органических карбоновых, сульфоновых, сульфо- или фосфокислот или N-замещенных сульфаминовых кислот, например, уксусной кислоты, трифторуксусной кислоты (TFA), пропионовой кислоты, гликолевой кислоты, янтарной кислоты, малеиновой кислоты, гидроксималеиновой кислоты, метилмалеиновой кислоты, фумаровой кислоты, яблочной кислоты, винной кислоты, молочной кислоты, щавелевой кислоты, глюконовой кислоты, глюкаровой кислоты, глюкуроновой кислоты, лимонной кислоты, бензойной кислоты, коричной кислоты, миндальной кислоты, салициловой кислоты, 4-аминосалициловой кислоты, 2-феноксibenзойной кислоты, 2-ацетоксибензойной кислоты, эмбоновой кислоты, никотиновой кислоты или изоникотиновой кислоты и с помощью аминокислот, таких как 20 альфа-аминокислот, вовлеченные в синтез белков в природе, например, глутаминовая кислота или аспарагиновая кислота, а также с помощью фенилуксусной кислоты, метансульфоновой кислоты, этансульфоновой кислоты, 2-гидроксиэтансульфоновой кислоты, этан-1,2-дисульфоновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты, 4-метилбензолсульфоновой кислоты, нафталин-2-сульфоновой кислоты, нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты, 2- или 3-фосфоглицерата, глюкозо-6-фосфата, N-циклогексилсульфаминовой кислоты (с образованием цикламатов) или с помощью других кислотных органических соединений, таких как аскорбиновая кислота.

[0055] Фармацевтические композиции, содержащие соединения, раскрытые в данном документе, могут быть изготовлены традиционным способом, например, посредством способов традиционного смешивания, растворения, гранулирования, изготовления драже, растирания в порошок, эмульгирования, инкапсуляции, захвата или лиофилизации. Надлежащий состав зависит от выбранного пути введения.

[0056] Подходящие композиции для перорального введения могут быть легко составлены путем объединения соединения, раскрытого в данном документе, с

фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, такими как носители, широко известные в уровне техники. Такие вспомогательные вещества и носители позволяют составлять соединения по настоящему изобретению в виде таблеток, пилюль, драже, капсул, жидкостей, гелей, сиропов, взвесей, суспензий и т. п. для перорального приема внутрь пациентом, который подлежит лечению.

Фармацевтические препараты для перорального применения могут быть получены путем добавления к соединению, раскрытому в данном документе, твердого вспомогательного вещества, необязательно измельчения полученной смеси и обработки смеси гранул после добавления при необходимости подходящих вспомогательных средств с получением таблеток или ядер драже. Подходящие вспомогательные вещества включают, например, наполнители и целлюлозные препараты. При необходимости могут быть добавлены вещества для улучшения распадаемости таблеток. Фармацевтически приемлемые ингредиенты хорошо известны для различных типов составов и могут представлять собой, например, связующие (например, природные или синтетические полимеры), смазывающие вещества, поверхностно-активные вещества, подсластители и ароматизирующие средства, материалы для нанесения покрытия, консерванты, красители, загустители, вспомогательные средства, антимикробные средства, антиоксиданты и носители для различных типов составов.

[0057] Если терапевтически эффективное количество соединения, раскрытого в данном документе, вводят перорально, то композиция, как правило, находится в форме твердого состава (например, таблетки, капсулы, пилюли, порошка или пастилки) или жидкого состава (например, водной суспензии, раствора, настойки или сиропа).

[0058] При введении в форме таблетки композиция может дополнительно содержать функциональное твердое вещество и/или твердый носитель, такой как желатин или вспомогательное средство. Таблетка, капсула и порошок могут содержать от приблизительно 1 до приблизительно 95% соединения и предпочтительно от приблизительно 15 до приблизительно 90% соединения.

[0059] При введении в форме жидкости или суспензии могут быть добавлены функциональная жидкость и/или жидкий носитель, такой как вода, углеводородный носитель или масла животного или растительного происхождения. Жидкая форма композиции может дополнительно содержать физиологический раствор, растворы сахарных спиртов, растворы декстрозы или других сахаридов или гликоли. При

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

[0060] Если терапевтически эффективное количество соединения, раскрытого в данном документе, вводят посредством внутривенной, кожной или подкожной инъекции, композиция находится в форме апиrogenного, приемлемого для парентерального введения водного раствора. Получение таких приемлемых для парентерального введения растворов, имеющих соответствующие pH, изотоничность, стабильность и т. п., находится в пределах квалификации специалиста в данной области. Предпочтительная композиция для внутривенной, кожной или подкожной инъекции, как правило, содержит в дополнение к соединению, раскрытому в данном документе, изотоническую среду-носитель. Такие композиции могут быть получены для введения в виде растворов свободного основания или фармакологически приемлемых солей в воде, соответствующим образом смешанных с поверхностно-активным веществом, таким как гидроксипропилцеллюлоза. Дисперсии также могут быть получены в глицерине, жидких полиэтиленгликолях и их смесях, а также в маслах. В обычных условиях хранения и применения такие препараты могут необязательно содержать консервант для предотвращения роста микроорганизмов.

[0061] Инъекционные композиции могут включать стерильные водные растворы, суспензии или дисперсии и стерильные порошки для немедленного получения стерильных инъекционных растворов, суспензий или дисперсий. Во всех вариантах осуществления форма должна быть стерильной и должна быть текучей до такой степени, чтобы ее можно было легко вводить шприцем. Она должна быть устойчивой в условиях изготовления и хранения и должна противостоять загрязняющему действию микроорганизмов, таких как бактерии и грибы, благодаря необязательному включению консерванта. Носитель может представлять собой растворитель или дисперсионную среду, содержащую, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и т. п.), их подходящие смеси, а также

растительные масла. В одном варианте осуществления предусмотрено, что носитель является неводным или по сути неводным. Надлежащая текучесть может поддерживаться, например, путем применения покрытия, такого как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц соединения в варианте осуществления в виде дисперсии и путем использования поверхностно-активных веществ. Предотвращение воздействия микроорганизмов может быть вызвано различными антибактериальными и противогрибковыми средствами, например, парабенами, хлорбутанолом, фенолом, сорбиновой кислотой, тиомерсалом и т. п. Во множестве вариантов осуществления будет предпочтительным включение изотонических средств, например, сахаров или хлорида натрия. Пролонгированная абсорбция инъекционных композиций может быть достигнута путем применения в композициях средств замедляющих абсорбцию, например моностеарата алюминия и желатина.

[0062] Стерильные инъекционные растворы получают путем дополнения по мере необходимости активных соединений в требуемом количестве в соответствующем растворителе различными другими ингредиентами, перечисленными выше, с последующей стерилизацией путем фильтрации. Как правило, дисперсии получают путем включения различных стерилизованных активных ингредиентов в стерильную среду-носитель, которая содержит основную дисперсионную среду и требуемые другие ингредиенты из перечисленных выше. В варианте осуществления, представляющем собой стерильные порошки, предназначенные для получения стерильных инъекционных растворов, предпочтительные способы получения представляют собой методики вакуумной сушки и лиофильной сушки, которые обеспечивают получение порошка активного ингредиента плюс любого дополнительного необходимого ингредиента из его предварительно стерильно отфильтрованного раствора.

[0063] Составы с медленным высвобождением или замедленным высвобождением также могут быть получены с целью достижения контролируемого высвобождения активного соединения в контакте с жидкостями организма в желудочно-кишечном тракте и для обеспечения по сути постоянного и эффективного уровня активного соединения в плазме крови. Например, высвобождение может контролироваться одним или несколькими из растворения, диффузии и ионного обмена. Кроме того, подход с медленным высвобождением может усиливать абсорбцию через насыщаемые или ограничивающие пути в желудочно-кишечном тракте. Например, для данной цели

соединение может быть встроено в полимерную матрицу из биологически разлагаемого полимера, водорастворимого полимера или смеси обоих и необязательно подходящих поверхностно-активных веществ. В данном контексте встраивание может означать включение микрочастиц в матрицу полимеров. Составы с контролируемым высвобождением также получают путем инкапсуляции диспергированных микрочастиц или эмульгированных микрокапель с помощью известных технологий дисперсионного или эмульсионного покрытия.

[0064] Для введения путем ингаляции соединения по настоящему изобретению удобно доставлять в форме подачи распыляемого аэрозоля из упаковок под давлением или с помощью небулайзера с использованием подходящего пропеллента. В варианте осуществления аэрозоля под давлением единица дозирования может быть определена путем предоставления клапана для доставки отмеренного количества. Для применения в ингаляторе или инсуффляторе могут быть составлены капсулы и картриджи, например, из желатина, содержащие порошковую смесь соединения и подходящей порошковой основы, такой как лактоза или крахмал.

[0065] Соединения, раскрытые в данном документе, могут быть составлены для парентерального введения путем инъекции (например, путем болюсной инъекции или непрерывной инфузии). Составы для инъекции могут быть представлены в стандартной лекарственной форме (например, в ампулах или в многодозовых контейнерах) с добавленным консервантом. Композиции могут принимать формы, такие как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных средах-носителях, и могут содержать вспомогательные средства для составления, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие средства.

[0066] Фармацевтические составы, предназначенные для парентерального введения, включают водные растворы соединений в водорастворимой форме. Кроме того, суспензии соединений могут быть получены в виде соответствующих масляных инъекционных суспензий. Подходящие липофильные растворители или среды-носители включают жирные масла или синтетические сложные эфиры жирной кислоты. Водные инъекционные суспензии могут содержать вещества, которые повышают вязкость суспензии. Необязательно суспензия также может содержать подходящие стабилизаторы или средства, которые повышают растворимость соединений и обеспечивают получение высококонцентрированных растворов. Альтернативно композиция по настоящему изобретению может находиться в форме

порошка, предназначенного для разбавления подходящей средой-носителем (например, стерильной апиrogenной водой) перед применением.

[0067] Соединения, раскрытые в данном документе также могут быть составлены в композиции для ректального введения, такие как суппозитории или удерживающие клизмы (например, содержащие традиционные суппозиторные основы). В дополнение к составам, описанным ранее, соединения также могут быть составлены в виде депо-препарата. Такие составы длительного действия можно вводить путем имплантации (например, подкожно или внутримышечно) или путем внутримышечной инъекции. Так, например, соединения могут быть составлены с использованием подходящих полимерных или гидрофобных материалов (например, в виде эмульсии в приемлемом масле) или ионообменных смол или в виде умеренно растворимых производных, например, в виде умеренно растворимой соли.

[0068] В частности, соединение, раскрытое в данном документе, можно вводить перорально, буккально или сублингвально в форме таблеток, содержащих вспомогательные вещества, такие как крахмал или лактоза, или в капсулах или вагинальных суппозиториях, либо отдельно, либо в смеси со вспомогательными веществами, или в форме настоек или суспензий, содержащих ароматизирующие или красящие средства. Такие жидкие препараты могут быть получены с использованием фармацевтически приемлемых добавок, таких как суспендирующие средства.

Соединение также можно вводить парентерально, например внутривенно, внутримышечно, подкожно или интракоронарно. Для парентерального введения соединение лучше всего применять в форме стерильного водного раствора, который может содержать другие вещества, например соли или сахарные спирты, такие как маннит или глюкоза, для придания раствору изотоничности с кровью.

[0069] Для ветеринарного применения соединения, раскрытого в данном документе, вводят в виде подходящего приемлемого состава в соответствии с обычной ветеринарной практикой. Ветеринарный врач может легко определить режим дозирования и путь введения, который наиболее подходит для конкретного животного.

[0070] В некоторых вариантах осуществления все необходимые компоненты для лечения нарушения, связанного с KRAS, с применением соединения, раскрытого в данном документе, либо отдельно, либо в комбинации с другим средством, или для вмешательства, традиционно выполняемого для лечения такого заболевания, могут

быть упакованы в набор. Конкретно, в настоящем изобретении предусмотрен набор для применения при терапевтическом вмешательстве при заболевании, содержащий упакованный комплект лекарственных препаратов, которые включают соединение, раскрытое в данном документе, а также буферы и другие компоненты,

- 5 предназначенные для получения доставляемых форм указанных лекарственных препаратов, и/или устройства для доставки таких лекарственных препаратов, и/или любые средства, которые применяют в комбинированной терапии с соединением, раскрытым в данном документе, и/или инструкции для лечения заболевания, находящиеся в упаковке с лекарственными препаратами. Инструкции могут быть
- 10 зафиксированы на любом материальном носителе, таком как печатная бумага или считываемый компьютером магнитный или оптический носитель, или инструкции могут предоставляться в виде ссылки на удаленный компьютерный источник данных, такой как страница всемирной компьютерной сети, доступная через интернет.

- [0071] "Терапевтически эффективное количество" означает количество, эффективное
- 15 для лечения или предупреждения развития или для уменьшения выраженности существующих симптомов у субъекта, лечение которого осуществляют. Определение эффективных количеств находится в пределах компетенции специалистов в данной области, особенно в свете подробного раскрытия, представленного в данном документе. Как правило, "терапевтически эффективная доза" относится к такому
- 20 количеству соединения, которое приводит к достижению необходимого эффекта. Например, в одном предпочтительном варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения, раскрытого в данном документе, снижает активность KRAS на по меньшей мере 5% по сравнению с контролем, на по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по
- 25 меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85% или на по меньшей мере 90%.

- [0072] Количество вводимого соединения может зависеть от субъекта, лечение
- 30 которого осуществляют, от возраста, состояния здоровья, пола и веса субъекта, вида одновременного лечения (если оно применяется), тяжести заболевания, характера необходимого эффекта, способа и частоты лечения и решения лечащего врача. Частота введения доз также может зависеть от фармакодинамических эффектов в отношении

давления кислорода в артериальной крови. Однако наиболее предпочтительная доза может быть адаптирована в отношении отдельного субъекта, как это понятно и может быть определено специалистом в данной области без излишних экспериментов.

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

[0073] Хотя индивидуальные потребности варьируются, определение оптимальных диапазонов эффективных количеств соединения находится в пределах квалификации специалистов в данной области. Для введения человеку при радикальном или профилактическом лечении состояний и нарушений, идентифицированных в данном документе, например, типичные дозы соединений по настоящему изобретению могут составлять от приблизительно 0,05 мг/кг/сутки до приблизительно 50 мг/кг/сутки, например по меньшей мере 0,05 мг/кг, по меньшей мере 0,08 мг/кг, по меньшей мере 0,1 мг/кг, по меньшей мере 0,2 мг/кг, по меньшей мере 0,3 мг/кг, по меньшей мере 0,4 мг/кг или по меньшей мере 0,5 мг/кг и предпочтительно 50 мг/кг или меньше, 40 мг/кг или меньше, 30 мг/кг или меньше, 20 мг/кг или меньше или 10 мг/кг или меньше, что может составлять, например, от приблизительно 2,5 мг/сутки (0,5 мг/кг x 5 кг) до приблизительно 5000 мг/сутки (50 мг/кг x 100 кг). Например, дозы соединений могут составлять от приблизительно 0,1 мг/кг/сутки до приблизительно 50 мг/кг/сутки, от приблизительно 0,05 мг/кг/сутки до приблизительно 10 мг/кг/сутки, от приблизительно 0,05 мг/кг/сутки до приблизительно 5 мг/кг/сутки, от приблизительно 0,05 мг/кг/сутки до приблизительно 3 мг/кг/сутки, от приблизительно 0,07 мг/кг/сутки до приблизительно 3 мг/кг/сутки, от приблизительно 0,09 мг/кг/сутки до приблизительно 3 мг/кг/сутки, от приблизительно 0,05 мг/кг/сутки до приблизительно 0,1 мг/кг/сутки, от приблизительно 0,1 мг/кг/сутки до приблизительно 1 мг/кг/сутки, от приблизительно 1 мг/кг/сутки до приблизительно 10 мг/кг/сутки, от приблизительно 1 мг/кг/сутки до приблизительно 5 мг/кг/сутки, от приблизительно 1 мг/кг/сутки до приблизительно 3 мг/кг/сутки, от приблизительно 3 мг/сутки до приблизительно 500 мг/сутки, от приблизительно 5 мг/сутки до приблизительно 250 мг/сутки, от приблизительно 10 мг/сутки до приблизительно 100 мг/сутки, от приблизительно 3 мг/сутки до приблизительно 10 мг/сутки или от приблизительно 100 мг/сутки до приблизительно 250 мг/сутки. Такие дозы могут быть введены в однократной дозе или они могут быть поделены на несколько доз.

Способы применения ингибиторов KRAS G12C

[0074] В настоящем изобретении предусмотрен способ подавления RAS-опосредованной сигнальной системы клетки, предусматривающий приведение клетки в контакт с эффективным количеством одного или нескольких соединений, раскрытых в данном документе. Подавление RAS-опосредованной передачи сигнала может быть оценено и продемонстрировано широким спектром путей, известных из уровня техники. Неограничивающие примеры включают демонстрацию (a) снижения GTPазной активности RAS; (b) снижения аффинности связывания GTP или повышения аффинности связывания GDP; (c) повышения K_{off} GTP или снижения K_{off} GDP; (d) снижения уровней молекул, опосредующих передачу сигнала, расположенных ниже в пути RAS, например, снижения уровней pMEK, pERK или pAKT; и/или (e) снижения степени связывания комплекса RAS с расположенными ниже в пути сигнальными молекулами, включая без ограничения Raf. Наборы и коммерчески доступные анализы могут быть использованы для определения одного или нескольких из вышеуказанных.

[0075] В раскрытии также предусмотрены способы применения соединений или фармацевтических композиций по настоящему изобретению для лечения болезненных состояний, включая без ограничения состояния, связанные с мутацией G12C в KRAS, HRAS или NRAS (например, рак).

[0076] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ лечения рака, причем способ предусматривает введение эффективного количества любой из вышеуказанных фармацевтических композиций, содержащих соединение, раскрытое в данном документе, субъекту, нуждающемуся в этом. В некоторых вариантах осуществления рак опосредован мутацией G12C в KRAS, HRAS или NRAS. В различных вариантах осуществления рак представляет собой рак поджелудочной железы, колоректальный рак или рак легкого. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак желчного пузыря, рак щитовидной железы и рак желчных протоков.

[0077] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, при этом указанный способ включает определение того, есть ли у субъекта мутация G12C в KRAS, HRAS или NRAS, и, если у субъекта определено наличие мутации G12C в KRAS, HRAS или NRAS, то – введение субъекту терапевтически эффективной дозы по

меньшей мере одного соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

[0078] Раскрытые соединения подавляют независимый от якорных белков рост клеток и, следовательно, имеют потенциал к подавлению метастазирования опухолей.

5 Соответственно, в другом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ подавления метастазирования опухолей, причем способ предусматривает введение эффективного количества соединения, раскрытого в данном документе.

[0079] Мутации G12C в KRAS, HRAS или NRAS также были идентифицированы
10 при гемобластозах (например, виды рака, при которых поражается кровь, костный мозг и/или лимфатические узлы). Соответственно, некоторые варианты осуществления направлены на введение раскрытых соединений (например, в форме фармацевтической композиции) пациенту, нуждающемуся в лечении гемобластоза. Такие формы рака включают без ограничения лейкозы и лимфомы. Например, раскрытые в настоящем
15 документе соединения могут использоваться для лечения заболеваний, таких как острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелогенный лейкоз (AML), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), лимфома из малых лимфоцитов (SLL), хронический миелолейкоз (CML), острый моноцитарный лейкоз (AMoL) и/или другие виды лейкоза. В других вариантах осуществления соединения применимы для лечения
20 лимфом, таких как все подтипы лимфомы Ходжкина или неходжкинских лимфом. В различных вариантах осуществления соединения применимы для лечения злокачественных новообразований из плазматических клеток, таких как множественная миелома, лимфома из клеток мантийной зоны и макроглобулинемия Вальденстрема.

25 **[0080]** Определение того, предусматривает ли опухоль или рак мутацию G12C в KRAS, HRAS или NRAS, может быть выполнено путем оценки нуклеотидной последовательности, кодирующей белок KRAS, HRAS или NRAS, путем оценки аминокислотной последовательности белка KRAS, HRAS или NRAS или путем оценки характеристик предполагаемого мутантного белка KRAS, HRAS или NRAS.
30 Последовательность дикого типа KRAS, HRAS или NRAS человека известна в уровне техники (например № доступа NP203524).

[0081] Способы выявления мутации в нуклеотидной последовательности KRAS, HRAS или NRAS известны специалистам в данной области техники. Такие способы включают без ограничения анализы, в которых используется полимеразная цепная реакция-полиморфизм длин рестрикционных фрагментов (PCR-RFLP), анализы, в которых используется полимеразная цепная реакция-одноцепочечный конформационный полиморфизм (PCR-SSCP), анализы в которых используется ПЦР в режиме реального времени, секвенирование продуктов ПЦР, анализы, в которых используется проводимая в отношении мутантного аллеля специфическая ПЦР-амплификация (MASA), прямое секвенирование, реакции удлинения праймера, электрофорез, лигирование олигонуклеотидных зондов, гибридизационные анализы, анализы TaqMan, SNP-генотипирование, анализы плавления с высокой разрешающей способностью и микроматричные анализы. В некоторых вариантах осуществления образцы оценивают в отношении мутаций G12C в KRAS, HRAS или NRAS с помощью ПЦР в режиме реального времени. При ПЦР в режиме реального времени применяют флуоресцентные зонды, специфичные в отношении мутации G12C в KRAS, HRAS или NRAS. Когда присутствует мутация, зонд связывается и выявляется флуоресценция. В некоторых вариантах осуществления мутацию G12C в KRAS, HRAS или NRAS идентифицируют с применением способа прямого секвенирования специфических участков (например, экзон 2 и/или экзон 3) в гене KRAS, HRAS или NRAS. Данная методика позволит идентифицировать все возможные мутации в секвенированном участке.

[0082] Способы выявления мутации в белке KRAS, HRAS или NRAS известны специалистам в данной области техники. Такие способы включают без ограничения выявление мутантных KRAS, HRAS или NRAS с применением связывающего средства (например, антитела), специфичного в отношении мутантного белка, электрофорез белков и Вестерн-блоттинг, а также прямое секвенирование пептида.

[0083] В способах определения того, предусматривает ли опухоль или рак мутацию G12C в KRAS, HRAS или NRAS, может использоваться ряд образцов. В некоторых вариантах осуществления образец отбирают у субъекта, имеющего опухоль или рак. В некоторых вариантах осуществления образец представляет собой свежий образец опухоли/рака. В некоторых вариантах осуществления образец представляет собой замороженный образец опухоли/рака. В некоторых вариантах осуществления образец представляет собой фиксированный в формалине образец, залитый в парафин. В

некоторых вариантах осуществления образец представляет собой образец циркулирующих опухолевых клеток (СТС). В некоторых вариантах осуществления образец перерабатывается в клеточный лизат. В некоторых вариантах осуществления образец перерабатывается в ДНК или РНК.

- 5 **[0084]** Настоящее изобретение также относится к способу лечения гиперпролиферативного нарушения у млекопитающего, который предусматривает введение указанному млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления указанный способ относится к лечению
- 10 субъекта, который страдает от рака, такого как острый миелоидный лейкоз, рак у подростков, рак надпочечников в детском возрасте, виды рака, связанные со СПИДом (например, лимфома и саркома Капоши), рак анального канала, рак червеобразного отростка, астроцитомы, атипичный тератоид, базально-клеточный рак, рак желчных протоков, рак мочевого пузыря, рак кости, глиома ствола головного мозга, опухоль
- 15 головного мозга, рак молочной железы, бронхиальные опухоли, лимфома Беркитта, карциноидная опухоль, атипичный тератоид, эмбриональные опухоли, эмбрионально-клеточная опухоль, первичная лимфома, рак шейки матки, виды рака в детском возрасте, хордома, опухоли сердца, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелолейкоз (CML), хронические миелопролиферативные нарушения,
- 20 рак толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингиома, кожная Т-клеточная лимфома, внепеченочная протоковая карцинома in situ (DCIS), эмбриональные опухоли, рак CNS, рак эндометрия, эпендимома, рак пищевода, эстезионейробластома, саркома Юинга, внечерепная эмбрионально-клеточная опухоль, внегонадная эмбрионально-клеточная опухоль, рак глаза, фиброзная гистиоцитома кости, рак
- 25 желчного пузыря, рак ЖКТ, карциноидная опухоль ЖКТ, желудочно-кишечные стромальные опухоли (GIST), эмбрионально-клеточная опухоль, гестационная трофобластическая опухоль, волосатоклеточный лейкоз, рак головы и шеи, рак сердца, рак печени, лимфома Ходжкина, гипофарингеальный рак, внутриглазная меланома, опухоли островков поджелудочной железы, нейроэндокринные опухоли
- 30 поджелудочной железы, рак почки, рак гортани, рак губ и полости рта, рак печени, лобулярная карцинома in situ (LCIS), рак легкого, лимфома, метастатический плоскоклеточный рак шеи со скрытым первичным заболеванием, срединная карцинома, рак ротовой полости, синдромы множественных эндокринных неоплазий,

множественная миелома/неоплазия плазматических клеток, фунгоидный микоз, миелодиспластические синдромы, миелодиспластические/миелопролиферативные неоплазии, множественная миелома, карцинома из клеток Меркеля, злокачественная мезотелиома, злокачественная фиброзная гистиоцитома кости и остеосаркома, рак 5 полости носа и околоносовых пазух, рак носоглотки, нейробластома, неходжкинская лимфома, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), рак полости рта, рак губ и полости рта, рак ротоглотки, рак яичников, рак поджелудочной железы, папилломатоз, параганглиома, рак околоносовых пазух и полости носа, рак околощитовидной железы, рак полового члена, рак глотки, плевропульмональная бластома, первичная лимфома 10 центральной нервной системы (CNS), рак предстательной железы, рак прямой кишки, переходно-клеточный рак, ретинобластома, рабдомиосаркома, рак слюнной железы, рак кожи, рак желудка (ЖКТ), мелкоклеточный рак легкого, рак тонкого кишечника, саркома мягких тканей, Т-клеточная лимфома, рак яичка, рак горла, тимомы и рак вилочковой железы, рак щитовидной железы, переходно-клеточный рак почечной 15 лоханки и мочеточника, трофобластическая опухоль, необычные виды рака у детей, рак мочеиспускательного канала, саркома матки, рак влагалища, рак вульвы или вирус-индуцированный рак. В некоторых вариантах осуществления указанный способ относится к лечению неракового гиперпролиферативного нарушения, такого как доброкачественная гиперплазия кожи (например, псориаз), рестеноз или нарушение, 20 связанное с предстательной железой (например, доброкачественная гипертрофия предстательной железы (BPH)).

[0085] В некоторых вариантах осуществления способы лечения направлены на лечение видов рака легкого, причем способы предусматривают введение эффективного количества любого из вышеописанных соединений (или фармацевтической 25 композиции, содержащей его) субъекту, нуждающемуся в этом. В некоторых вариантах осуществления рак легкого представляет собой немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), например аденокарциному, плоскоклеточный рак легкого или крупноклеточный рак легкого. В некоторых вариантах осуществления рак легкого представляет собой мелкоклеточный рак легкого. Другие виды рака легкого, которые 30 можно лечить с помощью раскрытых соединений, включают без ограничения железистые опухоли, карциноидные опухоли и недифференцированные виды рака.

[0086] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрены способы модулирования активности G12C-мутантного белка KRAS, HRAS или NRAS,

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

[0087] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены способы подавления активности KRAS, HRAS или NRAS с G12C в клетке, осуществляемые путем приведения указанной клетки в контакт с количеством соединения по настоящему изобретению, достаточным для подавления активности KRAS, HRAS или NRAS с G12C в указанной клетке. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены способы подавления активности KRAS, HRAS или NRAS с G12C в ткани, осуществляемые путем приведения указанной ткани в контакт с количеством соединения по настоящему изобретению, достаточным для подавления активности KRAS, HRAS или NRAS с G12C в указанной ткани. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены способы подавления активности KRAS, HRAS или NRAS с G12C в организме, осуществляемые путем приведения указанного организма в контакт с количеством соединения по настоящему изобретению, достаточным для подавления активности KRAS, HRAS или NRAS с G12C в указанном организме. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены способы подавления активности KRAS, HRAS или NRAS с G12C у животного,

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

Комбинированная терапия

[0088] В настоящем изобретении также предусмотрены способы осуществления вариантов комбинированной терапии, в которых средство, о котором известно, что оно модулирует другие пути, или другие компоненты того же пути, или даже перекрывающиеся наборы целевых ферментов применяются в комбинации с соединением по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой солью. В одном аспекте такая терапия включает без ограничения комбинацию одного или нескольких соединений по настоящему изобретению с химиотерапевтическими средствами, терапевтическими антителами и лучевой терапией, предназначенную для обеспечения синергетического или аддитивного терапевтического эффекта.

[0089] Множество химиотерапевтических веществ в настоящее время известны в уровне техники и могут быть применены в комбинации с соединениями по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления химиотерапевтическое вещество выбрано из группы, состоящей из ингибиторов митоза, алкилирующих средств, антиметаболитов, интеркалирующих антибиотиков, ингибиторов факторов роста, ингибиторов клеточного цикла, ферментов, ингибиторов топоизомеразы, модификаторов биологического ответа, антигормонов, ингибиторов ангиогенеза и антиандрогенов. Неограничивающими примерами являются химиотерапевтические

средства, цитотоксические средства и непептидные малые молекулы, такие как Gleevec® (иматиниб мезилат), Kyprolis® (карфилзомиб), Velcade® (бортезомиб), Casodex (бикалутамид), Iressa® (гефитиниб), Venclexta™ (венетоклакс) и Adriamycin™ (доксорубицин), а также множество химиотерапевтических средств.

- 5 Неограничивающие примеры химиотерапевтических средств включают алкилирующие средства, такие как тиотепа и циклофосфамид (Cytoxan™); алкилсульфонаты, такие как бусульфан, импросульфан и пипосульфан; азиридины, такие как бензодопа, карбоквон, метуредопа и уредопа; этиленимины и метиламеламины, в том числе альтретамин, триэтиленмеламин, триэтиленфосфорамид, триэтилентифосфорамид и
- 10 триметилломеламин; азотистые иприты, такие как хлорамбуцил, хлорнафазин, хлорциклофосфамид, эстрамустин, ифосфамид, мехлорэтамин, мехлорэтамину оксид гидрохлорид, мелфалан, новэмбихин, фенестерин, преднимустин, трофосфамид, урациловый иприт; нитрозомочевина, такие как кармустин, хлорзотоцин, фотемустин, ломустин, нимустин, ранимустин; антибиотики, такие как аклациномицины,
- 15 актиномицин, антрамицин, азасерин, блеомицины, кактиномицин, калихимицин, карабицин, карминомицин, карцинофилин, Casodex™, хромомицины, дактиномицин, даунорубицин, деторубицин, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцин, доксорубицин, эпирубицин, эсорубицин, идарубицин, марцелломицин, митомицины, микофеноловая кислота, ногаламицин, оливомицины, пепломицин, потфирамицин, пурамицин, квеламицин,
- 20 родорубицин, стрептонигрин, стрептозоцин, туберцидин, убенимекс, циностафин, зорубицин; антиметаболиты, такие как метотрексат и 5-фторурацил (5-FU); аналоги фолиевой кислоты, такие как деноптерин, метотрексат, птероптерин, триметотрексат; аналоги пуринов, такие как флударабин, 6-меркаптопурин, тиамиприн, тиюганин; аналоги пиримидинов, такие как анцитабин, азациитидин, 6-азауридин, кармофур,
- 25 цитарабин, дидеоксиуридин, доксифлуридин, эноцитабин, флоксуридин; андрогены, такие как калустерон, дромостанолон пропионат, эпителиостанол, мепителиостан, тестостерон; ингибиторы синтеза гормонов коры надпочечников, такие как аминоглутетимид, митотан, трилостан; компенсаторы фолиевой кислоты, такие как фролиновая кислота; ацеглатон; альдофосфамид гликозид; аминолевулиновая кислота;
- 30 амсакрин; бестрабуцил; бисантрон; эдотраксат; дефофамин; демеколцин; диазиквон; элфомитин; эллиптиния ацетат; этоглуцид; нитрат галлия; гидроксимочевина; лентинан; лонидамин; митогуазон; митоксантрон; мопидамол; нитракрин; пентостатин; фенамет; пирарубицин; подофиллиновая кислота; 2-этилгидразид; прокарбазин; PSK; разоксан; сизофиран; спирогерманий; тенуазоновая кислота; триазиквон; 2,2',2''-

трихлортриэтиламин; уретан; виндезин; дакарбазин; манномустин; митобронитол; митолактол; пипоброман; гацитозин; арабинозид ("Ara-C"); циклофосфамид; тиотепа; таксаны, например паклитаксел и доцетаксел; ретиноевая кислота; эсперамицины; капецитабин и фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любого из приведенных выше.

[0090] Также в качестве подходящих химиотерапевтических веществ, улучшающих состояние клеток, включены антигормональные средства, которые действуют для регулирования или ингибирования действия гормонов на опухоли, такие как антиэстрогены, в том числе, например, тамоксифен, (NolvadexTM), ралоксифен, ингибирующие ароматазу 4(5)-имидазолы, 4-гидрокситамоксифен, триоксифен, кеоксифен, LY 117018, онапристон и торемифен (фарестон); а также антиандрогены, такие как флутамид, нилутамид, бикалутамид, лейпролид и гозерелин; хлорамбуцил; гемцитабин; 6-тиогуанин; меркаптопурин; метотрексат; аналоги платины, такие как цисплатин и карбоплатин; винбластин; платина; этопозид (VP-16); ифосфамид; митомицин С; митоксантрон; винкристин; винорелбин; навелбин; новантрон; тенипозид; дауномицин; аминоптерин; кселода; ибандронат; камптотецин-11 (CPT-11); ингибитор топоизомеразы RFS 2000; дифторметилорнитин (DMFO).

[0091] При необходимости соединения или фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно применять в комбинации с обычно прописываемыми противораковыми лекарственными средствами, такими как Herceptin®, Avastin®, Erbitux®, Rituxan®, Taxol®, Arimidex®, Taxotere®, ABVD, авицин, абаговомаб, акридина карбоксамид, адекватумумаб, 17-N-аллиламино-17-деметоксигелданамицин, альфарадин, альвоцидиб, 3-аминопиридин-2-карбоксальдегид тиосемикарбазон, амонафид, антрацендион, иммунотоксины к CD22, противоопухолевые, антитуморогенные травы, апазиквон, атипримод, азатиоприн, белотекан, бендамустин, BIBW 2992, бирикодар, бросталлицин, бриостатин, бутионин сульфоксимин, CBV (химиотерапия), каликулин, неспецифические противоопухолевые средства клеточного цикла, дихлоруксусная кислота, дискодермолид, эльсамитруцин, эноцитабин, эпотилон, эрибулин, эверолимус, эксатекан, эксисулинд, ферругинол, фородезин, фосфэстрол, режим химиотерапии ICE, IT-101, имексон, имиквимод, индолокарбазол, ирофулвен, ланиквидар, ларотаксел, леналидомид, лукантон, луртотекан, мафосфамид, митозоломид, нафоксидин, недаплатин, олапариб, ортатаксел, PAC-1, экстракт азимины, пиксантрон, ингибитор протеасомы, ребеккамицин, резиквимод, рубитекан,

SN-38, салиноспирамид А, сапацитабин, Stanford V, свайнсонин, талапорфин, тариквидар, тегафур-урацил, темодар, тесетаксел, триплатины тетранитрат, трис(2-хлорэтил)амин, троксацитабин, урамустин, вадимезан, винфлунин, ZD6126 или зосуквидар.

5 **[0092]** Настоящее изобретение дополнительно относится к способу применения соединений или фармацевтических композиций, предусмотренных в данном документе, в комбинации с лучевой терапией для подавления аномального роста
10 клеток или лечения гиперпролиферативного нарушения у млекопитающего. Методики применения лучевой терапии известны из уровня техники, и данные методики можно применять в комбинированной терапии, описанной в данном документе. Введение соединения по настоящему изобретению в данной комбинированной терапии может быть определено, как описано в данном документе.

[0093] Лучевую терапию можно применять посредством одного из нескольких способов или комбинации способов, включая без ограничения наружную лучевую
15 терапию, внутреннюю лучевую терапию, лучевую терапию, обеспечиваемую имплантатом, стереотаксическую радиохимию, системную лучевую терапию, радиотерапию и постоянную или временную внутритканевую брахитерапию. Применяемый в данном документе термин "брахитерапия" относится к лучевой терапии, осуществляемой посредством пространственно ограниченного
20 радиоактивного материала, вводимого в организм в опухоль или вблизи нее или в другое место пролиферативной вследствие заболевания ткани. Термин без ограничения предназначен для включения воздействия радиоактивных изотопов (например, At-211, I-131, I-125, Y-90, Re-186, Re-188, Sm-153, Bi-212, P-32 и радиоактивных изотопов Lu). Подходящие источники излучения для применения в качестве средства, улучшающего
25 состояние клеток, по настоящему изобретению включают как твердые вещества, так и жидкости. В качестве неограничивающего примера источником излучения может быть радионуклид, такой как I-125, I-131, Yb-169, Ir-192 в качестве твердого источника, I-125 в качестве твердого источника, или другие радионуклиды, которые излучают фотоны, бета-частицы, гамма-излучение или другие лучи, оказывающие
30 терапевтическое действие. Радиоактивный материал также может представлять собой текучую среду, полученную из любого раствора радионуклида(радионуклидов), например, раствора I-125 или I-131, или радиоактивная текучая среда может быть получена с использованием взвеси подходящей текучей среды, содержащей небольшие

частицы твердых радионуклидов, таких как Au-198, Y-90. Более того, радионуклид(радионуклиды) может(могут) быть включен(включены) в состав геля или радиоактивных микросфер.

[0094] Соединения или фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно применять в комбинации с определенным количеством одного или нескольких веществ, выбранных из антиангиогенных средств, ингибиторов передачи сигнала, антипролиферативных средств, ингибиторов гликолиза или ингибиторов аутофагии.

[0095] Антиангиогенные средства, такие как ингибиторы MMP-2 (матриксной металлопротеиназы 2), ингибиторы MMP-9 (матриксной металлопротеиназы 9) и ингибиторы COX-11 (циклооксигеназы 11), можно применять в сочетании с соединением по настоящему изобретению и фармацевтическими композициями, описанными в данном документе. Антиангиогенные средства включают, например, рапамицин, темсиролимус (CCI-779), эверолимус (RAD001), сорафениб, сунитиниб и бевацизумаб. Примеры применимых ингибиторов COX-II включают алекоксиб, валдекоксиб и рофекоксиб. Примеры применимых ингибиторов матриксной металлопротеиназы описаны в WO 96/33172, WO 96/27583, публикации заявки на европейский патент EP0818442, публикации заявки на европейский патент EP1004578, WO 98/07697, WO 98/03516, WO 98/34918, WO 98/34915, WO 98/33768, WO 98/30566, публикации заявки на европейский патент 606046, публикации заявки на европейский патент 931788, WO 90/05719, WO 99/52910, WO 99/52889, WO 99/29667, WO1999007675, публикации заявки на европейский патент EP1786785, публикации заявки на европейский патент № EP1181017, публикации заявки на патент США № US20090012085, публикации заявки на патент США US5863949, публикации заявки на патент США US5861510 и публикации заявки на европейский патент EP0780386, все из которых включены в данный документ во всей своей полноте посредством ссылки. Предпочтительными ингибиторами MMP-2 и MMP-9 являются таковые, которые имеют небольшую активность ингибирования MMP-1 или не имеют ее. Более предпочтительными являются ингибиторы, которые селективно ингибируют MMP-2 и/или MMP-9 по сравнению с другими матриксными металлопротеиназами (т. е. MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12 и MMP-13). Некоторыми конкретными примерами ингибиторов MMP, применимых в настоящем изобретении, являются AG-3340, RO 32-3555 и RS 13-0830.

[0096] Соединения по настоящему изобретению также можно применять в вариантах совместной терапии с другими противораковыми средствами, такими как ацеманнан, акларубицин, альдеслейкин, алемтузумаб, алитретиноин, альтретамин, амифостин, аминоклевулиновая кислота, амрубицин, амсакрин, анагрелид, анастрозол, ANCER, анцестим, арглабин, триоксид мышьяка, BAM 002 (Novelos), бексаротен, бикалутамид, броксуридин, капецитабин, целмолейкин, цетрореликс, кладрибин, клотримазол, цитарабин оксфосфат, DA 3030 (Dong-A), даклизумаб, денилейкин дифтитокс, деслорелин, дексразоксан, дилазеп, доцетаксел, докозанол, доксеркальциферол, доксифлуридин, доксорубицин, бромокриптин, кармустин, цитарабин, фторурацил, НИТ-диклофенак, интерферон альфа, даунорубицин, доксорубицин, третиноин, эдельфозин, эдреколомаб, эфлорнитин, эмитефур, эпирубицин, эпоэтин бета, этопозид фосфат, экземестан, экзисулинд, фадрозол, филграстим, финастерид, флударабина фосфат, форместан, фотемустин, нитрат галлия, гемцитабин, гемтузумаб зогамицин, комбинация гимерацил/отерацил/тегафур, гликопин, гозерелин, гептаплатин, хорионический гонадотропин человека, зародышевый альфа-фетопротеин человека, ибандроновая кислота, идарубицин, (имиквимод, интерферон альфа, интерферон альфа природный, интерферон альфа-2, интерферон альфа-2а, интерферон альфа-2b, интерферон альфа-N1, интерферон альфа-пз, интерферон альфакон-1, интерферон-альфа, природный интерферон-бета, интерферон-бета-1а, интерферон бета-1b, интерферон-гамма, природный интерферон гамма-1а, интерферон гамма-1b, интерлейкин-1 бета, йобенгуан, иринотекан, ирсогладин, ланреотид, LC 9018 (Yakult), лефлуномид, ленограстим, лентинана сульфат, летрозол, лейкоцитарный альфа-интерферон, лейпрорелин, левамизол + фторурацил, лиарозол, лобоплатин, лонидамин, ловастатин, мазопрокол, меларсопрол, метоклопрамид, мифепристон, милтефозин, миримостим, некомплементарная двухцепочечная РНК, митогуазон, митолактол, митоксантрон, молграмостим, нафарелин, налоксон + пентазоцин, нартограстим, недаплатин, нилутамид, носкапин, новый эритропозз-стимулирующий белок, октреотид NSC 631570, опрелвекин, озатерон, оксалиплатин, паклитаксел, памидроновая кислота, пегаспаргаза, пегинтерферон-альфа-2b, натрия пентозана полисульфат, пентостатин, пицибанил, пирарубицин, антитимоцитарные поликлональные антитела кролика, полиэтиленгликоль интерферон-альфа-2а, порфимер натрия, ралоксифен, ралтитрексед, разбуриказа, рения Re 186 этидронат, RII ретинамид, ритуксимаб, ромуртид, самария (153 Sm) лексидронам, сарграмостим, сизофиран, собузоксан, сонермин, стронция-89 хлорид, сурамин, тазонермин,

- тазаротен, тегафур, темопорфин, темозоломид, тенипозид, тетрахлордекаоксид, талидомид, тимальфазин, тиротропин альфа, топотекан, торемифен, тоситумомаб-иод 131, трастузумаб, треосульфат, третиноин, трилостан, триметрексамат, трипторелин, фактор некроза опухоли альфа, природный, убенимекс, вакцина от рака мочевого пузыря, вакцина Маруямы, вакцина на основе лизата меланомы, валрубицин, вертепорфин, винорелбин, вирулизин, зиностатин стималамер или золедроновая кислота; абареликс; AE 941 (Aetema), амбамустин, антисмысловый олигонуклеотид, bcl-2 (Genta), APC 8015 (Dendreon), цетуксимаб, децитабин, дексаминоглутетимид, диазиквон, EL 532 (Elan), EM 800 (Endorecherche), энилурацил, этанидазол, фенретирид, филграстим SD01 (Amgen), фулвестрант, галоцитабин, иммуноген гастрин 17, HLA-B7 для генной терапии (Vical), гранулоцитарный макрофаговый колониестимулирующий фактор, гистамин дигидрохлорид, ибритумомаб тиуксетан, иломастат, IM 862 (Cytran), интерлейкин-2, ипроксифен, LDI 200 (Milkhaus), леридистим, линтузумаб, моноклональное антитело CA 125 (Biomira), противораковые моноклональные антитела (Japan Pharmaceutical Development), моноклональные антитела HER-2 и Fc (Medarex), идиотипическое моноклональное антитело 105AD7 (CRC Technology), идиотипическое моноклональное антитело CEA (Trilex), моноклональное антитело LYM-1-иод 131 (Techniclone), моноклональное антитело к полиморфному эпителиальному муцину, меченное иттрием 90 (Antisoma), маримастат, меногарил, митумомаб, мотексафин гадолиний, MX 6 (Galderma), неларабин, нолатрексед, белок Р 30, пегвизомант, пеметрексед, порфирамицин, приномастат, RL 0903 (Shire), рубитекан, сатраплатин, фенилацетат натрия, спарфозиновая кислота, SRL 172 (SR Pharma), SU 5416 (SUGEN, в настоящее время Pfizer, Inc.), TA 077 (Tanabe), тетратиомолибдат, талибластин, тромбopoэтин, этилэтиопурпурин олова, тирапазамин, противораковая вакцина (Biomira), противомеланомная вакцина (Нью-Йоркский университет), противомеланомная вакцина (институт Слоуна-Кеттеринга), вакцина на основе онколизата меланомы (Нью-Йоркский медицинский колледж), вакцина на основе лизатов клеток вирусной меланомы (Королевская больница Ньюкасла) или валсподар.
- 30 **[0097]** Соединения по настоящему изобретению можно дополнительно применять с ингибиторами VEGFR. Другие соединения, описанные в следующих патентах и заявках на патенты, можно применять в комбинированной терапии: US 6258812, US 2003/0105091, WO 01/37820, US 6235764, WO 01/32651, US 6630500, US 6515004,

US 6713485, US 5521184, US 5770599, US 5747498, WO 02/68406, WO 02/66470, WO 02/55501, WO 04/05279, WO 04/07481, WO 04/07458, WO 04/09784, WO 02/59110, WO 99/45009, WO 00/59509, WO 99/61422, US 5990141, WO 00/12089 и WO 00/02871.

[0098] В некоторых вариантах осуществления комбинация предусматривает

5 композицию по настоящему изобретению в комбинации с по меньшей мере одним антиангиогенным средством. К таким средствам относятся без ограничения полученные *in vitro* синтетическим путем химические композиции, антитела, антигенсвязывающие участки, радионуклиды, а также их комбинации и конъюгаты. Средство может представлять собой агонист, антагонист, аллостерический модулятор, токсин или, более широко, может действовать ингибирующим или стимулирующим
10 образом на свою мишень (например, активация или ингибирование рецептора или фермента) и тем самым способствует гибели клеток или останавливает клеточный рост.

[0099] Иллюстративные антиангиогенные средства включают ERBITUX™ (ИМС-

15 C225), средства, ингибирующие KDR (рецептор домена киназы) (например, антитела и антигенсвязывающие участки, которые специфически связываются с рецептором домена киназы), средства, представляющие собой антитела к VEGF (например, антитела и антигенсвязывающие участки, которые специфически связываются с VEGF, или растворимые рецепторы VEGF или их лигандсвязывающий участок), такие как
20 AVASTIN™ или VEGF-TRAP™, и средства, представляющие собой антитела к рецептору VEGF (например, антитела или антигенсвязывающие участки, которые специфически связываются с ним), средства, ингибирующие EGFR (например, антитела или антигенсвязывающие участки, которые специфически связываются с ним), такие как Vectibix (панитумумаб), IRESSA™ (гефитиниб), TARCEVA™
25 (эрлотиниб), средства, представляющие собой антитела к Ang1 и Ang2 (например, антитела или антигенсвязывающие участки, которые специфически связываются с ним или с их рецепторами, например, Tie2/Tek), а также ингибирующие средства, представляющие собой антитела к Tie2-киназе (например, антитела или антигенсвязывающие участки, которые специфически связываются с ней).

30 Фармацевтические композиции по настоящему изобретению также могут содержать одно или несколько средств (например, антитела, антигенсвязывающие участки или растворимые рецепторы), которые специфически связываются и ингибируют активность факторов роста, таких как антагонисты фактора роста гепатоцитов (HGF,

также известного как рассеивающий фактор) и антитела или антигенсвязывающие участки, которые специфически связываются с его рецептором "c-met".

[00100] Другие антиангиогенные средства включают кампат, IL-8, B-FGF, антагонисты Tek (Ceretti et al., публикация заявки на патент США № 2003/0162712, патент США № 6413932), средства, представляющие собой антитела к TWEAK (например, специфически связывающиеся антитела или антигенсвязывающие участки или антагонисты растворимого рецептора TWEAK, см. Wiley, патент США № 6727225), домен дизинтегрин ADAM в качестве антагониста связывания интегрин с его лигандами (Fanslow et al., публикация заявки на патент США № 2002/0042368), специфически связывающиеся антитела к eph-рецептору и/или антитела к эфрину или антигенсвязывающие участки (патенты США №№ 5981245, 5728813, 5969110, 6596852, 6232447, 6057124 и члены их патентного семейства) и антагонисты, представляющие собой антитела к PDGF-BB (например, специфически связывающиеся антитела или антигенсвязывающие участки), а также антитела или антигенсвязывающие участки, специфически связывающиеся с PDGF-BB-лигандами, и средства, представляющие собой ингибиторы PDGFR-киназы (например, антитела или антигенсвязывающие участки, которые специфически связываются с ней).

[0100] Дополнительные антиангиогенные/противоопухолевые средства включают: SD-7784 (Pfizer, США); циленгитид (Merck KGaA, Германия, EPO 770622); пегаптаниб октанатрия (Gilead Sciences, США); альфа-статин (BioActa, Великобритания); M-PGA (Celgene, США, US 5712291); илломастат (Arriva, США, US 5892112); эмаксаниб (Pfizer, США, US 5792783); ваталаниб (Novartis, Швейцария); 2-метоксиэстрадиол (EntreMed, в настоящее время CASI Pharmaceuticals, США); TLC ELL-12 (Elan, Ирландия); анекортав ацетат (Alcon, США); моноклональное антитело альфа-D148 (Amgen, США); CEP-7055 (Cephalon, США); моноклональное антитело к Vn (Crucell, Нидерланды) DAC:антиангиоген (ConjuChem, Канада); ангиоцидин (InKine Pharmaceutical, США); KM-2550 (Kyowa Hakko, Япония); SU-0879 (Pfizer, США); CGP-79787 (Novartis, Швейцария, EP 970070); технология ARGENT (Ariad, США); YIGSR-Stealth (Johnson & Johnson, США); фрагмент фибриногена-E (BioActa, Великобритания); ингибитор ангиогенеза (Trigen, Великобритания); ТВС-1635 (Encysive Pharmaceuticals, США); SC-236 (Pfizer, США); АВТ-567 (Abbott, США); метастатин (EntreMed, США); ингибитор ангиогенеза (Triper, Швеция); маспин (Sosei, Япония); 2-метоксиэстрадиол (Oncology Sciences Corporation, США); ER-68203-00

(IVAX, США); бенефин (Lane Labs, США); Tz-93 (Tsumura, Япония); TAN-1120 (Takeda, Япония); FR-111142 (Fujisawa, Япония, JP 02233610); тромбоцитарный фактор 4 (RepliGen, США, EP 407122); антагонист фактора роста сосудистого эндотелия (Borean, Дания); бевацизумаб (pINN), (Genentech, США); ингибиторы ангиогенеза (SUGEN, США); XL 784 (Exelixis, США); XL 647 (Exelixis, США); моноклональное антитело, альфа5бета3 интегрин второго поколения (Applied Molecular Evolution, США и MedImmune, США); средство для генной терапии ретинопатии (Oxford BioMedica, Великобритания); энзастаурина гидрохлорид (USAN) (Lilly, США); CEP 7055 (Cephalon, США и Sanofi-Synthelabo, Франция); BC 1 (Институт исследований злокачественных опухолей Генуи, Италия); ингибитор ангиогенеза (Alchemia, Австралия); антагонист VEGF (Regeneron, США); антиангиогенные препараты на основе rBPI 21 и BPI (ХОМА, США); PI 88 (Progen, Австралия); циленгитид (pINN) (Merck KGaA, Германия; Мюнхенский технический университет, Германия, Клиника и исследовательский фонд Скриппса, США); цетуксимаб (INN) (Aventis, Франция); AVE 8062 (Ajinomoto, Япония); AS 1404 (Лаборатория онкологических исследований, Новая Зеландия); SG 292 (Telios, США); эндостатин (Бостонская детская больница, США); ATN 161 (Attenuon, США); ангиостатин (Бостонская детская больница, США); 2-метоксиэстрадиол (Бостонская детская больница, США); ZD 6474 (AstraZeneca, Великобритания); ZD 6126 (Angiogene Pharmaceuticals, Великобритания); PPI 2458 (Praecis, США); AZD 9935 (AstraZeneca, Великобритания); AZD 2171 (AstraZeneca, Великобритания); ваталаниб (pINN) (Novartis, Швейцария и Schering AG, Германия); ингибиторы сигнального пути тканевого фактора (EntreMed, США); пегаптаниб (Pinn) (Gilead Sciences, США); ксанторизол (Университет Ёнсе, Южная Корея); генноинженерная вакцина, VEGF-2 (Клиника и исследовательский фонд Скриппса, США); SPV5.2 (Supratek, Канада); SDX 103 (Калифорнийский университет в Сан-Диего, США); PX 478 (ProlX, США); метастатин (EntreMed, в настоящее время CASI Pharmaceuticals, США); тропонин I (Гарвардский университет, США); SU 6668 (SUGEN, в настоящее время Pfizer, Inc., США); OXI 4503 (OXiGENE, США); о-гуанидины (Dimensional Pharmaceuticals, США); мотупорамин С (Университет Британской Колумбии, Канада); CDP 791 (Celltech Group, Великобритания); атипримод (pINN) (GlaxoSmithKline, Великобритания); E 7820 (Eisai, Япония); CYC 381 (Гарвардский университет, США); AE 941 (Aeterna, Канада); вакцина от ангиогенеза (EntreMed, в настоящее время CASI Pharmaceuticals, США); ингибитор активатора плазминогена урокиназы (Dendreon, США); оглуфанид (pINN) (Melmotte, США);

ингибиторы HIF-1 альфа (Xenova, Великобритания); CEP 5214 (Cephalon, США); BAY RES 2622 (Bayer, Германия); ангиоцидин (InKine, США); A6 (Angstrom, США); KR 31372 (Корейский исследовательский институт химической технологии, Южная Корея); GW 2286 (GlaxoSmithKline, Великобритания); EHT 0101 (ExonHit, Франция);

5 CP 868596 (Pfizer, США); CP 564959 (OSI, США); CP 547632 (Pfizer, США); 786034 (GlaxoSmithKline, Великобритания); KRN 633 (Kirin Brewery, Япония); система внутриглазной доставки лекарственных средств, 2-метоксиэстрадиол (EntreMed, США); ангинекс (Маастрихтский университет, Нидерланды, и Миннесотский университет, США); ABT 510 (Abbott, США); AAL 993 (Novartis, Швейцария); VEGI

10 (ProteomTech, США); ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (Национальный институт старения, США); SU 11248 (Pfizer, США и SUGEN США); ABT 518 (Abbott, США); YH16 (Yantai Rongchang, Китай); S-3APG (Бостонская детская больница, США и EntreMed, США); моноклональное антитело, KDR (ImClone Systems, США); моноклональное антитело, альфа5бета1 (Protein Design, США); ингибитор киназы KDR

15 (Celltech Group, Великобритания, и Johnson & Johnson, США); GFB 116 (Южно-Флоридский университет, США, и Йельский университет, США); CS 706 (Sankyo, Япония); пролекарство комбретастинов A4 (университет штата Аризона, США); хондроитиназа AC (IBEX, Канада); BAY RES 2690 (Bayer, Германия); AGM 1470 (Гарвардский университет, США, Takeda, Япония, и TAP, США); AG 13925 (Agouron,

20 США); тетраиомолибдат (Мичиганский университет, США); GCS 100 (Университет Уэйна, США) CV 247 (Ivy Medical, UK); CKD 732 (Chong Kun Dang, Южная Корея); моноклональное антитело, фактор роста сосудистого эндотелия (Xenova, Великобритания); ирсогладин (INN) (Nippon Shinyaku, Япония); RG 13577 (Aventis, Франция); WX 360 (Wilex, Германия); скваламин (pINN) (Genaera, США); RPI 4610

25 (Sirna, США); средство терапии рака (Marinova, Австралия); ингибиторы гепараназы (InSight, Израиль); KL 3106 (Kolon, Южная Корея); хонокиол (Университет Эмори, США); ZK CDK (Schering AG, Германия); ZK Angio (Schering AG, Германия); ZK 229561 (Novartis, Швейцария, и Schering AG, Германия); XMP 300 (ХОМА, США); VGA 1102 (Taisho, Япония); модуляторы рецепторов VEGF (Фармакопоя США);

30 антагонисты VE-кадгерина-2 (ImClone Systems, США); вазостатин (Национальный институт здоровья, США); вакцина Flk-1 (ImClone Systems, США); TZ 93 (Tsumura, Япония); тумстатин (больница Бет-Изрэйел, США); укороченный растворимый FLT 1 (рецептор 1 фактора роста сосудистого эндотелия) (Merck & Co, США); лиганды Tie-2

(Regeneron, США) и ингибитор тромбоспондина 1 (Фонд здоровья, образования и исследований Аллегейни, США).

[0101] Ингибиторы аутофагии включают без ограничения хлорохин, 3-метиладенин, гидроксихлорохин (Plaquenil™), бафиломицин A1, 5-амино-4-

5 имидазолкарбоксамидрибозид (AICAR), токсины водорослей, подавляющие аутофагию, которые ингибируют протеинфосфатазы типа 2A или типа 1, аналоги сAMP и лекарственные средства, которые повышают уровни сAMP, такие как аденозин, LY204002, N6-меркаптопуринрибозид и винбластин. Кроме того, также можно применять антисмысловую или siRNA, которая ингибирует экспрессию белков, 10 в том числе без ограничения ATG5 (которые вовлечены в аутофагию).

[0102] Дополнительные фармацевтически активные соединения/средства, которые можно применять в лечении видов рака и которые можно применять в комбинации с одним или несколькими соединениями по настоящему изобретению включают эпоэтин альфа, дарбэпоэтин альфа, панитумумаб, пэгфилграстим, палифермин, филграстим, 15 деносумаб, анцестим, AMG 102, AMG 176, AMG 386, AMG 479, AMG 655, AMG 745, AMG 951 и AMG 706 или их фармацевтически приемлемые соли.

[0103] В некоторых вариантах осуществления композицию, представленную в данном документе, вводят совместно с химиотерапевтическим средством. Подходящие химиотерапевтические средства могут включать природные продукты, такие как 20 алкалоиды барвинка (например, винбластин, винкрестин и винорелбин), паклитаксел, эпидиподофиллотоксины (например, этопозид и тенипозид), антибиотики (например, дактиномицин (актиномицин D), даунорубицин, доксорубицин и идарубицин), антрациклины, митоксантрон, блеомицины, пликамицин (митрамицин), митомицин, ферменты (например, L-аспарагиназа, которая системно метаболизирует L-аспарагин и 25 лишает его клетки, которые не обладают способностью синтезировать собственный аспарагин), антитромбоцитарные средства, антипролиферативные/антимитотические алкилирующие средства, такие как азотистые иприты (например, мехлорэтамин, циклофосфамид и аналоги, мелфалан и хлорамбуцил), этиленимины и метилмеламины (например, гексаметилмеламин и тиотепа), ингибиторы CDK (например, селициклиб, 30 UCN-01, P1446A-05, PD-0332991, динациклиб, P27-00, AT-7519, RGB286638 и SCH727965), алкилсульфонаты (например, бусульфан), производные нитрозомочевины (например, кармустин (BCNU) и аналоги, а также стрептозоцин), тразенес-дакарбазинин (DTIC), антипролиферативные/антимитотические антиметаболиты, такие

как аналоги фолиевой кислоты (например, метотрексат), пиримидиновые аналоги (например, фторурацил, флоксуридин и цитарабин), пуриновые аналоги и родственные ингибиторы (например, меркаптопурин, тиогуанин, пентостатин и 2-хлордезоксиаденозин), ингибиторы ароматазы (например, анастрозол, экземестан и летрозол) и координационные комплексы платины (например, цисплатин и карбоплатин), прокарбазин, гидроксимочевина, митотан, аминоклутетимид, ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC) (например, трихостатин, натрия бутират, апицидан, субероиланилидгидроаминовая кислота, вориностат, LBH 589, ромидеписин, ACY-1215 и панобиностат), ингибиторы mTog (например, темсиролимуc, эверолимуc, ридафоролимуc и сиролимуc), ингибиторы KSP(Eg5) (например, Argy 520), связывающиеся с ДНК средства (например, Zalypsis), ингибитор PI3K дельта (например, GS-1101 и TGR-1202), ингибитор PI3K дельта и гамма (например, CAL-130), ингибитор мультикиназы (например, TG02 и сорафениб), гормоны (например, эстроген) и агонисты гормонов, такие как агонисты релизинг-фактора лютеинизирующего гормона (LHRH) (например, гозерелин, лейпролид и трипторелин), BAFF-нейтрализующее антитело (например, LY2127399), ингибиторы IKK, ингибиторы p38MAPK, антитела к IL-6 (например, CNTO328), ингибиторы теломеразы (например, GRN 163L), ингибиторы авроракиназы (например, MLN8237), моноклональные антитела поверхности клеток (например, антитела к CD38 (HUMAX-CD38), антитела к CS1 (например, элотузумаб), ингибиторы HSP90 (например, 17 AAG и KOS 953), ингибиторы PI3K/Akt (например, перифозин), ингибитор Akt (например, GSK-2141795), ингибиторы PKC (например, энзастаурин), разновидности FTI (например, Zarnestra™), антитела к CD138 (например, BT062), ингибитор специфичной киназы Torc1/2 (например, INK128), ингибитор киназы (например, GS-1101), ER/UPR нацеливающее средство (например, MKC-3946), ингибитор cFMS (например, ARRY-382), ингибитор JAK1/2 (например, CYT387), ингибитор PARP (например, олапариб и велипариб (ABT-888)), антагонист BCL-2. Другие химиотерапевтические средства могут включать мехлорэтамин, камптотецин, ифосфамид, тамоксифен, ралоксифен, гемцитабин, навелбин, сорафениб или любой аналог или производный вариант вышеуказанных.

[0104] Соединения по настоящему изобретению также можно применять в комбинации с лучевой терапией, гормональной терапией, хирургией и

иммунотерапией, при этом такие виды терапии хорошо известны специалистам в данной области техники.

[0105] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию, представленную в данном документе, вводят совместно со стероидом. Подходящие стероиды могут включать без ограничения 21-ацетоксипрегненолон, алклометазон, алгестон, амцинонид, беклометазон, бетаметазон, будесонид, хлорпреднизон, клобетазол, клокортолон, клопреднол, кортикостерон, кортизон, кортивазол, дефлазакорт, десонид, дезоксиметазон, дексаметазон, дифлоразон, дифлукортолон, дифупреднат, эноксолон, флуазакорт, флуклоронид, флуметазон, флунизолид, флуоцинолон ацетонид, флуоцинонид, флуокортин бутил, флуокортолон, фторметолон, флуперолона ацетат, флупреднидена ацетат, флупреднизолон, флурандренолид, флутиказона пропионат, формокортал, галцинонид, галобетазола пропионат, галометазон, гидрокортизон, лотепреднол этабонат, мазипредон, медризон, мепреднизон, метилпреднизолон, мометазона фуруат, параметазон, предникарбат, преднизолон, преднизолона 25-диэтиламиноацетат, преднизолона натрия фосфат, преднизон, преднивал, преднилиден, римексолон, тиксокортол, триамцинолон, триамцинолон ацетонид, триамцинолон бенетонид, триамцинолон гексацетонид, а также их соли и/или производные. В конкретном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению также можно применять в комбинации с дополнительными фармацевтически активными средствами, которые используются для лечения тошноты. Примеры средств, которые можно применять для лечения тошноты, включают дронабинол, гранисетрон, метоклопрамид, ондансетрон и прохлорпемазин или их фармацевтически приемлемые соли.

[0106] Соединения по настоящему изобретению также можно применять в комбинации с дополнительным фармацевтически активным соединением, которое нарушает или ингибирует пути передачи сигнала RAS-RAF-ERK или PI3K-AKT-TOR. В других таких комбинациях дополнительное фармацевтически активное соединение представляет собой антагонист PD-1 и PD-L1. Соединения или фармацевтические композиции по настоящему раскрытию также можно применять в комбинации с количеством одного или нескольких веществ, выбранных из ингибиторов EGFR, ингибиторов MEK, ингибиторов PI3K, ингибиторов AKT, ингибиторов TOR, ингибиторов Mcl-1, ингибиторов BCL-2, ингибиторов SHP2, ингибиторов протеасом и иммунных терапевтических препаратов, включая моноклональные антитела,

иммуномодулирующие имидазы (IMiD), средства, представляющие собой антитела к PD-1, PDL-1, CTLA4, LAG1 и OX40, агонисты GITR, CAR-T-клетки и BiTE.

[0107] Ингибиторы EGFR включают без ограничения низкомолекулярные антагонисты, ингибиторы на основе антител или специфические антисмысловые нуклеотид или siRNA. Применимые ингибиторы EGFR на основе антител включают 5 цетуксимаб (эрбитукс), панитумумаб (вектибикс), залутумумаб, нимотузумаб и матузумаб. Низкомолекулярные антагонисты EGFR включают гефитиниб, эрлотиниб (тарцева) и совсем недавно разработанный лапатиниб (тайкерб). См., например, Yan L, et. al., *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics In Oncology Therapeutic Antibody* 10 *Development*, BioTechniques 2005; 39(4): 565-8 и Paez J G, et. al., *EGFR Mutations In Lung Cancer Correlation With Clinical Response To Gefitinib Therapy*, Science 2004; 304(5676): 1497-500.

[0108] Неограничивающие примеры низкомолекулярных ингибиторов EGFR включают любой из ингибиторов EGFR, описанных в следующих патентных 15 публикациях, и все фармацевтически приемлемые соли и сольваты указанных ингибиторов EGFR: заявка на европейский патент EP 520722, опубликованная 30 декабря 1992 г.; заявка на европейский патент EP 566226, опубликованная 20 октября 1993 г.; публикация поданной согласно PCT международной заявки WO 96/33980, опубликованная 31 октября 1996 г.; патент США № 5747498, выданный 5 мая 1998 г.; 20 публикация поданной согласно PCT международной заявки WO 96/30347, опубликованная 3 октября 1996 г.; заявка на европейский патент EP 787772, опубликованная 6 августа 1997 г.; публикация поданной согласно PCT международной заявки WO 97/30034, опубликованная 21 августа 1997 г.; публикация поданной согласно PCT международной заявки WO 97/30044, опубликованная 21 августа 1997 г.; 25 публикация поданной согласно PCT международной заявки WO 97/38994, опубликованная 23 октября 1997 г.; публикация поданной согласно PCT международной заявки WO 97/49688, опубликованная 31 декабря 1997 г.; заявка на европейский патент EP 837063, опубликованная 22 апреля 1998 г.; публикация поданной согласно PCT международной заявки WO 98/02434, опубликованная 22 30 января 1998 г.; публикация поданной согласно PCT международной заявки WO 97/38983, опубликованная 23 октября 1997 г.; публикация поданной согласно PCT международной заявки WO 95/19774, опубликованная 27 июля 1995 г.; публикация поданной согласно PCT международной заявки WO 95/19970, опубликованная 27 июля

1995 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 97/13771, опубликованная 17 апреля 1997 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 98/02437, опубликованная 22 января 1998 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 98/02438, опубликованная 22 января 1998 г.;

5 публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 97/32881, опубликованная 12 сентября 1997 г.; заявка на патент Германии DE 19629652, опубликованная 29 января 1998 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 98/33798, опубликованная 6 августа 1998 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 97/32880, опубликованная 12 сентября 1997 г.;

10 публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 97/32880, опубликованная 12 сентября 1997 г.; заявка на европейский патент EP 682027, опубликованная 15 ноября 1995 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 97/02266, опубликованная 23 января 1997 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 97/27199, опубликованная 31 июля

15 1997 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 98/07726, опубликованная 26 февраля 1998 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 97/34895, опубликованная 25 сентября 1997 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 96/31510', опубликованная 10 октября 1996 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки

20 WO 98/14449, опубликованная 9 апреля 1998 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 98/14450, опубликованная 9 апреля 1998 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 98/14451, опубликованная 9 апреля 1998 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 95/09847, опубликованная 13 апреля 1995 г.; публикация поданной согласно РСТ

25 международной заявки WO 97/19065, опубликованная 29 мая 1997 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 98/17662, опубликованная 30 апреля, 1998 г.; патент США № 5789427, выданный 4 августа 1998 г.; патент США № 5650415, выданный 22 июля 1997 г.; патент США № 5656643, выданный 12 августа 1997 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 99/35146,

30 опубликованная 15 июля 1999 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 99/35132, опубликованная 15 июля 1999 г.; публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 99/07701, опубликованная 18 февраля 1999 г.; и публикация поданной согласно РСТ международной заявки WO 92/20642, опубликованная 26 ноября 1992 г. Дополнительные неограничивающие примеры

низкомолекулярных ингибиторов EGFR включают любой из ингибиторов EGFR, описанный в Traxler, P., 1998, Exp. Opin. Ther. Patents 8(12):1599-1625.

[0109] Ингибиторы EGFR на основе антител включают любое антитело к EGFR или фрагмент антитела, которые могут частично или полностью блокировать активацию EGFR с помощью его природного лиганда. Неограничивающие примеры ингибиторов EGFR на основе антител включают таковые, описанные в Modjtahedi, H., et al., 1993, Br. J. Cancer 67:247-253; Teramoto, T., et al., 1996, Cancer 77:639-645; Goldstein et al., 1995, Clin. Cancer Res. 1:1311-1318; Huang, S. M., et al., 1999, Cancer Res. 59(8):1935-40; и Yang, X., et al., 1999, Cancer Res. 59:1236-1243. Таким образом, ингибитор EGFR может представлять собой моноклональное антитело Mab E7.6.3 (Yang, 1999 выше) или Mab C225 (№ доступа ATCC HB-8508) или антитело или фрагмент антитела, характеризующиеся специфичностью связывания с ним.

[0110] Ингибиторы KRAS^{G12C} по настоящему изобретению можно применять в комбинации с ингибиторами MEK. Конкретные ингибиторы MEK, которые можно применять в комбинациях по настоящему изобретению, включают PD-325901, траметиниб, пимасертиб, MEK162 [также известный как биниметиниб], TAK-733, GDC-0973 и AZD8330. Конкретный ингибитор MEK, который можно применять вместе с ингибитором KRAS^{G12C} в комбинациях по настоящему изобретению, представляет собой траметиниб (торговая марка: Mekinist[®], коммерчески доступный от Novartis Pharmaceuticals Corp.). Другой конкретный ингибитор MEK представляет собой N-(((2R)-2,3-дигидроксипропил)окси)-3,4-дифтор-2-((2-фтор-4-йодфенил)амино)бензамид, также известный как AMG 1009089, 1009089 или PD-325901. Другой конкретный ингибитор MEK, который можно применять в комбинациях по настоящему изобретению, включает кобиметиниб. Ингибиторы MEK включают без ограничения CI-1040, AZD6244, PD318088, PD98059, PD334581, RDEA119, ARRY-142886 и ARRY-438162.

[0111] Ингибиторы PI3K включают без ограничения вортманнин, аналоги 17-гидроксивортманнина, описанные в WO 06/044453, 4-[2-(1H-индазол-4-ил)-6-[[4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил]метил]тиено[3,2-d]пиримидин-4-ил]морфолин (также известный как GDC 0941 и описанный в публикациях согласно PCT №№ WO 09/036082 и WO 09/055730), 2-метил-2-[4-[3-метил-2-оксо-8-(хинолин-3-ил)-2,3-дигидроимидазо[4,5-c]хинолин-1-ил]фенил]пропионитрил (также известный как BEZ 235 или NVP-BEZ 235 и описанный в публикации согласно PCT

- № WO 06/122806), (S)-1-(4-((2-(2-аминопиримидин-5-ил)-7-метил-4-морфолинотиено[3,2-d]пиримидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-гидроксипропан-1-он (описанный в публикации согласно PCT № WO 2008/070740), LY294002 (2-(4-морфолинил)-8-фенил-4Н-1-бензопиран-4-он, доступный от Axon Medchem), PI 103
- 5 гидрохлорид (3-[4-(4-морфолинилпиридо-[3',2':4,5]фуоро[3,2-d]пиримидин-2-ил]фенола гидрохлорид, доступный от Axon Medchem), PIK 75 (N'-[(1E)-(6-бромимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метил]-N,2-диметил-5-нитробензолсульфоногидразида гидрохлорид, доступный от Axon Medchem), PIK 90 (N-(7,8-диметокси-2,3-дигидроимидазо[1,2-с]хиназолин-5-ил)-никотинамид, доступный от Axon Medchem), GDC-0941 бисмезилат
- 10 (2-(1H-индазол-4-ил)-6-(4-метансульфонилпиперазин-1-илметил)-4-морфолин-4-ил-тиено[3,2-d]пиримидин, доступный от Axon Medchem), AS-252424 (5-[1-[5-(4-фтор-2-гидроксифенил)-фуран-2-ил]-мет-(Z)-илиден]-тиазолидин-2,4-дион, доступный от Axon Medchem) и TGX-221 (7-метил-2-(4-морфолинил)-9-[1-(фениламино)этил]-4Н-пиридо-[1,2-а]пиримидин-4-он, доступный от Axon Medchem), XL-765 и XL-147.
- 15 Другие ингибиторы PI3K включают деметоксивиридин, перифосин, CAL101, PX-866, BEZ235, SF1126, INK1117, IPI-145, BKM120, XL147, XL765, паломид 529, GSK1059615, ZSTK474, PWT33597, IC87114, TG100-115, CAL263, PI-103, GNE-477, CUDC-907 и AEZS-136.

- [0112]** Ингибиторы АКТ включают без ограничения, Akt-1-1 (ингибирует Akt1)
- 20 (Barnett et al. (2005) *Biochem. J.*, 385 (Pt. 2), 399-408); Akt-1-1,2 (ингибирует Akt1 и 2) (Barnett et al. (2005) *Biochem. J.* 385 (Pt. 2), 399-408); API-59CJ-Ome (например, Jin et al. (2004) *Br. J. Рак* 91, 1808-12); 1-Н-имидазо[4,5-с]пиридинильные соединения (например, WO 05011700); индол-3-карбинол и их производные (например, патент США № 6656963; Sarkar and Li (2004) *J Nutr.* 134(12 Suppl), 3493S-3498S); перифозин
- 25 (например, препятствует локализации Akt в мембране; Dasmahapatra et al. (2004) *Clin. Cancer Res.* 10(15), 5242-52, 2004); липидные аналоги на основе эфира фосфатидилинозитола (например, Gills and Dennis (2004) *Expert. Opin. Investig. Drugs* 13, 787-97); и трицирибин (TCN или API-2 или NCI идентификатор: NSC 154020; Yang et al. (2004) *Cancer Res.* 64, 4394-9).

- 30 **[0113]** Ингибиторы TOR включают без ограничения AP-23573, CCI-779, эверолимус, RAD-001, рапамицин, темсиролиму, АТР-конкурентные ингибиторы TORC1/TORC2, включая PI-103, PP242, PP30 и Torin 1. Другие ингибиторы TOR в энхансере FKBP12; рапамицины и их производные, включая: CCI-779 (темсиролиму), RAD001

(эверолимус; WO 9409010) и AP23573; рапалог, например, как раскрыто в WO 98/02441 и WO 01/14387, например, AP23573, AP23464 или AP23841; 40-(2-гидроксиэтил)рапамицин, 40-[3-гидрокси(гидроксиметил)метилпропаноат]-рапамицин (также называемый CC1779), 40-эпи-(тетразолит)-рапамицин (также называемый

5 АВТ578), 32-деоксоррапамицин, 16-пентинилокси-32(S)-дигидрорапамицин и другие производные, раскрытые в WO 05005434; производные, раскрытые в патенте США № 5258389, WO 94/090101, WO 92/05179, патенте США № 5118677, патенте США № 5118678, патенте США № 5100883, патенте США № 5151413, патенте США № 5120842, WO 93/111130, WO 94/02136, WO 94/02485, WO 95/14023, WO 94/02136,

10 WO 95/16691, WO 96/41807, WO 96/41807 и патенте США № 5256790; фосфор-содержащие рапамициновые производные (например, WO 05016252); 4H-1-бензопиран-4-оновые производные (например, предварительная заявка на патент США № 60/528340).

[0114] Ингибиторы MCL-1 включают без ограничения AMG-176, MIK665 и S63845.

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

20 АВТ-263.

[0115] Ингибиторы KRAS^{G12C} также можно применять в комбинации с ингибиторами SHP2 в настоящем изобретении. Ингибиторы SHP2, которые можно применять в комбинациях по настоящему изобретению, включают без ограничения SHP099 и RMC-4550 или RMC-4630 от Revolutions Medicines в Редвуд-Сити,

25 Калифорния.

[0116] Ингибиторы протеасом включают без ограничения Kyrprolis[®] (карфилзомиб), Velcade[®] (бортезомиб) и опрозомиб.

[0117] Иммунные терапевтические препараты включают без ограничения средства, представляющие собой антитела к PD-1, средства, представляющие собой антитела к

30 PDL-1, средства, представляющие собой антитела к CTLA-4, средства, представляющие собой антитела к LAG1, и средства, представляющие собой антитела к OX40.

[0118] Моноклональные антитела включают без ограничения Darzalex[®] (даратумумаб), Herceptin[®] (трастузумаб), Avastin[®] (бевацизумаб), Rituxan[®] (ритуксумаб), Lucentis[®] (ранибизумаб) и Eylea[®] (афлиберцепт).

[0119] Иммуномодулирующие средства (IMiD) представляют собой класс

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

[0120] Ингибиторы на основе антитела к PD-1, в том числе без ограничения антитела, включают без ограничения пембролизумаб (Keytruda[®]), AMG 404 и

10 ниволумаб (Opdivo[®]). Иллюстративные антитела к PD-1 и способы их применения описаны Goldberg et al., *Blood* 110(1):186-192 (2007), Thompson et al., *Clin. Cancer Res.* 13(6):1757-1761 (2007) и Korman et al. в международной заявке № PCT/JP2006/309606 (публикация № WO 2006/121168 A1), каждый из которых явным образом включен в данный документ посредством ссылки. Они включают: Yervoy[™] (ипилимумаб) или
15 тремелимумаб (к CTLA-4), галиксимаб (к B7.1), BMS-936558 (к PD-1), MK-3475 (к PD-1), AMP224 (к B7DC), BMS-936559 (к B7-H1), MPDL3280A (к B7-H1), MEDI-570 (к ICOS), AMG557 (к B7H2), MGA271 (к B7H3), IMP321 (к LAG-3), BMS-663513 (к CD137), PF-05082566 (к CD137), CDX-1127 (к CD27), антитела к OX40 (Providence Health Services), huMAbOX40L (к OX40L), атацицепт (к TACI), CP-870893 (к CD40),
20 лукатумумаб (к CD40), дацетузумаб (к CD40), муромонаб-CD3 (к CD3), ипилумумаб (к CTLA-4). Иммунные терапевтические препараты также включают генетически сконструированные Т-клетки (например, клетки CAR-T) и биспецифические антитела (например, BiTE).

[0121] Агонисты GITR включают без ограничения слитые белки GITR и антитела к

25 GITR (например, бивалентные антитела к GITR), такие как белок слияния GITR, описанный в патенте США № 6111090box.c, европейском патенте № 090505B1, патенте США № 8586023, PCT-публикациях №№ WO 2010/003118 и 2011/090754, или антитело к GITR, описанное, например, в патенте США № 7025962, европейском патенте № 1947183B1, патенте США № 7812135, патенте США № 8388967, патенте
30 США № 8591886, европейском патенте № EP 1866339, PCT-публикации № WO 2011/028683, PCT-публикации № WO 2013/039954, PCT-публикации № WO 2005/007190, PCT-публикации № WO 2007/133822, PCT-публикации № WO 2005/055808, PCT-публикации № WO 99/40196, PCT-публикации №

WO 2001/03720, PCT-публикации № WO 99/20758, PCT-публикации № WO 2006/083289, PCT-публикации № WO 2005/115451, патенте США № 7618632 и PCT-публикации № WO 2011/051726.

[0122] Соединения, описанные в данном документе, можно применять в комбинации со средствами, раскрытыми в данном документе, или другими подходящими средствами в зависимости от состояния, лечение которого осуществляют.

Следовательно, в некоторых вариантах осуществления одно или несколько соединений по настоящему изобретению будут вводить совместно с другими средствами,

описанными выше. При применении в комбинированной терапии соединения,

описанные в данном документе, вводят одновременно или отдельно со вторым средством. Данное введение в комбинации может включать одновременное введение двух средств в одной и той же лекарственной форме, одновременное введение в отдельных лекарственных формах и отдельное введение. То есть соединение, описанное в данном документе, и любое из средств, описанных выше, могут быть

составлены вместе в одной и той же лекарственной форме и введены одновременно.

Альтернативно соединение по настоящему изобретению и любое из средств, описанных выше, можно вводить одновременно, при этом оба средства присутствуют в отдельных составах. В другом альтернативном варианте за введением соединения по настоящему изобретению может сразу следовать введение любого из средств,

описанных выше, или наоборот. В некоторых вариантах осуществления протокола отдельного введения соединения по настоящему изобретению и любое из средств, описанных выше, вводят с интервалом в несколько минут, или с интервалом в несколько часов, или с интервалом в несколько дней.

[0123] Поскольку в одном аспекте настоящего изобретения предусмотрено лечение заболевания/состояний с помощью комбинации фармацевтически активных соединений, которые можно вводить отдельно, настоящее изобретение дополнительно относится к объединению отдельных фармацевтических композиций в форме набора.

Набор содержит две отдельные фармацевтические композиции: соединение по настоящему изобретению и второе фармацевтическое соединение. Набор содержит

контейнер для содержания отдельных композиций, такой как разделенный на части флакон или пакет из фольги, разделенный на части. Дополнительные примеры контейнеров включают шприцы, коробки и мягкие резервуары. В некоторых вариантах осуществления набор содержит инструкции по применению отдельных компонентов.

Форма набора особенно предпочтительна, когда отдельные компоненты предпочтительно вводят в разных лекарственных формах (например, перорально и парентерально), вводят с различными интервалами между введением лекарственного средства, или когда подбор дозы отдельных компонентов комбинации будет

5 назначаться специалистом в области здравоохранения, который прописывает лечение.

[0124] Все патенты и другие публикации, изложенные в данном документе, включены в данный документ посредством ссылки.

[0125] Способы, представленные ниже, иллюстрируют конкретные варианты осуществления настоящего изобретения. Такие способы предназначены для

10 иллюстрации и не предназначены для ограничения объема формулы изобретения каким-либо образом.

Соответствующие способы синтеза

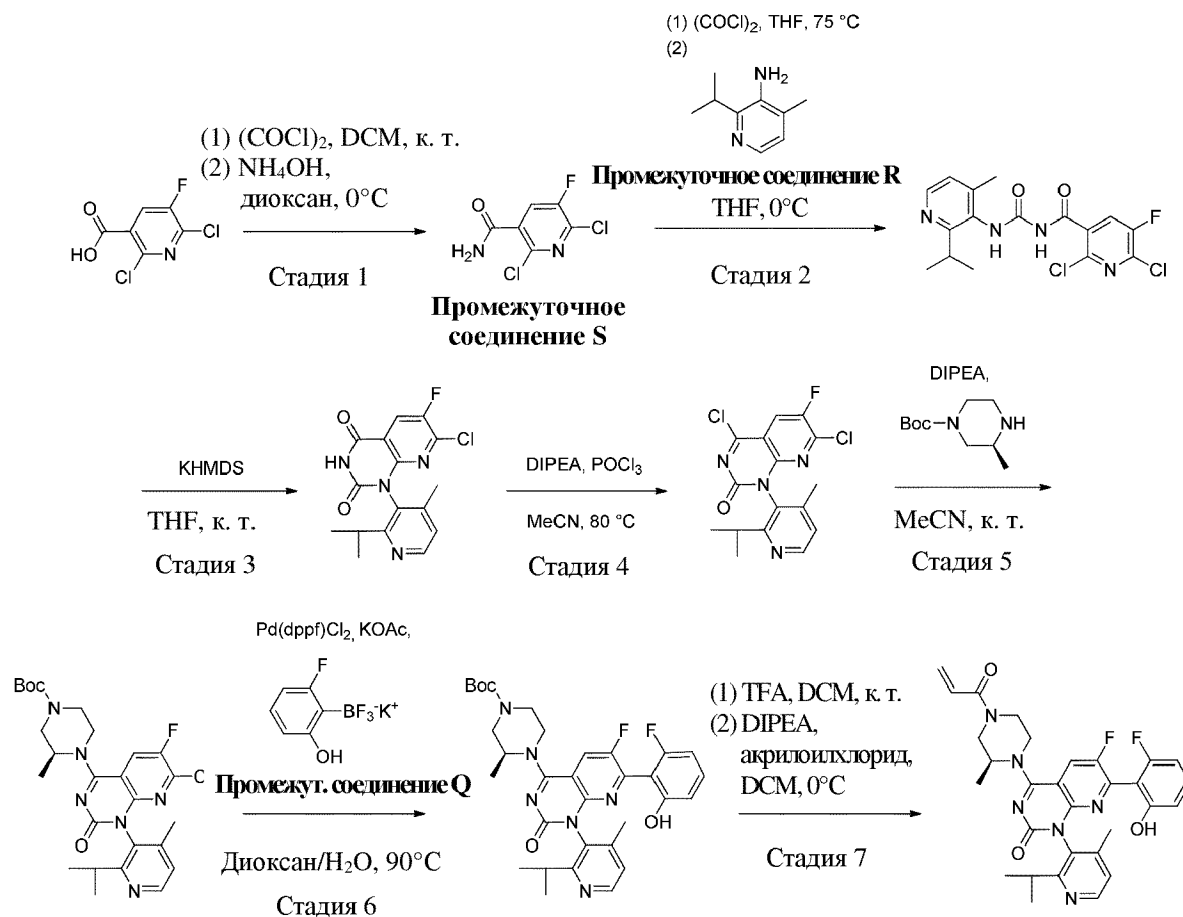
[0126] Следующие промежуточные соединения, относящиеся к 6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(4-метил-2-(2-пропанил)-3-пиридирил)-4-((2*S*)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2(1*H*)-ону, являются

15 иллюстративными примерами настоящего изобретения и не предназначены для истолкования в качестве ограничивающих объем настоящего изобретения.

[0127] Синтез соединения 9 и соответствующих промежуточных соединений описан в заявке на патент США с серийным № 15/984855, поданной 21 мая 2018 г.,

20 (публикация заявки на патент США № 2018/0334454, 22 ноября 2018 г.), которая испрашивает приоритет и испрашивает преимущество по предварительной заявке на патент США № 62/509629, поданной 22 мая 2017 г., обе из которых включены в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте для всех целей. 6-Фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(4-метил-2-(2-пропанил)-3-пиридирил)-4-((2*S*)-2-

25 метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2(1*H*)-он получали с использованием следующего способа, в котором изомеры конечного продукта выделяли посредством хиральной хроматографии.



[0128] Стадия 1: 2,6-дихлор-5-фторникотинамид (промежуточное соединение S).

К смеси 2,6-дихлор-5-фтор-никотиновой кислоты (4,0 г, 19,1 ммоль, AstaTech Inc.,

Бристоль, Пенсильвания) в дихлорметане (48 мл) добавляли оксалилхлорид (2 М

раствор в DCM, 11,9 мл, 23,8 ммоль) с последующим добавлением каталитического

количества DMF (0,05 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной

температуре в течение ночи, а затем концентрировали. Остаток растворяли в 1,4-

диоксане (48 мл) и охлаждали до 0°C . Медленно добавляли раствор гидроксида

аммония (28,0-30% в пересчете на NH_3 , 3,6 мл, 28,6 ммоль) с помощью шприца.

Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, а затем концентрировали.

Остаток разбавляли с помощью смеси 1:1 EtOAc/гептан и встряхивали в течение 5 мин,

затем фильтровали. Отфильтрованные твердые вещества удаляли, и оставшийся

исходный раствор частично концентрировали до половины объема и фильтровали.

Отфильтрованные твердые вещества промывали с помощью гептана и высушивали в

печи с пониженным давлением (45°C) в течение ночи с получением 2,6-дихлор-5-

фторникотинамида. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,23 (d, $J = 7,9$ Гц, 1 H) 8,09 (br

s, 1 H) 7,93 (br s, 1 H). Масса/заряд (ESI, +ve ион): 210,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0129] Стадия 2: 2,6-дихлор-5-фтор-N-((2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)карбамоил)никотинамид. К охлажденной льдом взвеси 2,6-дихлор-5-фторникотинамида (**промежуточное соединение S**, 5,0 г, 23,9 ммоль) в THF (20 мл) медленно добавляли оксалилхлорид (2 М раствор в DCM, 14,4 мл, 28,8 ммоль) с помощью шприца. Полученную смесь нагревали при 75°C в течение 1 ч, затем нагревание останавливали и реакционную смесь концентрировали до половины объема. После охлаждения до 0°C добавляли THF (20 мл) с последующим добавлением по каплям раствора 2-изопропил-4-метилпиридин-3-амин (**промежуточное соединение R**, 3,59 г, 23,92 ммоль) в THF (10 мл) с помощью канюли. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, а затем гасили с помощью смеси 1:1 солевого раствора и насыщенного водного раствора хлорида аммония. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3х), и объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением 2,6-дихлор-5-фтор-N-((2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)карбамоил)никотинамида. Данный материал применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. *Масса/заряд* (ESI, +ve ион): 385,1 (M+H)⁺.

[0130] Стадия 3: 7-хлор-6-фтор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион. К охлажденному льдом раствору 2,6-дихлор-5-фтор-N-((2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)карбамоил)никотинамида (9,2 г, 24,0 ммоль) в THF (40 мл) медленно добавляли KHMDS (1 М раствор в THF, 50,2 мл, 50,2 ммоль) с помощью шприца. Ледяную баню удаляли, и полученную смесь перемешивали в течение 40 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили с помощью насыщенного водного раствора хлорида аммония и экстрагировали с помощью EtOAc (3х). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 0-50% 3:1 EtOAc-EtOH/гептан) с получением 7-хлор-6-фтор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,27 (br s, 1H), 8,48-8,55 (m, 2H), 7,29 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 2,87 (квин., *J* = 6,6 Гц, 1H), 1,99-2,06 (m, 3H), 1,09 (d, *J* = 6,6 Гц, 3H), 1,01 (d, *J* = 6,6 Гц, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-*d*₆) δ: -126,90 (s, 1F). *Масса/заряд* (ESI, +ve ион): 349,1 (M+H)⁺.

[0131] Стадия 4: 4,7-дихлор-6-фтор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2(1H)-он. К раствору 7-хлор-6-фтор-1-(2-изопропил-4-

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

[0132] Стадия 5: (*S*)-трет-бутил-4-(7-хлор-6-фтор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-3-

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

[0133] Стадия 6: (3*S*)-трет-бутил-4-(6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат. Смесь (*S*)-трет-бутил-4-(7-хлор-6-фтор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (4,3 г, 8,1 ммоль), трифтор(2-фтор-6-гидроксифенил)бората калия (**промежуточное соединение Q**, 2,9 г, 10,5 ммоль),
30 ацетата калия (3,2 г, 32,4 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II), комплекса с дихлорметаном (661 мг, 0,81 ммоль) в 1,4-диоксане (80 мл) дегазировали с помощью азота в течение 1 мин. Добавляли дезоксигенированную воду (14 мл) и полученную смесь нагревали

при 90°C в течение 1 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры, гасили ее с помощью полунасыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью EtOAc (2x) и DCM (1x). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали.

- 5 Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 0-60% 3:1 EtOAc-EtOH/гептан) с получением (3*S*)-*трет*-бутил-4-(6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,19 (br s, 1 H), 8,38 (d, *J* = 5,0 Гц, 1 H), 8,26 (dd, *J* = 12,5, 9,2 Гц, 1 H), 7,23-7,28 (m, 1 H), 7,18 (d, *J* = 5,0 Гц, 1 H), 6,72 (d, *J* = 8,0 Гц, 1 H), 6,68 (t, *J* = 8,9 Гц, 1 H), 4,77-4,98 (m, 1 H), 4,24 (br t, *J* = 14,2 Гц, 1 H), 3,93-4,08 (m, 1 H), 3,84 (br d, *J* = 12,9 Гц, 1 H), 3,52-3,75 (m, 1 H), 3,07-3,28 (m, 1 H), 2,62-2,74 (m, 1 H), 1,86-1,93 (m, 3 H), 1,43-1,48 (m, 9 H), 1,35 (dd, *J* = 10,8, 6,8 Гц, 3 H), 1,26-1,32 (m, 1 H), 1,07 (dd, *J* = 6,6, 1,7 Гц, 3 H), 0,93 (dd, *J* = 6,6, 2,1 Гц, 3 H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-*d*₆) δ: -115,65 (s, 1 F), -128,62 (s, 1 F). *Масса/заряд* (ESI, +ve ион): 607,3 (M+H)⁺.
- 10
- 15

[0134] Стадия 7: 6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(4-метил-2-(2-пропанил)-3-пиридирил)-4-((2*S*)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-

- d*]пиримидин-2(1H)-он.** Трифторуксусную кислоту (25 мл, 324 ммоль) добавляли к раствору (3*S*)-*трет*-бутил-4-(6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (6,3 г, 10,4 ммоль) в DCM (30 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем концентрировали.
- 20

Остаток растворяли в DCM (30 мл), охлаждали до 0°C и последовательно обрабатывали с помощью DIPEA (7,3 мл, 41,7 ммоль) и раствора акрилоилхлорида (0,849 мл, 10,4 ммоль) в DCM (3 мл; добавляли по каплям с помощью шприца).

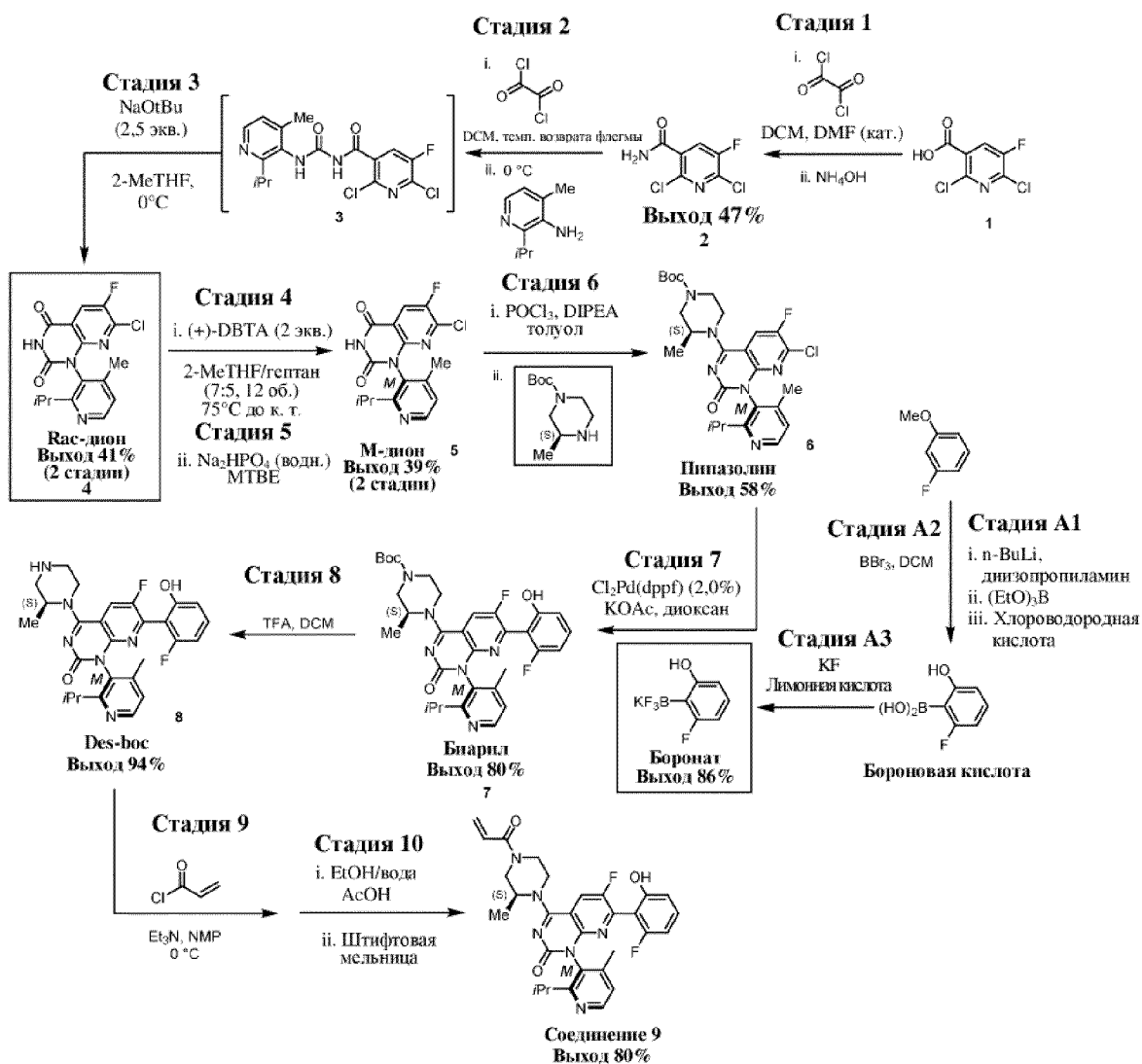
25

Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, затем гасили с помощью полунасыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью DCM (2x). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на

- 30 силикагеле (элюент: 0-100% 3:1 EtOAc-EtOH/гептан) с получением 6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(4-метил-2-(2-пропанил)-3-пиридирил)-4-((2*S*)-2-метил-4-(2-пропеноил)-1-пиперазинил)пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2(1H)-она. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,20 (s, 1 H), 8,39 (d, *J* = 4,8 Гц, 1 H), 8,24-8,34 (m, 1 H), 7,23-7,32 (m,

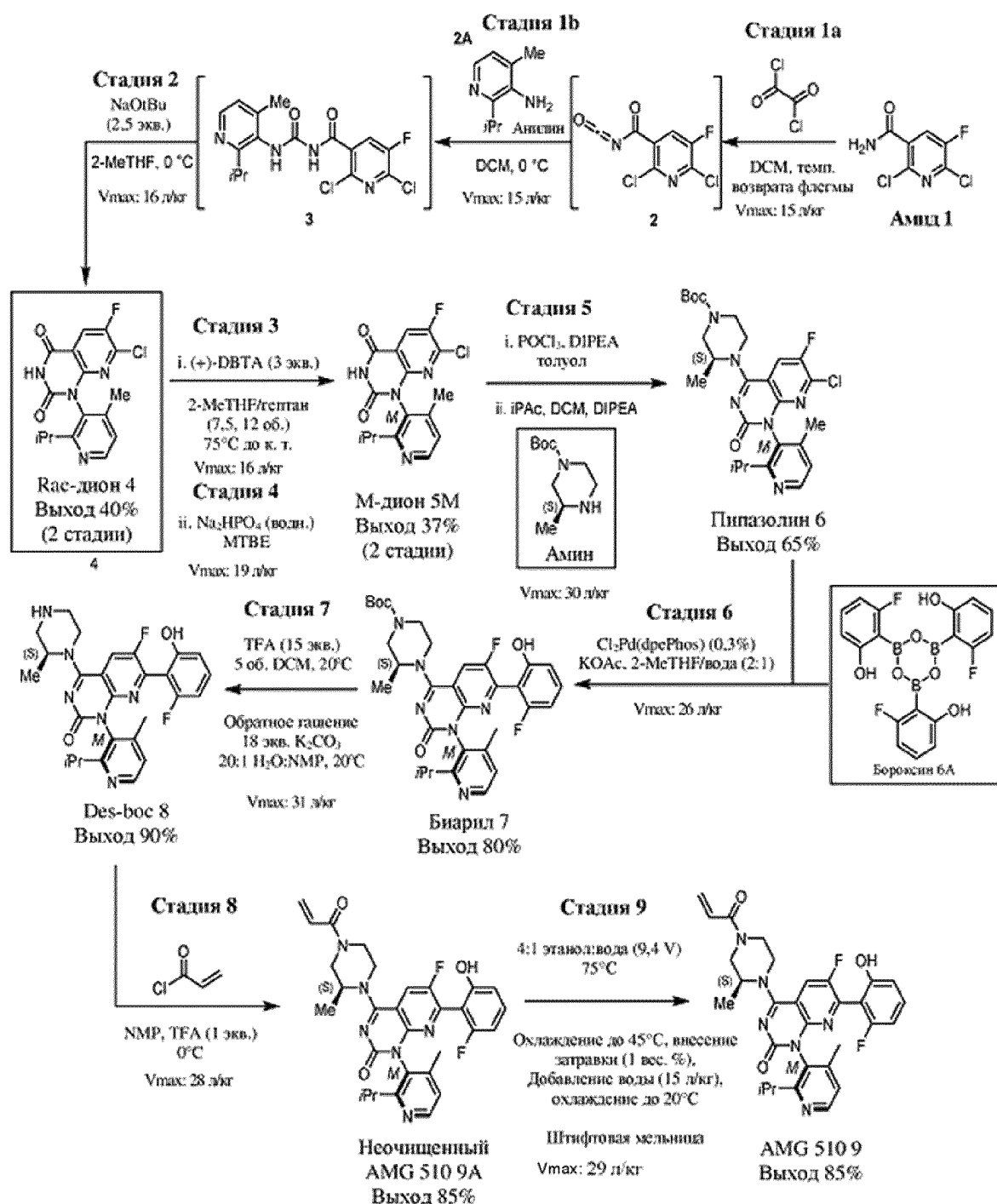
1 H), 7,19 (d, $J = 5,0$ Гц, 1 H), 6,87 (td, $J = 16,3, 11,0$ Гц, 1 H), 6,74 (d, $J = 8,6$ Гц, 1 H), 6,69 (t, $J = 8,6$ Гц, 1 H), 6,21 (br d, $J = 16,2$ Гц, 1 H), 5,74-5,80 (m, 1 H), 4,91 (br s, 1 H), 4,23-4,45 (m, 2 H), 3,97-4,21 (m, 1 H), 3,44-3,79 (m, 2 H), 3,11-3,31 (m, 1 H), 2,67-2,77 (m, 1 H), 1,91 (s, 3 H), 1,35 (d, $J = 6,8$ Гц, 3 H), 1,08 (d, $J = 6,6$ Гц, 3 H), 0,94 (d, $J = 6,8$ Гц, 3 H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6) δ ppm -115,64 (s, 1 F), -128,63 (s, 1 F). масса/заряд (ESI, +ve ион): 561,2 (M+H) $^+$.

[0135] Другой синтез соединения 9 и соответствующих промежуточных соединений был описан в предварительной заявке на патент США, поданной 16 ноября 2018 г., которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки для всех целей.



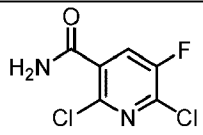
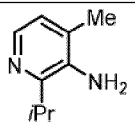
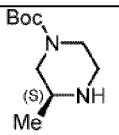
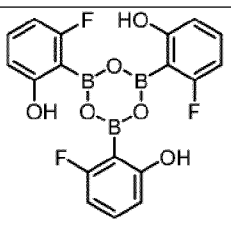
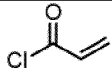
Иллюстративные способы синтеза

[0136] Настоящее изобретение включает следующие стадии, на которых синтез и использование промежуточного соединения бороксина является новой и изобретательской стадией производства AMG 510 (соединение 9).

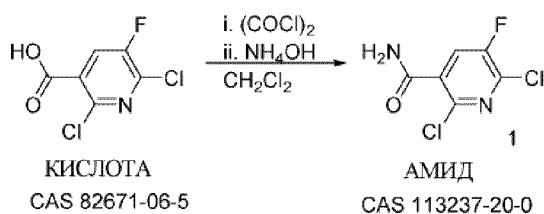


5 Исходные материалы

Материал	Структура	№ CAS	MW (г/моль)
----------	-----------	-------	----------------

(2,6-дихлор-5-фторникотинамид) Соединение 1	 Амид	113237-20-0	209,99
2-изопропил-4-метилпиридин-3-амин Соединение 2А	 Анилин	1698293-93-4	150,22
(s)-1-Вос-3-метилпиперазин	 Амин	147081-29-6	200,28
2,2',2''-(1,3,5,2,4,6-триоксатриборинан-2,4,6-триил)трис(3-фторфенол) Соединение 6А	 Бороксин	н. д.	413,71
Акрилоилхлорид	 Хлорид	814-68-6	90,51
Примечание. Содержание Des-boc в амине и содержание 3-хлорпропионилхлорида в акрилоилхлориде необходимо контролировать в этих поступающих исходных материалах, чтобы обеспечить достаточное качество конечного лекарственного вещества.			

Стадия 1a



Материал	№ CAS	MW (г/моль)	Эквиваленты/ объемы	Моли	Теоретическое количество
2,6-Дихлор-5-фтор-3-пиридинкарбоновая кислота	82671-06-5	209,99	1,0 экв.	119,1	25 кг
DCM	74-09-2	84,93	16,51 экв.	2354,9	200 кг
DMF	68-12-2	73,09	0,068 экв.	8,1	592 г (627 мл)
Оксалилхлорид	79-37-8	126,93	1,25 экв.	148,9	18,9 кг
Гидроксид аммония	1336-21-6	35,05	5 экв.	595,5	40,2 л
Вода	7732-18-5	18,02	н. д.	н. д.	261 л

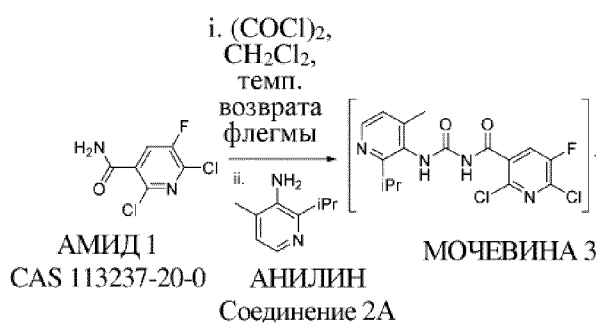
[0137] В раствор 2,6-дихлор-5-фтор-3-пиридинкарбоновой кислоты (25 кг;

5 119,1 моль) в дихлорметане (167 кг) и DMF (592 г) добавляли оксалилхлорид (18,9 кг; 148,9 моль) при поддержании внутренней температуры на уровне от 15 до 20°C.

Добавляли дополнительное количество дихлорметана (33 кг) в качестве промывки и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали, затем гасили гидроксидом аммония (40,2 л; 595,5 моль) при поддержании внутренней

10 температуры на уровне $0 \pm 10^\circ\text{C}$. Полученную взвесь перемешивали в течение 90 мин., затем продукт собирали посредством фильтрации. Отфильтрованные твердые вещества промывали деионизированной водой (3 X 87 л) и высушивали с получением 2,6-дихлор-5-фторникотинамида (соединения 1).

Стадия 1b



Материал	№ CAS	MW (г/моль)	Эквиваленты/ объемы	Моли	Теоретиче- ское количество
Амид (2,6-дихлор-5- фторникотинамид)	113237-20- 0	209,99	1,0 экв.	77,8	16,27 кг
Оксалилхлорид	79-37-8	126,93	1,2 экв.	93,8	11,9 кг (7,9 л)
Дихлорметан	75-09-2	84,93	н. д.	н. д.	730,7 кг (551,5 л)
DCM раствор анилина, представляющего собой 2-изопропил-4- метилпиридин-3-амин	1698293- 93-4	150,22	1,1 экв.	85,9	12,9 кг (вес содержащего ся анилина)

[0138] В реакторе А в раствор 2,6-дихлор-5-фторникотинамида (соединения 1)

5 (16,27 кг; 77,8 моль) в дихлорметане (359,5 кг) добавляли оксалилхлорид (11,9 кг; 93,8 моль) при поддержании температуры на уровне $\leq 25^\circ\text{C}$ в течение 75 мин.

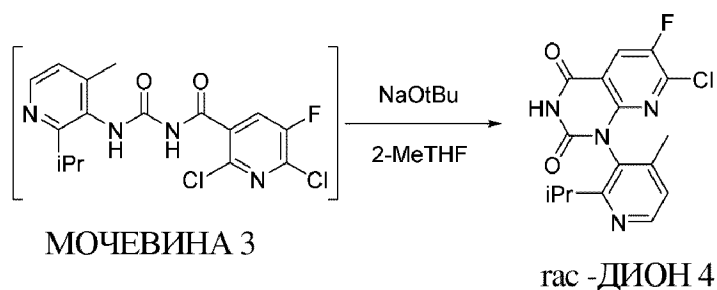
Полученный в результате раствор затем нагревали до $40^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ и выдерживали в течение 3 ч. Раствор дистиллировали с использованием вакуума с удалением

дихлорметана до тех пор, пока раствор не оказывался ниже мешалки. Затем добавляли

10 дихлорметан (300 кг) и смесь охлаждали до $0 \pm 5^\circ\text{C}$. В чистый сухой реактор (реактор В) добавляли 2-изопропил-4-метилпиридин-3-амин (анилин, соединение 2А) (12,9 кг; 85,9 моль), а затем дихлорметан (102,6 кг). Раствор анилина азеотропно высушивали посредством вакуумной дистилляции при поддержании внутренней температуры на

уровне от 20 до 25°) с замещением дополнительным количеством дихлорметана до достижения высушивания раствора согласно анализу KF (предел $\leq 0,05\%$). Объем раствора доводили до объема примерно 23 л дихлорметаном. Затем в реактор А добавляли высушенный раствор анилина при поддержании внутренней температуры на уровне $0 \pm 5^\circ\text{C}$ в течение всей процедуры добавления. Затем смесь нагревали до 23°C и выдерживали в течение 1 ч. Раствор фильтровали через фильтр для тонкой очистки в чистый реактор с получением 2,6-дихлор-5-фтор-N-((2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)карбамоил)никотинамида (соединения 3) в виде раствора в DCM и использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 2



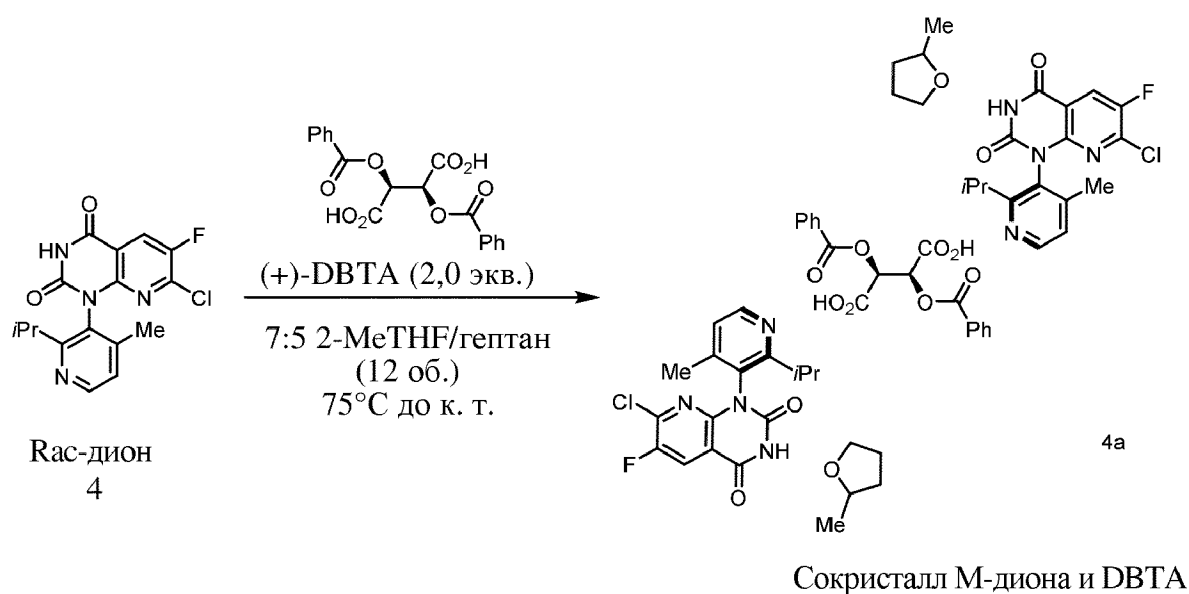
Материал	№ CAS	MW (г/моль)	Эквиваленты/ объемы	Моли	Теоретическое количество
Мочевина, раствор в DCM 2,6-дихлор-5-фтор-N- {[4-метил-2-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]карбамоил}пиридин-3-карбоксамида	н. д.	385,22	1,0 экв.	38,9	208,3 кг (15 кг содержащегося веса)
2-Метилтетрагидрофуран	96-47-9	86,13	н. д.	н. д.	308 кг (358 л)
Трет-бутоксид натрия	865-48-5	96,11	2,0 экв.	97,8	9,4 кг
Хлорид аммония	12125-02-9	53,49	н. д.	430	23,0 кг
Хлористоводородная кислота	7467-01-0	36,46	н. д.	41	1,6 кг

Сульфат магния	7487-88-9	120,37	н. д.	195	23,5 кг
Хлорид натрия	7647-14-5	58,44	н. д.	282	16,5 кг
Гептан	142-82-5	100,21	н. д.	н. д.	94 л
10% лимонная кислота					75 кг

- [0139] В растворе 2,6-дихлор-5-фтор-*N*-{[4-метил-2-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]карбамоил} пиридин-3-карбоксамида в дихлорметане (UREA (соединение 3)) (15 кг содержащегося веса; 38,9 моль) растворитель заменяли на 2-МеТНФ с использованием
- 5 вакуумной дистилляции при поддержании внутренней температуры на уровне 20-25°C. Объем в реакторе довели до 40 л, а затем загружали дополнительное количество 2-МеТНФ (105,4 кг). Добавляли трет-бутоксид натрия (9,4 кг; 97,8 моль) при поддержании 5-10°C. Содержимое нагревали до 23°C и перемешивали в течение 3 ч. Затем содержимое охлаждали до 0-5°C и добавляли хлорид аммония (23,0 кг; 430
- 10 моль) в виде раствора в 60 л деионизированной воды. Смесь нагревали до 20 °C, и добавляли деионизированную воду (15 л), и дополнительно выдерживали в течение 30 мин. Перемешивание останавливали, и слои разделяли. Водный слой удаляли, и к органическому слою добавляли деионизированную воду (81,7 л). Получали смесь конц. HCl (1,5 кг) и воды (9 л), затем медленно добавляли ее в реактор до тех пор, пока
- 15 измеренное значение pH не достигало 4-5. Слои разделяли, и водный слой подвергали обратной экстракции с использованием 2-МеТНФ (42,2 кг). Два органических слоя объединяли и промывали 10% раствором лимонной кислоты (75 кг), а затем смесью воды (81,7 л) и насыщенного NaCl (19,8 кг). Затем органический слой промывали насыщенным бикарбонатом натрия (75 кг), повторяя при необходимости до
- 20 достижения целевого уровня pH водного раствора, составляющего $\geq 7,0$. Органический слой снова промывали солевым раствором (54,7 кг), а затем высушивали над сульфатом магния (5 кг). Смесь фильтровали для удаления сульфата магния, промывая фильтрованный слой с помощью 2-МеТНФ (49,2 кг). Объединенный фильтрат и промывки дистиллировали с использованием вакуума до объема 40 л.
- 25 Концентрированный раствор нагревали до 55°C, и медленно добавляли гептан (10-12 кг) до достижения точки помутнения. Раствор охлаждали до 23°C в течение 2 ч., затем добавляли гептан (27,3 кг) в течение 2 ч. Взвесь продукта выдерживали в течение 3 ч. при 20-25°C, затем фильтровали и промывали смесью 2-МеТНФ (2,8 кг) и гептана (9 кг). Продукт высушивали с использованием азота и вакуума с получением твердого 7-

хлор-6-фтор-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (рас-диона (соединения 4)).

Стадия 3



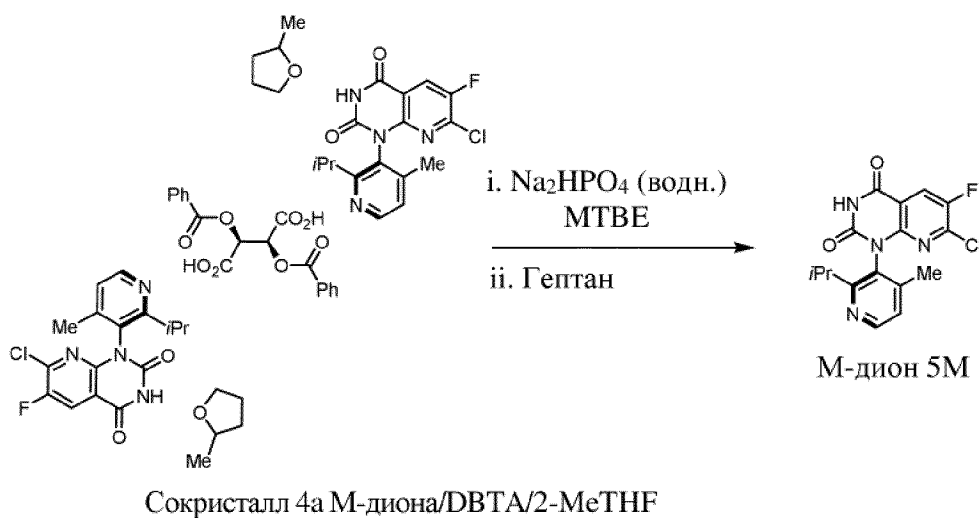
Материал	№ CAS	MW (г/моль)	Эквиваленты/ объемы	Моли	Теорети- ческое количество
Рас-дион (соединение 4)	н. д.	348,76	1,0		
(+)-2,3-Дибензоил-D-винная кислота	17026-42-5	358,30	2,0		
2-Метилтетрагидрофуран	96-47-9	86,13	7,0		
Гептан	142-82-5	100,21	2,0		
Гептан	142-82-5	100,21	3,0		
2-Метилтетрагидрофуран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

[0140] В сосуд с перемешиваемой суспензией соединения 4 (1,0 экв.) в 2-

- 5 метилтетрагидрофуране (7,0 л/кг) добавляли (+)-2,3-дибензоил-D-винную кислоту (2,0 экв.) в атмосфере азота. 2-МеТНФ является хиральным, но его применяют в качестве рацемической смеси. Различные энантиомеры 2-МеТНФ случайным образом включены в сокристалл. Полученную суспензию нагревали до 75°C и выдерживали при 75°C до
- 10 тех пор, пока не наблюдали полное растворение (не более 30 мин). Полученный в результате раствор фильтровали через фильтр для тонкой очистки при 75°C во второй сосуд. В раствор, подвергнутый фильтрованию через фильтр для тонкой очистки,

загружали н-гептан (2,0 л/кг) со скоростью, которая обеспечивала поддержание внутренней температуры выше 65°C. Затем раствор охлаждали до 60°C, вводили затравку из кристаллов (0,01 кг/кг) и оставляли для отстаивания в течение 30 минут. Полученную суспензию охлаждали до 20°C в течение 4 ч., а затем отбирали образцы для анализа хиральной чистоты посредством HPLC. В суспензию загружали н-гептан (3,0 л/кг), а затем ее выдерживали в течение 4 ч. при 20°C в атмосфере азота. Суспензию фильтровали, и выделенные твердые вещества промывали два раза с использованием (2:1) н-гептана:2-метилтетрагидрофурана (3,0 л/кг). Материал высушивали с использованием азота и вакуума с получением комплекса М-дион:DBTA: Me-THF (соединения 4a).

Стадия 4



Материал	№ CAS	MW (г/моль)	Эквиваленты/ объемы	Моли	Теоретическое количество
Сокристалл М-дион/DBTA/Ме-THF (соединение 4a)	н. д.	1228,08	1,0	74,2	46,9 кг (25,9 кг, с учетом поправки на М-дион)
Метил-трет-бутиловый эфир	1634-04-4	88,15	45,0	17593	2100 л
Гидрофосфат динатрия	7558-79-4	141,96	2,0	148,4	21,1 кг
Очищенная вода класса USP					В необходимом количестве
Сульфат магния	7487-88-9	120,37	н. д.	н. д.	25 кг
Гептан	142-82-5	100,20	60,0	19322	2835 л

[0141] В сосуде А суспензию гидрофосфата динатрия (21,1 кг, 2,0 экв.) в деионизированной воде (296,8 л, 6,3 л/кг) перемешивали до тех пор, пока не наблюдали растворение (≥ 30 мин). В сосуде В суспензию комплекса М-дион:DBТА:

5 Содержащий Ме-ТНФ комплекс (композиция 4а) [46,9 кг (25,9 кг, с учетом поправки на М-дион, 1,0 экв.)] в метил-трет-бутиловом эфире (517,8 л, 11,0 л/кг) перемешивали в течение 15-30 минут. Полученный в результате раствор из сосуда А добавляли в сосуд В, а затем смесь перемешивали в течение более 3 часов. Перемешивание

10 останавливали, и двухфазную смесь выдерживали для обеспечения разделения в течение более 30 минут. Нижнюю водную фазу удаляли, а затем проводили обратное экстрагирование метил-трет-бутиловым эфиром (77,7 л, 1,7 л/кг). Органические фазы объединяли в сосуде В и высушивали сульфатом магния (24,8 кг, 0,529 кг/кг). Полученную суспензию из сосуда В перемешивали в течение более трех часов, а затем фильтровали в сосуд С. В сосуд В загружали промывку в виде метил-трет-бутилового

15 эфира (46,9 л, 1,0 л/кг), а затем проводили фильтрацию в сосуд С. Содержимое сосуда С охлаждали до 10°C, а затем дистиллировали под вакуумом при медленном нагревании до 35°C. Дистилляцию продолжали до сбора 320-350 кг (6,8-7,5 кг/кг) метил-трет-бутилового эфира. После охлаждения содержимого сосуда С до 20°C н-гептан (278,7 л, 5,9 л/кг) загружали в течение одного часа, а затем дистиллировали под

20 вакуумом при медленном нагревании до 35°C. Дистилляцию продолжали до сбора 190-200 кг (4,1-4,3 кг/кг) смеси метил-трет-бутилового эфира и н-гептана. После охлаждения содержимого сосуда С до 20°C загружали н-гептан (278,7 л, 5,9 л/кг) второй раз в течение одного часа, а затем дистиллировали под вакуумом при медленном нагревании до 35°C. Дистилляцию продолжали до сбора 190-200 кг (4,1-

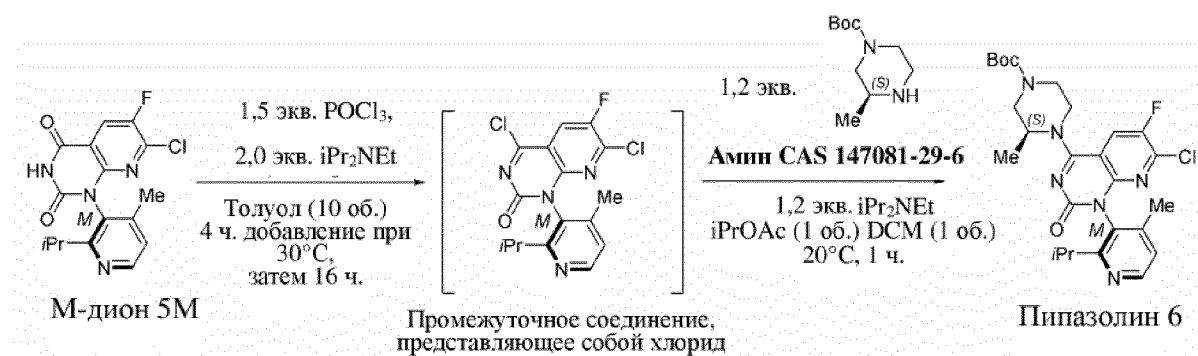
25 4,3 кг/кг) смеси метил-трет-бутилового эфира и н-гептана. После охлаждения содержимого сосуда С до 20°C н-гептан (195,9 л, 4,2 л/кг) загружали в третий раз в течение одного часа, а затем отбирали образец для анализа состава растворителя посредством GC. Суспензию сосуда С продолжали перемешивать в течение более одного часа. Суспензию фильтровали, а затем промывали промывкой в виде н-гептана

30 (68,6 л, 1,5 л/кг) из сосуда С. Выделенные твердые вещества высушивали при 50°C, и образец предоставляли для проверки в отношении соответствия исходного материала. Получали соединение 5М, представляющее собой 7-хлор-6-фтор-(1М)-1-[4-метил-2-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (М-дион).

[0142] Вышеупомянутый способ первого поколения успешно масштабировали на 200+ кг исходного материала гас-диона (соединения 4). В данном способе затравка кристаллизации термодинамически стабильной кристаллической формой гас-диона (которая проявляет низкую растворимость) может привести к дефектной партии.

- 5 Основываясь на последующих исследованиях, авторами настоящего изобретения было обнаружено, что увеличение эквивалентов DBTA и снижение температуры затравки посредством регулирования графика загрузки гептана повышает надежность способа. Усовершенствованный способ устойчив к наличию термодинамически стабильной кристаллической формы гас-диона и способствует успешному разделению
- 10 атропоизомеров. Последующие партии будут предусматривать усовершенствованный способ для изготовления в крупных масштабах.

Стадия 5



Материал	№ CAS	MW (г/моль)	Эквиваленты	Ввод, л/кг
М-дион 5 М	н. д.	348,76	1 экв.	1 экв.
Толуол-1	108-88-3	92,14		10,0 л/кг
Толуол-2	108-88-3	92,14		0,5 л/кг
Толуол-3	108-88-3	92,14		4,5 л/кг
Фосфорилхлорид	10025-87-3	153,33	1,5 экв.	
N,N-диизопропилэтиламин-1	7087-68-5	129,24	2,0 экв.	
N,N-диизопропилэтиламин-2	7087-68-5	129,24	1,2 экв.	
(s)-1-Вос-3-метилпиперазин	147081-29-6	200,28	1,2 экв.	
Бикарбонат натрия	144-55-8	84,01	4,5 экв.	
Вода-1		18,01		15,0 л/кг
Дихлорметан	75-09-2	84,93		1,0 л/кг
Изопропилацетат-1	108-21-4	102,132		1,0 л/кг
Вода-2		18,01		5,0 л/кг
Вода-3		18,01		5,0 л/кг
Изопропилацетат-2	108-21-4	102,132		5,0 л/кг
Изопропилацетат-3	108-21-4	102,132		5,0 л/кг
Ацетон	67-64-1	58,08		10,0 л/кг
Вода-4		18,01		10,0 л/кг

1:1 ацетон/вода	н. д.	н. д.		5,0 л/кг
-----------------	-------	-------	--	----------

Примечание. Все количества в л/кг представлены относительно ввода *М*-диона; все экв. количества представлены относительно ввода *М*-диона после регулирования по активности.

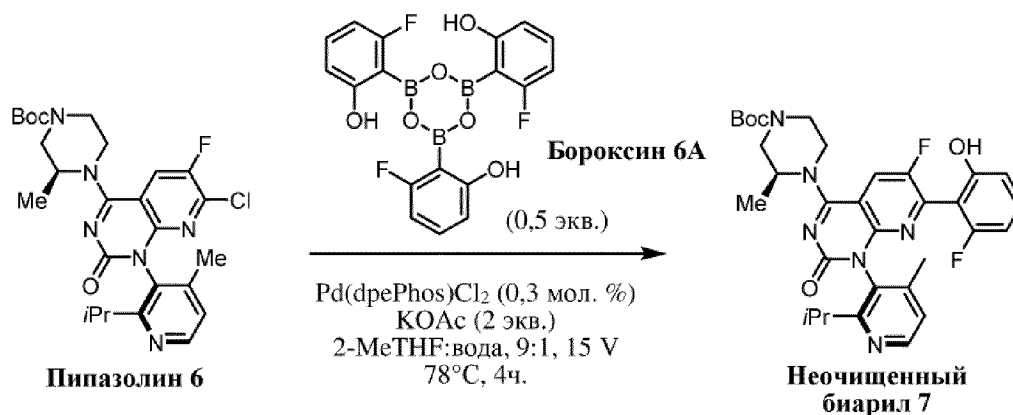
- 5 **[0143]** *М*-дион (соединение 5М, 1,0 экв.) и толуол-1 (10,0 л/кг) загружали в сосуд А. Полученный раствор сушили азеотропной перегонкой в вакууме при 45°C до тех пор, пока не было удалено 5,0 л/кг растворителей. Содержимое сосуда А затем охлаждали до 20°C.
- [0144]** В сосуд С загружали толуол-3 (4,5 л/кг), фосфорилхлорид (1,5 экв.) и *N,N*-диизопропилэтиламин-1 (2,0 экв.), поддерживая внутреннюю температуру ниже 20 ± 5°C. По окончании зарядки сосуд С нагревали до 30 ± 5°C. Содержимое сосуда А затем переносили в сосуд С в течение 4 часов, поддерживая внутреннюю температуру на уровне 30 ± 5°C. Сосуд А промывали толуолом-2 (0,5 л/кг) и переносили в сосуд С. Содержимое сосуда С перемешивали при 30°C в течение дополнительных 3 часов. Содержимое сосуда С
- 15 охлаждали до 20 ± 5°C. Раствор (*s*)-1-вос-3-метилпиперазина (1,2 экв.), *N,N*-диизопропилэтиламин-2 (1,2 экв.) в изопропилацетат-1 (1,0 л/кг) получали в сосуде D. Раствор сосуда D загружали в сосуд С, поддерживая температуру партии 20 ± 5°C (примечание: наблюдается экзотермический эффект). По окончании переноса сосуд D промывали дополнительным количеством дихлорметана (1,0 л/кг) и переносили в сосуд С. Содержимое
- 20 сосуда С перемешивали в течение дополнительных 60 минут при 20°C. Затем раствор бикарбоната натрия [вода-1 (15,0 л/кг + бикарбонат натрия (4,5 экв.))] загружали в сосуд С в течение часа, поддерживая внутреннюю температуру на уровне 20 ± 5°C в течение всего добавления. Содержимое сосуда С перемешивали в течение по меньшей мере 12 часов, после чего продукт пипазолин (соединение 6) выделяли путем фильтрации в сушильном фильтре с
- 25 перемешиванием. Осадок промывали водой-2 и -3 (5,0 л/кг x 2 раза, при каждой промывке осуществляя взбалтывание в течение 15 минут) и изопропилацетатом-2 и -3 (5,0 л/кг x 2 раза, при каждой промывке осуществляя взбалтывание в течение 15 мин.). Осадок сушили в атмосфере азота в течение 12 часов.

Повторное получение суспензии ацетона (необязательно)

- 30 **[0145]** В сосуд Е загружали пипазолин (соединение 6) и ацетон (10,0 л/кг). Суспензию нагревали до 50°C в течение 2 часов. Воду-4 (10,0 л/кг) загружали в сосуд Е в течение 1 часа. После завершения добавления воды смесь охлаждали до 20°C в

течение 1 часа. Содержимое сосуда Е фильтровали для выделения продукта, промывая осадок смесью ацетон/вода 1:1 (5,0 л/кг). Осадок сушили в атмосфере азота в течение 12 часов.

Стадия 6



5

Общее примечание. Все эквиваленты и объемы указаны в отношении ввода пипазолина.

Материал	№ CAS	MW (г/моль)	Эквиваленты	Ввод, л/кг или кг/кг
Пипазолин (соединение 6)		531	1,0 экв.	-
Бороксин (соединение 6 А)	н. д.	413,71	0,5 экв.	-
Бороксин (соединение 6А)	н. д.	413,71	0,1 экв.	-
2-Метилтетрагидрофуран	96-47-9	86,13	-	9,0 л/кг
2-Метилтетрагидрофуран	96-47-9	86,13	-	0,5 л/кг
Pd(dpePhos)Cl ₂	205319-06-8	715,9	0,003 экв.	-
Pd(dpePhos)Cl ₂	205319-06-8	715,9	0,001 экв.	-
Влажный 2-метилтетрагидрофуран	96-47-9	86,13	-	4,5 л/кг
Вода	7732-18-5	18,02	-	6,5 л/кг
Ацетат калия	127-08-2	98,14	2,0 экв.	-
Затравка биарила		606,7	-	0,002 кг/кг
Влажный 2-метилтетрагидрофуран	96-47-9	86,13	-	0,02 л/кг
Гептан	142-82-5	100,20		5,0 л/кг
Вода	7732-18-5	18,02	-	5,0 л/кг
Изопропанол	67-63-0	66,10	-	2,5 л/кг
Вода	7732-18-5	18,02	-	2,5 л/кг
Изопропанол	67-63-0	66,10	-	2,5 л/кг
Изопропанол	67-63-0	66,10	-	2,5 л/кг
Гептан	142-82-5	100,20		2,5 л/кг

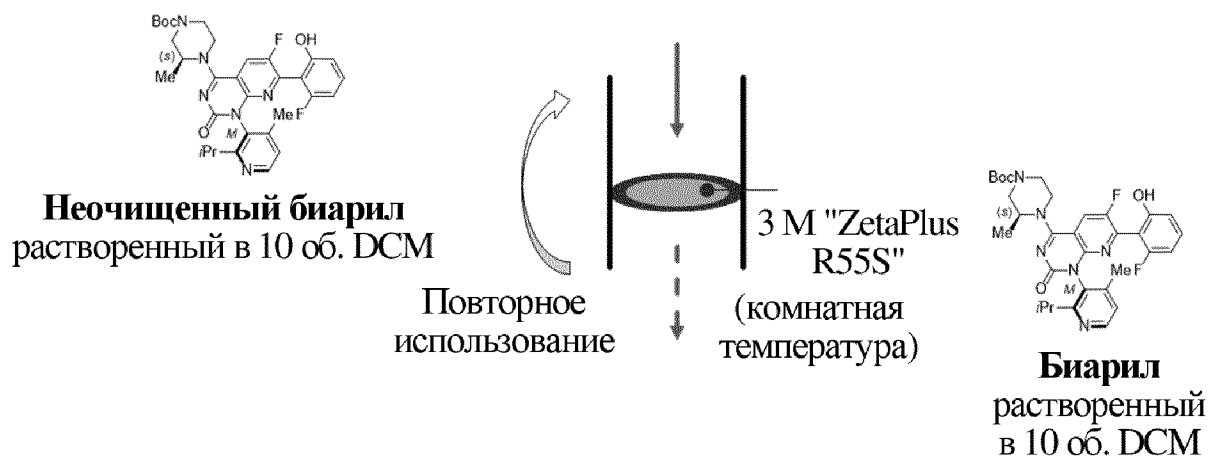
Примечание. Все количества в л/кг и кг/кг представлены относительно ввода *типазолина*.

[0146] В реактор А загружали *типазолин* (соединение 6, 1,0 экв.), дегазированный 2-МеТНФ (9,0 л/кг) и раствор ацетата калия (2,0 экв.) в дегазированной воде (6,5 л/кг).

- 5 Полученную смесь нагревали до $75 \pm 5^\circ\text{C}$, а затем загружали взвесь $\text{Pd}(\text{dpePhos})\text{Cl}_2$ (0,003 экв.) в 2-МеТНФ (0,5 л/кг). В течение 2 ч. после загрузки катализатора загружали раствор свежеприготовленного *бороксина* (соединение 6А, 0,5 экв.) во влажном дегазированном 2-МеТНФ (4,0 л/кг, KF > 4,0%) в течение периода > 1 часа, но < 2 часов, с осуществлением промывания дополнительной порцией влажного
- 10 2-МеТНФ (0,5 л/кг) после завершения добавления. После завершения реакции (осталось <0,15% пипазолина по площади, обычно <1 ч. после завершения добавления бороксина) добавляют 0,2 вес. % (0,002 кг/кг) затравки *биарила* в виде взвеси в 0,02 л/кг влажного 2-МеТНФ, и полученный затравочный слой выдерживается > 60 мин. Добавляют гептан (5,0 л/кг) в течение 2 часов при $75 \pm 5^\circ\text{C}$. Затем партию
- 15 охлаждают до $20 \pm 5^\circ\text{C}$ в течение 2 часов и выдерживают еще 2 ч. Затем суспензию фильтруют и осадок промывают с помощью 1 x 5,0 л/кг воды, 1 x 5,0 л/кг 1:1 iPrОН:вода, а затем 1 x 5,0 л/кг 1:1 iPrОН:гептан (промывка повторно полученной суспензии: осадок повторно суспендируют мешалкой и дают осесть перед
- 20 фильтрованием). Осадок (*биарил*, соединение 7) затем сушили в вакууме с продувкой азотом.

Примечание. Если реакция прекращается, требуется дополнительная загрузка катализатора и бороксина.

Стадия 7. Угольная фильтрация для удаления Pd



Общее примечание. Все эквиваленты и объемы указаны в отношении ввода неочищенного биарила.

	Материал	№ CAS	MW (г/моль)	Эквиваленты	Ввод, л/кг или кг/кг
Исходное растворение	Неочищенный биарил	н. д.	606,67	1,0	-
	Дихлорметан	75-09-2	84,93	-	10 л/кг
	Углеродный диск 3M "Zeta Plus R55SP"				
Промывание	Дихлорметан	75-09-2	84,93	-	1,0 л/кг

- 5 Примечание. Все количества в л/кг и кг/кг представлены относительно ввода неочищенного биарила.

[0147] В чистый сосуд А загружают неочищенный биарил (1 экв.) и загружают DCM (10 л/кг). Встряхивают содержимое в течение > 60 минут при $22 \pm 5^\circ\text{C}$, наблюдая за растворением. Пропускают неочищенный биарил из сосуда А через рукавный фильтр и угольные фильтры при потоке $\leq 3 \text{ л}^2/\text{мин.}/\text{м}$ и собирают фильтрат в чистый сосуд В. Загружают промывку DCM (1 л/кг) в сосуд А через угольные фильтры для сбора в сосуде В.

[0148] Из фильтрата сосуда В отбирают образец раствора для определения содержания Pd в рамках контроля в процессе производства. Образец концентрируют до твердого состояния и анализируют с помощью ICP-MS. Контроль в процессе производства: $\text{Pd} \leq 25 \text{ ppm}$ по отношению к биарилу.

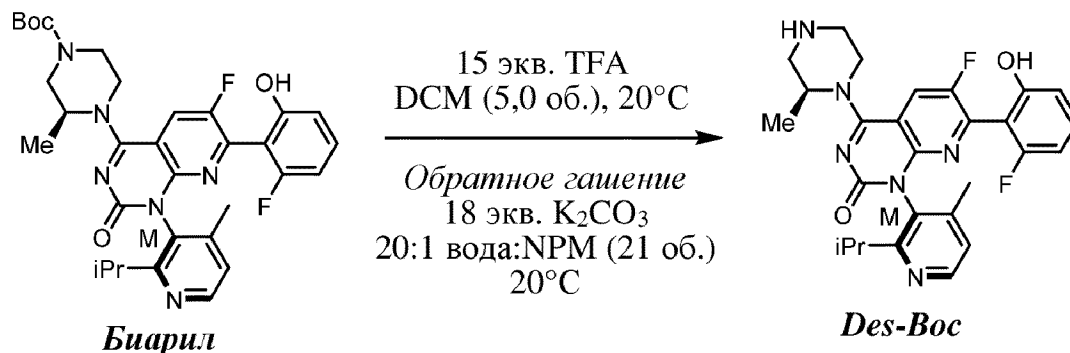
- а. Если содержание Pd превышает 25 ppm по отношению к биарилу в первом или втором образце ИРС, раствор пропускают через угольный фильтр второй раз при $\leq 3 \text{ л}^2/\text{мин.}/\text{м}^2$, промывая с помощью 1 л/кг DCM; образец фильтрата для контроля в процессе производства.
- б. Если содержание Pd остается выше 25 ppm после осуществления третьего контроля в процессе производства, устанавливают и подготавливают новые угольные диски. Пропустите фильтрат биарила через обновленный угольный фильтр, промывая с помощью 1 л/кг DCM. Образец для контроля в процессе производства.

[0149] Перегоняют и повторно заполняют до нужной концентрации.

Подготавливаются к перегонке извлеченного фильтрата путем концентрирования до $\leq$

4 л/кг DCM и повторно загружают до достижения $5,25 \pm 0,25$ л/кг DCM перед переходом к стадии 7 реакции удаления защитной группы Вос.

Стадия 7



Общее примечание. Все эквиваленты и объемы указаны в отношении ввода неочищенного биарила.

Материал	№ CAS	MW (г/моль)	Эквиваленты	Ввод, л/кг или кг/кг
Соединение 8, биарил	NA	606,67	1,0	-
Дихлорметан	74-09-2	84,93	-	5,0 л/кг
TFA	76-05-1	114,02	15,0	1,9 л/кг
Карбонат калия	584-08-7	138,2	18,0	4,1 кг/кг
Вода	7732-18-5	18,02	-	20,0 л/кг
1-Метил-2- пирролидинон	872-50-4	99,13	-	1,0 л/кг
Дихлорметан	74-09-2	84,93	-	1,0 л/кг
Вода	7732-18-5	18,02	-	10,0 л/кг
Вода	7732-18-5	18,02	-	10,0 л/кг

5

Примечание. Все количества в л/кг и кг/кг представлены относительно ввода биарила.

[0150] В реактор А добавляли: *трет*-бутил-(3*S*)-4-{6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-(1*M*)-1-[4-метил-2-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-4-ил}-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (*биарил*) (1,0 экв.), дихлорметан (5,0 л/кг) и TFA (15,0 экв, 1,9 л/кг) загружали медленно, чтобы поддерживать внутреннюю температуру на уровне 20 ± 5°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч. при 20 ± 5°C.

10

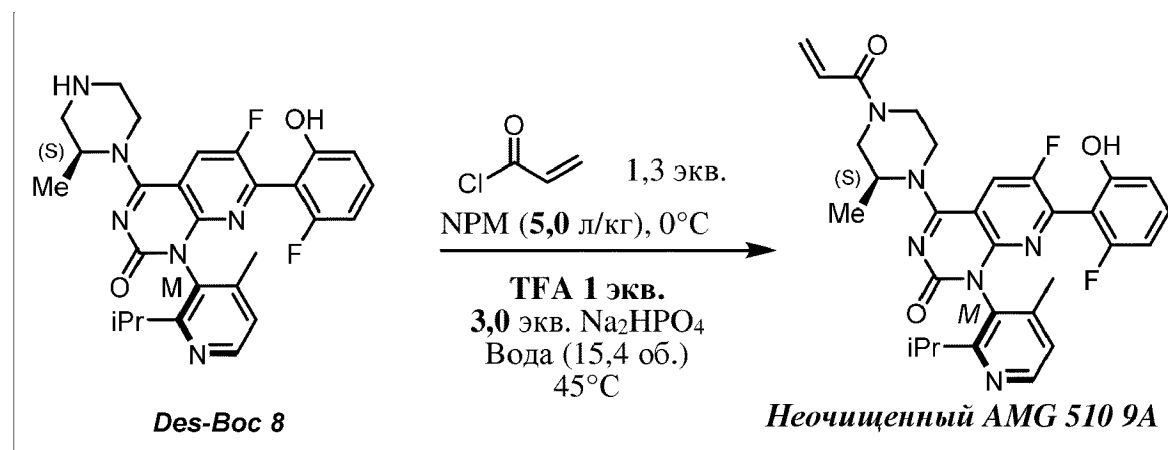
[0151] В реактор В добавляли: карбонат калия (18,0 экв.), воду (20,0 л/кг) и NMP (1,0) с образованием однородного раствора. При перемешивании с *максимально*

приемлемой скоростью для оборудования реакционную смесь в А переносили в раствор карбоната калия в В в течение 30 минут (скорость ~0,24 л/кг/мин.). Смесь перемешивали при $20 \pm 5^\circ\text{C}$ в течение дополнительных 12 ч.

[0152] Полученную суспензию фильтровали и промывали водой (2×10 л/кг).

- 5 Мокрый осадок высушивали в течение 24 ч. с получением 6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-[(2S)-2-метилпиперазин-1-ил]-(1M)-1-[4-метил-2-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она (Des-Boc, соединение 8).

Стадия 8



- 10 Общее примечание. Все эквиваленты и объемы указаны в отношении ввода Des-Boc.

	Материал	№ CAS	MW (г/моль)	Эквиваленты	Ввод, л/кг или кг/кг
Реакция	Соединение 8 Des-Boc	н. д.	506,6	1,0	-
	TFA	76-05-1	114,02	1,0	-
	1-Метил-2-пирролидинон	872-50-4	99,1	-	4,2
	1-Метил-2-пирролидинон	872-50-4	99,1	-	0,8
	Акрилоилхлорид	814-68-6	90,5	1,3	-
Гашение раствора	Двухосновный фосфат натрия	7558-79-4	142,0	3,0 экв.	-
	Вода	7732-18-5	18,0	-	15,0 л/кг
	Затравка AMG 510	н. д.	560,6	0,005	0,005 кг/кг
	Вода	7732-18-5	18,0	-	0,4 л/кг
Промывание	1-Метил-2-пирролидинон	872-50-4	99,1	-	0,5 л/кг
Промывание	Вода	7732-18-5	18,02	-	10,0 л/кг

Примечание. Все количества в л/кг и кг/кг представлены относительно ввода Des-Boc.

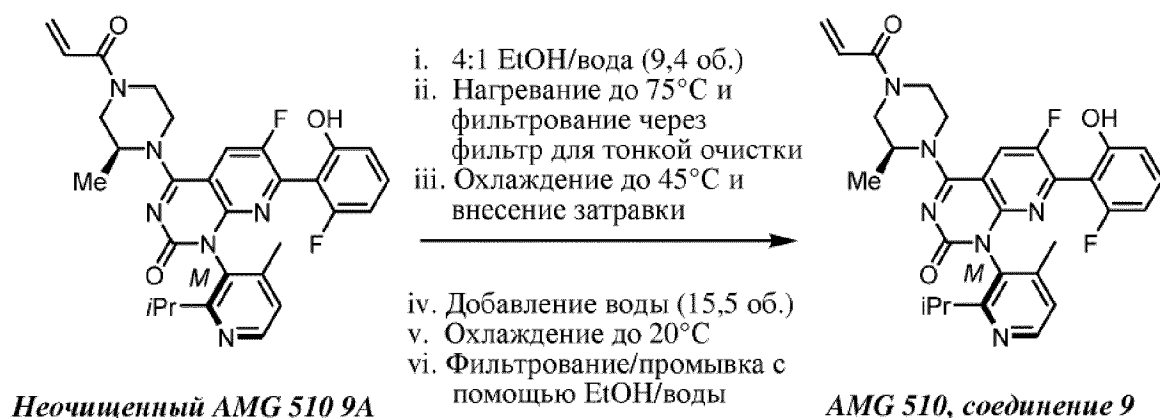
[0153] *Des-Boc* (соединение 8, 1,0 экв.) и NMP (4,2 л/кг) загружали в сосуд А в атмосфере азота, медленно загружали TFA (1,0 экв.) для поддержания $T_g < 25^\circ\text{C}$. Смесь выдерживали при 25°C до полного растворения (приблизительно 0,5 часа). Затем
 5 раствор фильтровали через фильтр для тонкой очистки с размером пор 0,45 микрона в сосуд В, промывая с помощью NMP (0,8 л/кг). Фильтрат и промывку объединяли, а затем охлаждали до 0°C . К полученному раствору добавляли акрилоилхлорид (1,3 экв.), поддерживая температуру $< 10^\circ\text{C}$. Затем реакционную смесь выдерживали при $5 \pm 5^\circ\text{C}$ до завершения с осуществлением контроля в процессе производства (примерно
 10 1,5 часа).

Получение водного раствора фосфата динатрия для гашения

[0154] В сосуд С загружали динатрия фосфат (3,0 экв.) и воду (15,0 л/кг). Смесь выдерживали при 25°C , пока не наблюдали полного растворения. Раствор нагревают до $45 \pm 5^\circ\text{C}$. Получают суспензию затравки AMG 510 (0,005 экв.) в воде (0,4 л/кг) и
 15 добавляют в сосуд С, поддерживая температуру на уровне $45 \pm 5^\circ\text{C}$.

[0155] Реакционную смесь в сосуде В переносили в сосуд С (раствор для гашения) при поддержании температуры на уровне $45 \pm 5^\circ\text{C}$ (примерно 1 час). Сосуд В промывали порцией NMP (0,5 л/кг). Суспензию продукта выдерживали в течение 2 ч. при $45 \pm 5^\circ\text{C}$, охлаждали до 20°C в течение 3 часов, выдерживали при 20°C в течение
 20 минимум 12 ч., фильтровали и промывали водой ($2 \times 10,0$ л/кг). Продукт сушили с использованием азота и вакуума с получением *неочищенного AMG 510 (соединение 9A)*.

Стадия 9



Общее примечание. Все эквиваленты и объемы указаны в отношении ввода неочищенного AMG 510.

Материал	№ CAS	MW (г/моль)	Эквиваленты	Ввод, л/кг или кг/кг
Неочищенный AMG 510 Соединение 9A	NA	560,60	1,0	-
Этанол	64-17-5		-	7,5 л/кг
Вода	-	18,02	-	1,9 л/кг
Затравка AMG 510 ¹	-	560,60	0,015	0,015 кг/кг
Вода	--	18,02	-	15,0 л/кг
Этанол (для промывки)	64-17-5	-	2,5 об.	2,5 л/кг
Вода (для промывки)	-	-	5,0 об.	5,0 л/кг

Примечание. Все количества в л/кг и кг/кг представлены относительно ввода неочищенного AMG 510.

[0156] В реактор А загружали 6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-(1*M*)-1-[4-метил-2-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]-4-[(2*S*)-2-метил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2(1*H*)-он (*неочищенный AMG 510*) (1,0 экв.), этанол (7,5 л/кг) и воду (1,9 л/кг). Смесь нагревали до 75°C и фильтровали через фильтр для тонкой очистки в чистый реактор В. Раствор охлаждали до 45°C и засеивали аутентичными измельченными затравками AMG 510 (0,015±0,005 кг/кг); полученную суспензию выдерживали в течение 30 мин. Воду (15,0 л/кг) добавляли в течение 5 ч., поддерживая внутреннюю температуру > 40°C; смесь выдерживали еще 2 часа.

[0157] Смесь охлаждали до 20°C в течение 3 часов и выдерживали в течение 8 ч., после чего твердое вещество собирали путем фильтрации и промывали с использованием смеси этанола (2,5 л/кг) и воды (5,0 л/кг). Твердое вещество высушивали с применением вакуума и азота с получением 6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-(1*M*)-1-[4-метил-2-(пропан-2-ил)пиридин-3-ил]-4-[(2*S*)-2-метил-4-

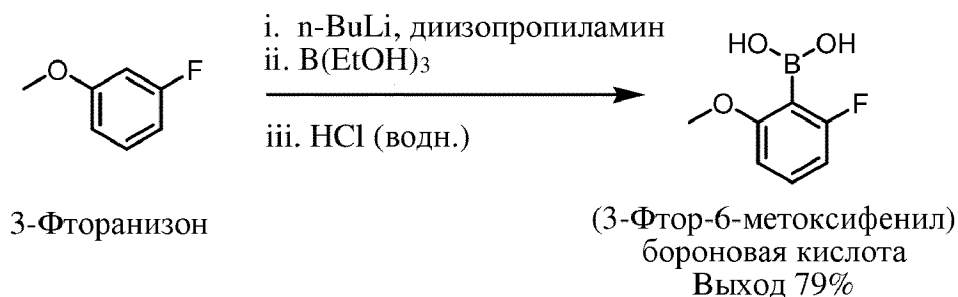
¹ Затравка функционирует с наилучшей эффективностью при уменьшении размера частиц путем помола или с помощью другого типа механического измельчения, если мельница недоступна (ступка/пестик). Фактическая используемая затравка будет зависеть от доступных затравок. Целевое количество затравки составляет 1,0%-2,0%.

(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2(1*H*)-она (AMG 510, соединение 9).

Синтез соединения 6А, бороксина

Литирование/борилирование

5

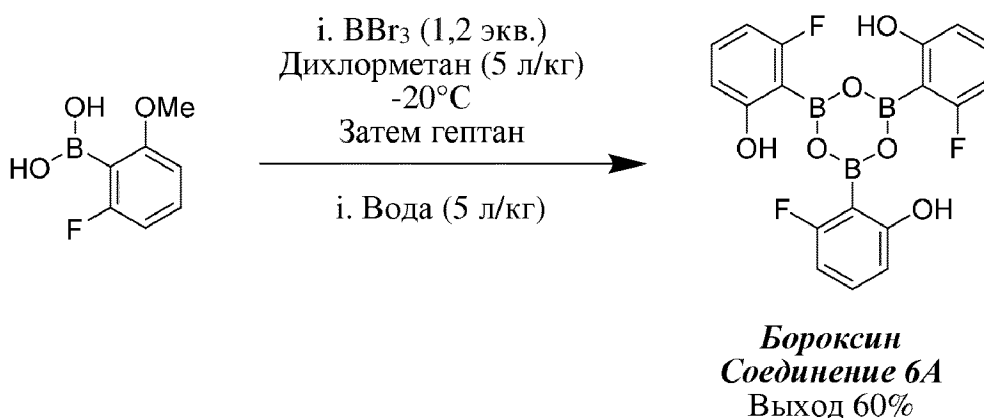


Материал	№ CAS	MW (г/моль)	Эквиваленты/ объемы	Моль	Масса (г)	Объем (л)
3-Фторанизол	456-49-5	126,13	1,0	1,19	150	0,136
н-бутиллитий (2,5 М в гексане) (первое основание)	109-72-8	64,06	1,5	1,78	н. д.	0,712
Диизопропиламин (основание, представляющее собой вторичный амин)	108-18-9	101,19	1,4	1,66	168	0,233
Триэтиламина гидрохлорид (катализатор)	554-68-7	137,65	0,01	0,012	1,65	н. д.
Триэтилборат (реагент)	150-46-9	145,99	2,0	2,38	347,5	0,405
Тетрагидрофуран	109-99-9	72,11	12 об.	н. д.	н. д.	1,8
Хлористоводородная кислота (2 н.) (кислота)	7647-01-0	36,46	10 об.	н. д.	н. д.	1,5

Метил-трет-бутиловый эфир	1634-04-4	88,15	12 об.	н. д.	н. д.	1,8
Гептан	142-82-5	100,20	10,5 об.	н. д.	н. д.	1,575

[0158] В реактор А загружали THF (6 об.), основание, представляющее собой вторичный амин, диизопропиламин (1,4 экв.) и катализатор, такой как гидрохлорид триэтиламина (0,01 экв.). Полученный раствор охлаждали до -70°C и медленно добавляли первое основание, n-BuLi (2,5 М в гексане, 1,5 экв.). После завершения добавления медленно добавляли раствор 3-фторанизола (1,0 экв.) в THF (6 об.) и выдерживали при -70°C в течение 5 мин. Одновременно или последовательно медленно добавляли реагент B(EtO)₃ (2,0 экв.) и выдерживали при -70°C в течение 10 мин. Реакционную смесь гасили кислотой, 2 н. HCl. Погашенную реакционную смесь экстрагировали с помощью МТВЕ (3 x 4 об.). Объединенные органические фазы концентрировали до 1,5-3 суммарных объемов. Гептан добавляли по каплям (7-9 об.), и смесь охлаждали до 0-10°C и перемешивали в течение 3 ч. Смесь фильтровали и промывали гептаном (1,5 об.). Твердое вещество высушивали в атмосфере азота при < 30°C с получением (2-фтор-6-метоксифенил)бороновой кислоты.

Деметилирование



Материал	№ CAS	MW (г/моль)	Эквиваленты	Ввод, л/кг или кг/кг
(2-Фтор-6-метоксифенил)бороновая кислота	78495-63-3	169,95	1,0	-
Трибромид бора	10294-33-4	250,52	1,2	1,8 кг/кг

Дихлорметан	74-09-2	84,93	-	4,0 л/кг
Дихлорметан	74-09-2	84,93	-	4,0 л/кг
Вода	7732-18-5	18,02	-	3,0 л/кг
Вода	7732-18-5	18,02	-	3,0 л/кг
Насыщенный раствор бикарбоната натрия			В необходимом количестве	
Дихлорметан	74-09-2	84,93	-	5,0 л/кг
Концентрированная хлористоводородная кислота			В необходимом количестве	
Вода	7732-18-5	18,02	-	3,0 л/кг
Вода	7732-18-5	18,02	-	3,0 л/кг
Этанол				
Вода				
Вода	7732-18-5	18,02	-	3,0 л/кг
Вода	7732-18-5	18,02	-	3,0 л/кг

Примечание. Все количества в л/кг и кг/кг представлены относительно ввода неочищенной (2-фтор-6-метоксифенил)бороновой кислоты.

- 5 **[0159]** В реактор загружают дихлорметан (растворитель, 4,0 л/кг) и кислоту ВВг₃ (1,2 экв.) и охлаждают до -20°C. К этому раствору добавляли суспензию (2-фтор-6-метоксифенил)бороновой кислоты (1,0 экв.) в дихлорметане (4,0 л/кг) в смесь ВВг₃/ДСМ, поддерживая температуру от -15 до -25°C. Реакции давали протекать в течение примерно 2 часов, контролируя ее с помощью HPLC [$\leq 1\%$ (2-фтор-6-метоксифенил)бороновой кислоты] перед обратным гашением водой (3,0 л/кг).
- 10 Осажденное твердое вещество затем выделяли фильтрованием и суспендировали водой (3,0 л/кг) на фильтре перед обезвоживанием. Фильтраты доводили до pH 4-6 добавлением бикарбоната натрия. Нижнюю органическую фазу отделяли и полученный водный слой промывали дихлорметаном (растворитель, 5,0 об.) и
- 15 доводили до pH=1 добавлением концентрированной хлористоводородной кислоты. Полученные твердые вещества выделяли фильтрованием, промывая осадок водой (2 x 5,0 л/кг).

Очистка с помощью повторного суспендирования (обязательно)

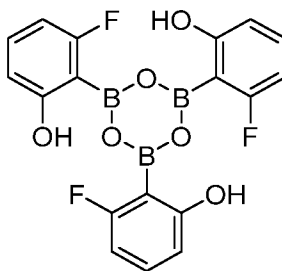
- [0160]** Объединенные неочищенные твердые вещества загружали в реактор и
- 20 суспендировали в смеси 5% EtOH/вода (5,0 л/кг) при 20°C в течение >1 ч. Затем очищенный продукт выделяли фильтрованием и промывали водой (2 x 3 л/кг) перед сушкой на фильтре при температуре < 30°C азотом/вакуумом с получением 2,2',2''-

(1,3,5,2,4,6-триоксатриборинан-2,4,6-триил)трис(3-фторфенол) (**бороксин, соединение 6A**).

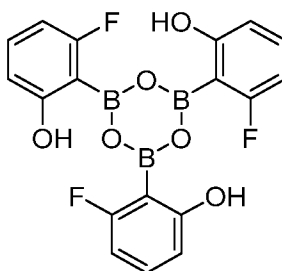
[0161] Вышеизложенное является лишь иллюстративным в отношении настоящего изобретения и не предназначено для ограничения настоящего изобретения раскрытыми вариантами применения. Предполагается, что вариации и изменения, которые являются стандартными для специалиста в данной области, находятся в пределах объема и сущности настоящего изобретения, которые определены в прилагаемой формуле изобретения. Все упомянутые ссылки, патенты, заявки и публикации, таким образом, включены посредством ссылки во всей своей полноте в рамках описанного в данном документе.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы 6A,

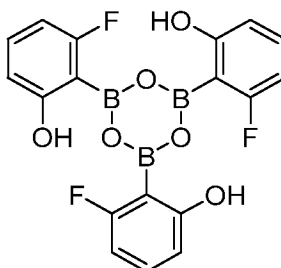


2. Композиция, при этом композиция содержит соединение формулы 6A,

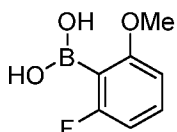


5

3. Способ получения соединения формулы 6A,



при этом способ включает осуществление реакции смеси, содержащей



соединение, имеющее структуру , с кислотой с по меньшей мере одним растворителем.

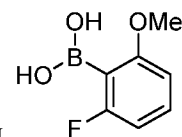
10

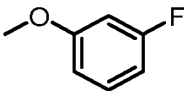
4. Способ по п. 3, где кислота представляет собой VBt_3 .
5. Способ по п. 3, где по меньшей мере один растворитель представляет собой дихлорметан.
6. Способ по п. 3, где по меньшей мере один растворитель представляет собой гептан.

15

7. Способ по п. 3, где смесь охлаждают до примерно -20°C.

8. Способ по п. 3, где способ получения соединения структуры



5 включает смешивание соединения, имеющего структуру , с реагентом, первым основанием, основанием, представляющим собой вторичный амин, катализатором и кислотой.

9. Способ по п. 8, где первое основание представляет собой н-бутиллитий.

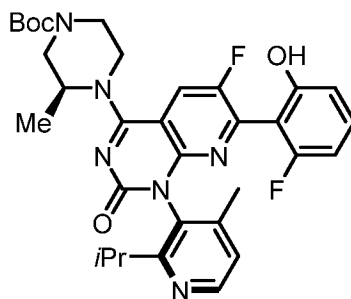
10. Способ по п. 8, где основание, представляющее собой вторичный амин, представляет собой диизопропиламин.

11. Способ по п. 8, где катализатор представляет собой триэтиламина гидрохлорид.

12. Способ по п. 8, где реагент представляет собой триэтилборат.

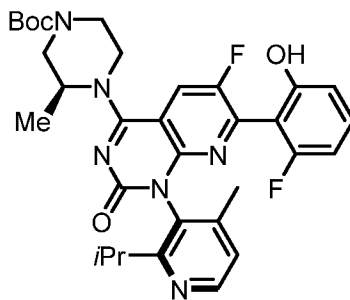
13. Способ по п. 8, где кислота представляет собой HCl.

14. Способ по п. 3, где соединение формулы 6A применяют для получения

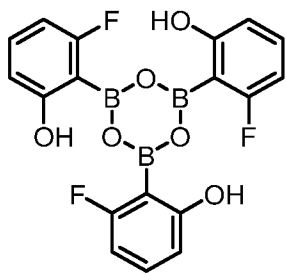


соединения, имеющего формулу 7,

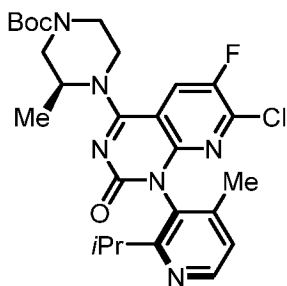
15. Способ получения соединения формулы 7,



включающий стадии осуществления реакции соединения формулы 6A,

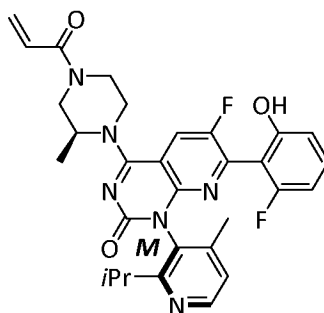


с соединением формулы 6,



, в присутствии Pd(dpePhos)Cl_2 и KOAc.

16. Способ по п. 3, где соединение формулы 6A применяют для получения



5 соединения, имеющего формулу 9,

9.

17. Способ по п. 16, где способ дополнительно включает смешивание соединения формулы 9 с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом с получением фармацевтической композиции.