

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 042196

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.01.24

(21) Номер заявки
202091559

(22) Дата подачи заявки
2019.01.16

(51) Int. Cl. C07D 401/04 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
C07F 5/02 (2006.01)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ МОДУЛЯТОРОВ СОМАТОСТАТИНА

(31) 62/618,538

(32) 2018.01.17

(33) US

(43) 2020.12.15

(86) PCT/US2019/013844

(87) WO 2019/143718 2019.07.25

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
КРИНЕТИКС ФАРМАСЬЮТИКАЛС,
ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Редди Джайячандра П., Мирмехраби
Махмуд, Кота Мадхукар, Дэш Утгам,
Чжао Цзянь, Чжу Юньфэй (US)

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

(56) WO-A2-2008051272
KR-A-1020160062023
WO-A2-2013050996
WO-A1-2012162254
US-A1-20030153553
WO-A1-03045920

(57) В настоящем изобретении описаны соединения, которые представляют собой модуляторы соматостатина, способы получения таких соединений, фармацевтические композиции и лекарственные препараты, содержащие такие соединения, а также способы применения таких соединений в лечении состояний, заболеваний или нарушений, для которых была бы эффективной модуляция активности соматостатина.

042196 B1

042196 B1

042196

B1

Родственные заявки

Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявкой на патент США № 62/618538, поданной 17 января 2018, которая включена в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

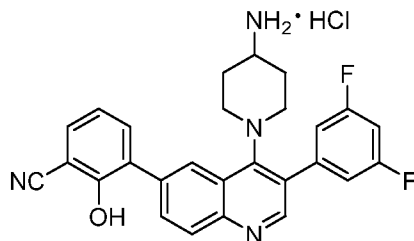
В настоящем документе описаны соединения, которые представляют собой модуляторы соматостатина, способы получения таких соединений, фармацевтические композиции и лекарственные препараты, содержащие такие соединения, а также способы применения таких соединений в лечении состояний, заболеваний или нарушений, для которых была бы эффективной модуляция активности соматостатина.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Соматостатин представляет собой пептидный гормон, который регулирует эндокринную систему и влияет на нейротрансдукцию и клеточную пролиферацию посредством взаимодействия с рецепторами соматостатина, сопряженными с G-белком, и ингибирования высвобождения многочисленных вторичных гормонов. Шесть типов белков-рецепторов соматостатина были идентифицированы (SSTR1, SSTR2a, SSTR2b, SSTR3, SSTR4, SSTR5) и кодируются пятью различными генами рецепторов соматостатина. Модуляция определенного подтипа рецептора соматостатина или их комбинации является перспективной для лечения состояний, заболеваний или нарушений, для которых была бы полезной модуляция активности соматостатина.

Краткое раскрытие настоящего изобретения

Согласно одному аспекту в настоящем изобретении описано соединение 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорид или его сольват следующей структуры:



Согласно другому аспекту в настоящем изобретении описан кристаллический 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорид или его сольват. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллический 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорид или его сольват характеризуется: порошковой дифракционной рентгенограммой (XRPD) с пиками при 4,5° 2-Тета, 9,1° 2-Тета, 10,2° 2-Тета, 16,3° 2-Тета, 18,4° 2-Тета и 19,1° 2-Тета; порошковой дифракционной рентгенограммой (XRPD), по существу такой же, как показано на фиг. 1; термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) с эндотермией, начинающейся при около 207°C и пиком при около 220°C; термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по существу такой же, как показано на фиг. 2(a); термограммой термогравиметрического анализа (TGA), по существу такой же, как показано на фиг. 2(b); инфракрасным спектром (IR) с пиками при 2223 см⁻¹, 1620 см⁻¹, 1595 см⁻¹, 1457 см⁻¹, 1238 см⁻¹, 1220 см⁻¹ и 1117 см⁻¹; инфракрасным спектром (IR), по существу таким же, как показано на фиг. 3; неизменной XRPD при нагревании до около 200°C, при воздействии более чем 90% относительной влажности в течение около 24 ч или при воздействии около 75% RH и 40°C в течение одной недели или их комбинации; или их комбинациями.

Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллический 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорид или его сольват характеризуется порошковой дифракционной рентгенограммой (XRPD) с пиками при 4,5° 2-Тета, 9,1° 2-Тета, 10,2° 2-Тета, 16,3° 2-Тета, 18,4° 2-Тета и 19,1° 2-Тета. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллический 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорид или его сольват характеризуется XRPD образцом, который дополнительно включает в себя пики при 20,7° 2-Тета, 23,3° 2-Тета, 23,4° 2-Тета, 23,6° 2-Тета, 27,1° 2-Тета и 28,0° 2-Тета. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллический 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорид или его сольват характеризуется порошковой дифракционной рентгенограммой (XRPD), по существу такой же, как показано на фиг. 1. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллический 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорид или его сольват характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) с эндотермией, начинающейся при около 207°C и пиком при около 220°C. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллический 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорид или его сольват характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по существу такой же, как показано на фиг. 2(a). Согласно некоторым вариантам осуще-

ствления кристаллический 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорид или его сольват характеризуется неизменной XRPD при нагревании до около 200°C. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллический 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорид или его сольват характеризуется неизменной XRPD при воздействии более чем 90% относительной влажности в течение 24 ч и при воздействии до около 75% RH и 40°C в течение одной недели. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллический 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорид или его сольват характеризуется инфракрасным спектром (IR) с характеристическими пиками при 2223 см⁻¹, 1620 см⁻¹, 1595 см⁻¹, 1457 см⁻¹, 1238 см⁻¹, 1220 см⁻¹ и 1117 см⁻¹. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллический 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорид или его сольват характеризуется инфракрасным спектром (IR), по существу таким же, что и IR, показанный на фиг. 3.

Согласно другому аспекту, описанному в настоящем изобретении, представлена фармацевтическая композиция, содержащая кристаллический 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорид или его сольват и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное средство. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция составлена для введения млекопитающему пероральным введением. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция находится в форме фармацевтической композиции в твердом виде. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция находится в форме таблетки, пилюли или капсулы.

Согласно другому аспекту, описанному в настоящем изобретении, представлен способ получения кристаллического 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорида или его сольвата, который включает в себя стадии, на которых:

(а) переводили в взвесь 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила дигидрохлорид в 5 объемах смеси изопропанола:воды (1:1);

(i) нагревали взвесь (а) до около 45°C;

(ii) добавляли от около 0,5 до около 1,2 эквивалентов раствора гидроксида аммония, раствора бикарбоната натрия или раствора гидроксида натрия в нагретую взвесь стадии (а)(i) с получением значения pH около 4,0-6,0;

(iii) добавляли воду в течение около 2 часов к смеси стадии (а)(ii); и

(iv) фильтровали взвесь стадии (а)(iii) с получением 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорида или его сольвата; или

(б) добавляли подходящий растворитель к 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрилу;

(i) добавляли около 1 эквивалента соляной кислоты к смеси растворителя и 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила (б); и

(ii) фильтровали твердые вещества, полученные на стадии (б)(ii) с получением 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорида или его сольвата; или

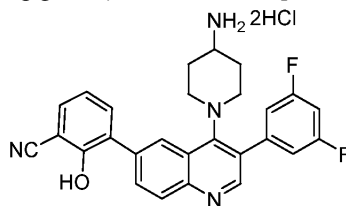
(с) перемешивали 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила дигидрохлорид в от около 20 объемов до около 50 объемов воды; и

(i) фильтровали твердые вещества стадии (с) с получением 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорида или его сольвата.

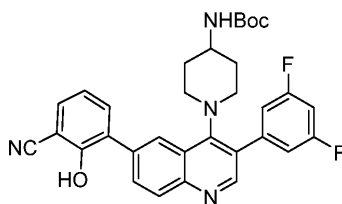
Согласно некоторым вариантам осуществления раствор гидроксида аммония использовали в (а)(ii). Согласно некоторым вариантам осуществления количество раствора гидроксида аммония, используемого в (а)(ii), составляло около 0,8 эквивалента и значение достигнутого pH составляло около 4,5-4,7.

Согласно некоторым вариантам осуществления подходящий растворитель в (б) представляет собой метанол, этанол, изопропиловый спирт, ацетон, метилацетат, этилацетат, тетрагидрофуран, тетрагидропиран, воду или их комбинации.

Согласно другому аспекту, описанному в настоящем изобретении представлен способ синтеза 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила дигидрохлорида



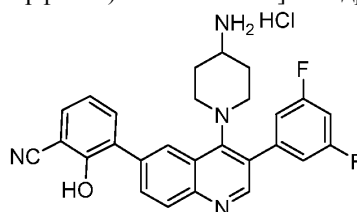
который включает в себя стадию обработки соединения A-VI



Соединение A-VI

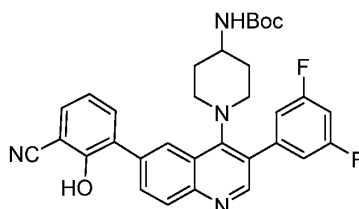
хлористоводородной кислотой в подходящем растворителе.

Согласно другому аспекту, описанному в настоящем изобретении, представлен способ синтеза 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорида



который включает в себя стадии, на которых

(1) обрабатывали соединение A-VI



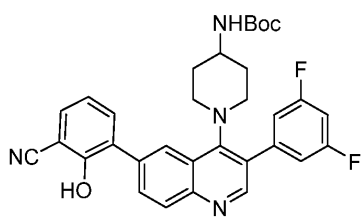
Соединение A-VI

хлористоводородной кислотой в подходящем растворителе с получением 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила дигидрохлорида; и

(2) обрабатывали 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила дигидрохлорид водным аммиаком с получением 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорида.

Согласно некоторым вариантам осуществления подходящий растворитель представляет собой изопропиловый спирт, этилацетат или изопропилацетат. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящий растворитель представляет собой изопропиловый спирт.

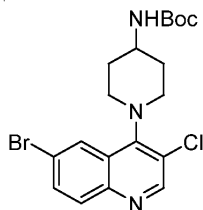
Согласно другому аспекту, описанному в настоящем изобретении, представлен способ получения соединения A-VI



Соединение A-VI

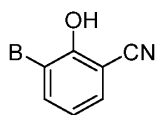
который включает в себя стадии, на которых

(1) осуществляли взаимодействие соединения A-IV



Соединение A-IV

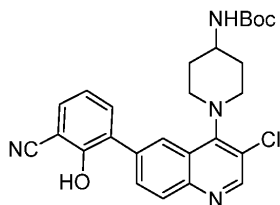
с соединением 1



Соединение 1

где

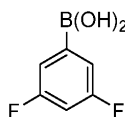
В представляет собой бороновую кислоту, сложный эфир бороновой кислоты или трифторборат; в присутствии катализатора присоединения, подходящего основания и в подходящем растворителе с получением соединения А-V



Соединение А-V

и

(2) осуществляли взаимодействие соединения А-V с 3,5-дифторфенилбороновой кислотой



в присутствии катализатора присоединения, подходящего основания и в подходящем растворителе с получением соединения А-VI.

Согласно некоторым вариантам осуществления В представляет собой бороновую кислоту или трифторборат.

Согласно некоторым вариантам осуществления В представляет собой бороновую кислоту. Согласно некоторым вариантам осуществления В представляет собой трифторборат.

Согласно некоторым вариантам осуществления катализатор присоединения стадии (1) представляет собой палладиевый катализатор; подходящее основание стадии (1) представляет собой триэтиламин, ди-изопропилэтиламин, 1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин, трибутиламин, бикарбонат натрия, Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , NaOAc , KOAc , $\text{Ba}(\text{OH})_2$, Na_3PO_4 или K_3PO_4 ; и подходящий растворитель стадии (1) представляет собой ацетонитрил, диметилформамид, этанол, тетрагидрофуран, изопропиловый спирт, 1,4-диоксан, воду или их комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления стадию (1) проводили при температуре около 80°C . Согласно некоторым вариантам осуществления стадию (1) проводили при температуре около $80\text{--}85^\circ\text{C}$.

Согласно некоторым вариантам осуществления катализатор присоединения стадии (1) представляет собой палладиевый катализатор; подходящее основание стадии (1) представляет собой K_2CO_3 ; и подходящий растворитель стадии (1) представляет собой смесь 1,4-диоксана и воды.

Согласно некоторым вариантам осуществления катализатор присоединения стадии (2) представляет собой палладиевый катализатор; подходящее основание стадии (2) представляет собой триэтиламин, ди-изопропилэтиламин, 1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин, трибутиламин, бикарбонат натрия, Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , NaOAc , KOAc , $\text{Ba}(\text{OH})_2$, Na_3PO_4 или K_3PO_4 ; и подходящий растворитель стадии (2) представляет собой ацетонитрил, диметилформамид, этанол, тетрагидрофуран, изопропиловый спирт, 1,4-диоксан, воду или их комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления стадию (2) проводили при температуре от около 90°C до около 100°C . Согласно некоторым вариантам осуществления катализатор присоединения стадии (2) представляет собой палладиевый катализатор; подходящее основание стадии (2) представляет собой K_2CO_3 ; и подходящий растворитель стадии (2) представляет собой смесь 1,4-диоксана и воды.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение А-V выделяли перед стадией (2).

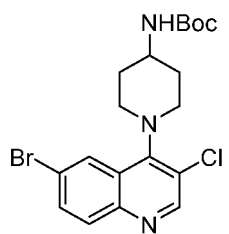
Согласно некоторым вариантам осуществления соединение А-V не выделяли перед стадией (2).

Согласно некоторым вариантам осуществления способ дополнительно включает в себя перекристаллизацию соединения А-VI из подходящего растворителя. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящий растворитель представляет собой метилацетат, этилацетат, изопропилацетат, метанол, этанол, изопропиловый спирт, дихлорметан/петролейный эфир, ацетонитрил, тетрагидрофуран/воду, тетрагидрофуран/петролейный эфир, диметилформамид/воду, дихлорметан/метилтрет-бутиловый эфир, метанол/метилтрет-бутиловый эфир, метилтрет-бутиловый эфир или толуол. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящий растворитель представляет собой этилацетат или изопропилацетат.

Согласно некоторым вариантам осуществления способ дополнительно включает в себя перекри-

стабилизацию соединения A-VI с поглотителем металлов. Согласно некоторым вариантам осуществления поглотитель металлов содержит SiO₂, уголь, водный раствор L-цистеина, поглотитель металлов Silicycle, Si-тиол, SiliaBond DMT или SiliaBond цистеин.

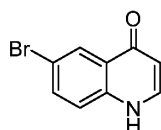
Согласно другому аспекту, описанному в настоящем изобретении, представлен способ получения соединения A-IV



Соединение A-IV

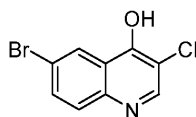
который включает в себя стадии, на которых

(1) хлорировали соединение A-I



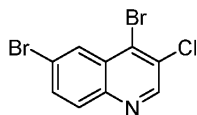
Соединение A-I

подходящим хлорирующим агентом в подходящем растворителе с получением соединения A-II



Соединение A-II;

(2) бромировали соединение A-II подходящим бромлирующим агентом в подходящем растворителе с получением соединения A-III

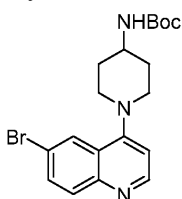


Соединение A-III;

и

(3) соединяли 4-(N-Бос амино)пиперидин с соединением A-III в присутствии подходящего основания и в подходящем растворителе с получением соединения A-IV; или

(i) соединяли 4-(N-Бос амино)пиперидин с 6-бром-4-хлорхинолином в присутствии подходящего основания и в подходящем растворителе с получением соединения 4



Соединение 4;

и

(ii) хлорировали соединение 4 подходящим хлорирующим агентом в подходящем растворителе с получением соединения A-IV.

Согласно некоторым вариантам осуществления хлорирующий агент стадии (1) представляет собой N-хлорсукцинимид, трихлоризоциануровую кислоту, сульфурилхлорид, хлор, гипохлорит натрия, гипохлорит кальция, гипохлористую кислоту или 2,3,4,5,6,6-гексахлор-2,4-циклогексадиен-1-он; и подходящий растворитель стадии (1) представляет собой уксусную кислоту, воду, этанол, метанол, толуол, дихлорметан, тетрагидрофуран, диоксан или N,N-диметилформамид.

Согласно некоторым вариантам осуществления хлорирующий агент стадии (1) представляет собой N-хлорсукцинимид; и подходящий растворитель стадии (1) представляет собой уксусную кислоту.

Согласно некоторым вариантам осуществления бромлирующий агент стадии (2) представляет собой трибромид фосфора, оксибромид фосфора, бромистоводородную кислоту, бром или дибромтрифенил-

фосфоран; и подходящий растворитель стадии (2) представляет собой ацетонитрил, воду, этанол, изопропанол, дихлорметан, толуол, N,N-диметилформамид, уксусную кислоту или ацетон.

Согласно некоторым вариантам осуществления бромлирующий агент стадии (2) представляет собой трибромид фосфора; и подходящий растворитель стадии (2) представляет собой N,N-диметилформамид.

Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее основание стадии (3) представляет собой триэтиламин, диизопропилэтиламин, 1,8-диазабициклоундец-7-ен, 1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин, трибутиламин, бикарбонат натрия, Na_2CO_3 , K_2CO_3 или Cs_2CO_3 ; и подходящий растворитель стадии (3) представляет собой N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, диметилсульфоксид, дихлорметан, хлороформ, тетрагидрид углерода, диоксан, тетрагидрофуран, толуол, ацетонитрил, этанол или изопропанол.

Согласно некоторым вариантам осуществления основание стадии (3) представляет собой диизопропилэтиламин; и подходящий растворитель стадии (3) представляет собой диметилсульфоксид.

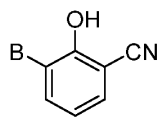
Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее основание стадии (i) представляет собой триэтиламин, диизопропилэтиламин, 1,8-диазабициклоундец-7-ен, 1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин, трибутиламин, бикарбонат натрия, Na_2CO_3 , K_2CO_3 или Cs_2CO_3 ; и подходящий растворитель стадии (i) представляет собой N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, диметилсульфоксид, дихлорметан, хлороформ, тетрагидрид углерода, диоксан, тетрагидрофуран, толуол, ацетонитрил, этанол или изопропанол.

Согласно некоторым вариантам осуществления основание стадии (i) представляет собой K_2CO_3 ; и подходящий растворитель стадии (i) представляет собой N,N-диметилформамид.

Согласно некоторым вариантам осуществления хлорирующий агент стадии (ii) представляет собой N-хлорсукцинимид, трихлоризоциануровую кислоту, сульфурилхлорид, хлор, гипохлорит натрия, гипохлорит кальция, гипохлористую кислоту или 2,3,4,5,6,6-гексахлор-2,4-циклогексадиен-1-он; и подходящий растворитель стадии (ii) представляет собой уксусную кислоту, воду, этанол, метанол, толуол, дихлорметан, тетрагидрофуран, диоксан или N,N-диметилформамид.

Согласно некоторым вариантам осуществления хлорирующий агент стадии (ii) представляет собой N-хлорсукцинимид; и подходящий растворитель стадии (ii) представляет собой толуол.

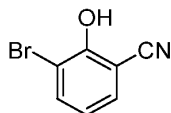
Согласно другому аспекту, описанному в настоящем изобретении, представлен способ получения соединения 1



Соединение 1

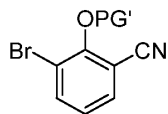
где В представляет собой бороновую кислоту или сложный эфир бороновой кислоты, который включает в себя стадии, на которых

(1) защищали гидроксильную группу соединения 2



Соединение 2;

подходящей защитной группой (PG) с получением соединения 2a



Соединение 2a;

(2) осуществляли взаимодействие соединения 2a с борилирующим агентом при подходящих реакционных условиях; и

(3) удаляли защитную группу (PG') с получением соединения 1.

Согласно некоторым вариантам осуществления В представляет собой бороновую кислоту.

Согласно некоторым вариантам осуществления способ дополнительно включает в себя превращение В в трифторборат.

Согласно некоторым вариантам осуществления борилирующий агент представляет собой триизопропилборат, триметилборат, тетрагидроксидиборон, пинаколборан, катехолборан, бис(неопентилгликолято)диборон, бис(пинаколято)диборон, бис(гексиленгликолято)диборон, бис(катехолято)диборон, 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан, 4,6,6-триметил-1,3,2-диоксаборинан, диизопропиламина боран, бис(неопентилгликолято)диборон, бис(катехолято)диборон или бис(пинаколято)диборон.

Согласно некоторым вариантам осуществления подходящие реакционные условия (2) включают в себя применение реагентов обмена галоген-металл. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящие реакционные условия (2) включают в себя применение реагентов обмена галоген-металл, вы-

бранных из реактивов Гриньяра и алкил-литиевых реагентов. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящие реакционные условия (2) включают в себя применение хлорида изопропилмагния в тетрагидрофуране.

Согласно некоторым вариантам осуществления борилирующий агент представляет собой триизопропилборат и подходящие реакционные условия (2) включают в себя применение хлорида изопропилмагния в тетрагидрофуране.

Согласно некоторым вариантам осуществления подходящие реакционные условия (2) включают в себя применение опосредованных переходным металлом реакционных условий.

Согласно некоторым вариантам осуществления подходящие реакционные условия (2) включают в себя применение опосредованных металлом палладием реакционных условий.

Согласно некоторым вариантам осуществления подходящая защитная группа (PG') представляет собой метоксиметил, этоксиэтил, метоксипропил, бензилоксиметил, 2-метоксиэтоксиметил, бензил, пара-метоксибензил, 2-нафтилметил, метил, аллил, тетрагидропиранил, ацетил, бензоил, 2,2,2-трихлорэтил карбонил, триметилсилил, триэтилсилил, триизопропилсилил, трет-бутилдиметилсилил или трет-бутилдифенилсилил.

Согласно некоторым вариантам осуществления подходящая защитная группа (PG') представляет собой метоксиметил, 2-метоксиэтоксиметил, бензил, пара-метоксибензил, метил, аллил, тетрагидропиранил-2-ил, [2-(триметилсилил)этокси]метил, триметилсилил, триэтилсилил, триизопропилсилил, трет-бутилдиметилсилил или трет-бутилдифенилсилил.

Согласно некоторым вариантам осуществления подходящая защитная группа (PG') представляет собой метоксиметил, этоксиэтил, метоксипропил, бензилоксиметил, 2-метоксиэтоксиметил, бензил, пара-метоксибензил, 2-нафтилметил, метил, аллил или тетрагидропиранил. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящая защитная группа (PG') представляет собой метоксиметил, этоксиэтил или 2-метоксиэтоксиметил. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящая защитная группа (PG') представляет собой метоксиметил.

Согласно некоторым вариантам осуществления подходящая защитная группа (PG') представляет собой ацетил, бензоил или 2,2,2-трихлорэтилкарбонил. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящая защитная группа (PG) представляет собой ацетил.

Согласно некоторым вариантам осуществления удаление защитной группы на стадии (3) выполняли обработкой хлористоводородной кислотой, бромистоводородной кислотой, уксусной кислотой, трифторуксусной кислотой, пара-толуолсульфоновой кислотой, $ZnBr_2$, водородом над Pd/C, 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохиноном (DDQ), трибромидом бора, трихлоридом бора, триметилсилилийодидом, $Pd(PPh_3)_4$, тетра-н-бутиламмония фторидом (TBAF) или HF-пиридином.

Согласно некоторым вариантам осуществления подходящая защитная группа (PG') представляет собой метоксиметил; и удаление защитной группы на стадии (3) выполняли обработкой хлористоводородной кислотой.

Представлены изделия, которые включают в себя упаковочный материал, модулятор соматостатина или его фармацевтически приемлемую соль или его сольват, как описано в настоящем изобретении, в упаковочном материале и этикетку, на которой указывается, что модулятор соматостатина или его фармацевтически приемлемая соль или сольват используется для модуляции одного или нескольких подтипов белков-рецепторов соматостатина, или для лечения, предупреждения или облегчения одного или нескольких симптомов заболевания или состояния, для которых была бы эффективной модуляция одного или нескольких подтипов белков-рецепторов соматостатина.

Другие цели, признаки и преимущества соединений, способов и композиций, описываемых в настоящем документе, станут понятными из следующего подробного описания. Следует учитывать, однако, что подробное описание и конкретные примеры при том, что описывают конкретные варианты осуществления, приведены исключительно в иллюстративных целях, поскольку различные изменения и модификации в сущности и объеме настоящего раскрытия станут очевидными для специалистов в данной области из данного подробного описания.

Краткое описание графического материала

Фиг. 1. Порошковая дифракционная рентгенограмма (XRPD) соединения А, моно-HCl соль.

Фиг. 2(a). Термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC).

Фиг. 2(b). Термограмма термогравиметрического анализа/дифференциальной сканирующей калориметрии (TGA/DSC) соединения А, моно-HCl соль.

Фиг. 3. Инфракрасный спектр (IR) соединения А, моно-HCl соль.

Фиг. 4. Порошковая дифракционная рентгенограмма (XRPD) соединения А, ди-HCl соль.

Фиг. 5(a). Термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) соединения А, ди-HCl соль.

Фиг. 5(b). Термограмма термогравиметрического анализа (TGA) соединения А, ди-HCl соль.

Фиг. 6. Инфракрасный спектр (IR) соединения А, ди-HCl соль.

Фиг. 7(a). Порошковая дифракционная рентгенограмма (XRPD) А соединения А, свободное основание.

Фиг. 7(b). Порошковая дифракционная рентгенограмма (XRPD) В соединения А, свободное

основание.

Фиг. 7(с). Порошковая дифракционная рентгенограмма (XRPD) С соединения А, свободное основание.

Фиг. 8(а). Термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) образца С соединения А, свободное основание.

Фиг. 8(б). Термограмма термогравиметрического анализа (TGA) образца С соединения А, свободное основание.

Фиг. 9. Порошковая дифракционная рентгенограмма (XRPD) соединения А, моно-HCl соль перед (нижние спектры) и после (верхние спектры) исследования динамической сорбции паров (DVS) от 2 до 95% относительной влажности (RH).

Фиг. 10. Порошковая дифракционная рентгенограмма (XRPD) соединения А, ди-HCl соль перед (нижние спектры) и после (верхние спектры) исследования динамической сорбции паров (DVS) от 2 до 95% относительной влажности (RH).

Подробное раскрытие настоящего изобретения

Соматостатин (SST), также известный как фактор, ингибирующий высвобождение соматотропина (SRIF), изначально был выделен в виде пептида из 14 аминокислот из гипоталамуса овцы (Brazeau et al., Science 179, 77-79, 1973). Впоследствии был выделен удлиненный на N-конце пептид из 28 аминокислот с биологической активностью, аналогичной соматостатину из 14 аминокислот (Pradayrol et al., FEBS Letters, 109, 55-58, 1980; Esch et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77, 6827-6831, 1980). SST представляет собой регуляторный пептид, образуемый несколькими типами клеток в ответ на другие нейропептиды, нейромедиаторы, гормоны, цитокины и факторы роста. SST действует посредством как эндокринных, так и паракринных путей с воздействием на свои целевые клетки. Многие из этих эффектов связаны с ингибированием секреции других гормонов, преимущественно гормона роста (GH). Они продуцируются большим разнообразием типов клеток в центральной нервной системе (ЦНС) и кишечнике и имеют многочисленные функции, в том числе модуляция секреции гормона роста (GH), инсулина, глюкагона, а также многих других гормонов, которые являются антипролиферативными.

Эти плеiotропные действия соматостатинов опосредованы шестью белками-рецепторами соматостатина (SSTR1, SSTR2a, SSTR2b, SSTR3, SSTR4, SSTR5). Шесть белков-рецепторов соматостатина кодируются пятью различными генами рецептора соматостатина (Reisine and Bell, Endocr Rev. 16, 427-442, 1995; Patel and Srikant, Trends Endocrinol Metab 8, 398-405, 1997). Все рецепторы являются членами суперсемейства GPCR подгруппы класса А. Рецептор SST2A представляет собой наиболее широко экспрессируемый подтип в опухолях человека и представляет собой доминантный рецептор, с помощью которого подавляется секреция GH. Если не указано иное, термин SSTR2 означает SSTR2a.

Возможной является селективная модуляция любого из подтипов рецепторов соматостатина или их комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления селективная модуляция любого из подтипов рецепторов соматостатина по отношению к другим подтипам рецепторов соматостатина или их комбинации является пригодной в ряде клинических применений. Согласно некоторым вариантам осуществления селективная модуляция любого из подтипов рецепторов соматостатина по отношению к другим подтипам рецепторов соматостатина снижает нежелательные побочные эффекты в ряде клинических применений.

Например, модуляция активности SSTR2 опосредует ингибирование высвобождения гормона роста (GH) из передней доли гипофиза и высвобождение глюкагона из поджелудочной железы. SSTR2 также участвует во многих других биологических функциях, таких как без ограничения клеточная пролиферация, ноцицепция, воспаление и ангиогенез. Согласно некоторым вариантам осуществления селективный модулятор SSTR2 используется в лечении акромегалии, нейроэндокринных опухолей кишечника, боли, нейропатий, нефропатий и воспаления, а также ретинопатий, образующихся в результате патологического роста кровеносных сосудов. Согласно некоторым вариантам осуществления селективный модулятор SSTR2 используется в лечении артрита, боли, рака, воспалительного заболевания кишечника, синдрома раздраженного кишечника, болезни Крона, болезни Кушинга, острого повреждения легких, острого респираторного дистресс-синдрома и глазных расстройств, таких как возрастная макулярная дегенерация (AMD), диабетическая ретинопатия, диабетический макулярный отек и офтальмопатия Грейвса, среди прочего.

Согласно некоторым вариантам осуществления агонисты SSTR4 характеризуются противовоспалительными и антиноцицептивными эффектами.

Согласно некоторым вариантам осуществления агонисты SSTR3 ингибируют секрецию инсулина.

Согласно некоторым вариантам осуществления агонисты SSTR5 ингибируют секрецию инсулина. Кроме того, SSTR5 также участвовали в модуляции высвобождения гормона роста.

Пептид соматостатин и подтипы его рецепторов также широко экспрессируются в головном мозге, а нарушение или снижение его активности потенциально связано с несколькими психическими и нейродегенеративными заболеваниями. Например, концентрации соматостатина в коре головного мозга и гиппокампе снижены у шизофреников, а одним из наиболее согласующихся нейропатологических результатов в этой группе пациентов является недостаточность корковых ингибирующих интернейронов, экспрессирующих соматостатин. Соматостатин также экспрессируется на высоком уровне в областях го-

ловного мозга, ассоциированных с судорогами, и играет важную роль в эпилепсии. Уровни соматостатина уменьшаются в гиппокампах пациентов с болезнью Альцгеймера и болезнью Паркинсона, предполагая восстановление передачи сигнала с его участием в качестве потенциальной лекарственной мишени в случае нейродегенерации.

Согласно одному аспекту описанные в настоящем изобретении соединения представляют собой модуляторы SSTR2. Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем изобретении соединения селективно модулируют активность SSTR2 по отношению к другим рецепторам соматостатина.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем изобретении соединения подлежат пероральному введению млекопитающему, нуждающемуся в лечении модулятором соматостатина.

Согласно некоторым вариантам осуществления модуляторы рецепторов соматостатина, описанные в настоящем изобретении, пригодны в широком диапазоне терапевтических применений. Согласно некоторым вариантам осуществления модуляторы рецепторов соматостатина, описанные в настоящем изобретении, используют в лечении ряда заболеваний или состояний, таких как без ограничения акромегалия, нейроэндокринные опухоли, ретинопатии и другие глазные расстройства, нейропатия, нефропатия, заболевания дыхательной системы, виды рака, боль, нейродегенеративные заболевания, воспалительные заболевания, а также психические и нейродегенеративные нарушения. Согласно некоторым вариантам осуществления модуляторы рецепторов соматостатина, описанные в настоящем изобретении, используются в лечении акромегалии у млекопитающего.

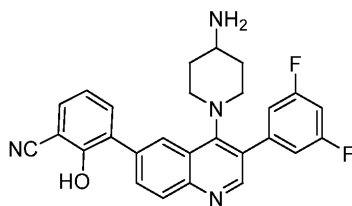
Согласно некоторым вариантам осуществления модуляторы рецепторов соматостатина, описанные в настоящем изобретении, ингибируют секрецию различных гормонов и трофических факторов у млекопитающих. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения используют для подавления определенных эндокринных секретий, таких как без ограничения GH, инсулина, глюкагона и пролактина. Подавление определенных эндокринных секретий является полезной в лечении нарушений, таких как акромегалия; эндокринные опухоли и карциномы, ВИПомы, инсулиномы и глюкагономы; или сахарный диабет и связанные с диабетом патологии, в том числе ретинопатии, нейропатии и нефропатии. Согласно некоторым вариантам осуществления модуляторы рецепторов соматостатина, описанные в настоящем изобретении, используют для подавления секретий в поджелудочной железе, желудке и кишечнике в случае лечения нарушений, таких как панкреатит, фистулы, кровоточащие язвы и диарея, ассоциированная с такими заболеваниями, как СПИД или холера. Нарушения, включающие аутокринные или паракринные секретии трофических факторов, таких как IGF-1 (а также некоторых эндокринных факторов), которые можно лечить путем введения соединений, описанных в настоящем изобретении, соединения включают виды рака молочной железы, предстательной железы и легкого (как мелкоклеточных, так и немелкоклеточных эпидермоидов), а также гепатомы, нейробластомы, аденокарциномы толстого кишечника и поджелудочной железы (проточного типа), хондросаркомы и меланомы, диабетическую ретинопатию и атеросклероз, ассоциированный с сосудистыми имплантатами и рестенозом после ангиопластики.

Согласно некоторым вариантам осуществления модуляторы рецепторов соматостатина, описанные в настоящем изобретении, используют для подавления медиаторов нейрогенного воспаления (например, вещества Р или тахикининов) и могут быть использованы в лечении ревматоидного артрита; псориаза; местного воспаления, например, ассоциированного с солнечным ожогом, экземой или другими источниками зуда; воспалительного заболевания кишечника; синдрома раздраженного кишечника; аллергий, в том числе астмы и других заболеваний дыхательной системы. Согласно некоторым вариантам осуществления модуляторы рецепторов соматостатина, описанные в настоящем изобретении, функционируют в качестве нейромодуляторов в центральной нервной системе и пригодны в лечении болезни Альцгеймера и других форм деменции, боли и головных болей. Согласно некоторым вариантам осуществления модуляторы рецепторов соматостатина, описанные в настоящем изобретении, обеспечивают цитопротекцию при нарушениях, вовлекающих висцеральный кровоток, в том числе цирроз и варикозное расширение вен пищевода.

Соединение А представляет собой модулятор соматостатина, который применим в способах лечения, описанных в настоящем изобретении.

Соединение А.

Используемое в настоящем описании соединение А относится к 3-(4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил)-2-гидроксibenзонитрилу, который характеризуется химической структурой, показанной ниже.



Соединение А

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение А является аморфным.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение А является кристаллическим.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение А является кристаллическим и характеризуется порошковой рентгеновской дифракцией образца с пиками при 9,2° 2-Тета, 12,3° 2-Тета, 14,4° 2-Тета и 24,0° 2-Тета. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение А является кристаллическим и характеризуется порошковой рентгеновской дифракцией образца, по существу подобным XRPD, показанным на фиг. 7(a).

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение А является кристаллическим и характеризуется порошковой рентгеновской дифракцией образца с пиками при 5,9° 2-Тета, 13,9° 2-Тета, 14,2° 2-Тета, 17,5° 2-Тета и 24,6° 2-Тета. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения А является кристаллическим и характеризуется порошковой рентгеновской дифракцией образца, по существу подобным XRPD, показанным на фиг. 7(b).

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения А является кристаллическим и характеризуется как содержащее: порошковую дифракционную рентгенограмму (XRPD) с пиками при 7,2° 2-Тета, 8,3° 2-Тета, 10,9° 2-Тета и 12,0° 2-Тета; порошковую дифракционную рентгенограмму (XRPD), по существу такую же, как показано на фиг. 7(c); термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) с эндотермой, начинающейся при около 128°C, и пиком при около 145°C; термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по существу такую же, как показано на фиг. 8(a); термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по существу такую же, как показано на фиг. 8(a); термограмму термогравиметрического анализа (TGA), по существу такую же, как показано на фиг. 8(b); или их комбинации.

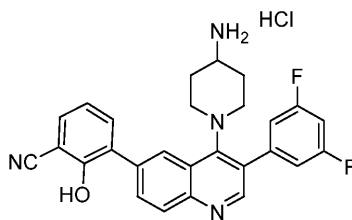
Согласно некоторым вариантам осуществления соединения А является кристаллическим и характеризуется как обладающее по меньшей мере одним из следующих свойств:

- а) порошковая дифракционная рентгенограмма (XRPD) с пиками при 7,2° 2-Тета, 8,3° 2-Тета, 10,9° 2-Тета и 12,0° 2-Тета;
- б) порошковая дифракционная рентгенограмма (XRPD), по существу как показана на фиг. 7(c);
- с) термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) с эндотермой, начинающейся при около 128°C, и пиком при около 145°C;
- д) термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по существу, как показана на фиг. 8(a).

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения А является кристаллическим и характеризуется как обладающее по меньшей мере двумя свойствами, выбранными из а)-д). Согласно некоторым вариантам осуществления соединения А является кристаллическим и характеризуется как обладающее по меньшей мере тремя свойствами, выбранными из а)-д). Согласно некоторым вариантам осуществления соединения А является кристаллическим и характеризуется как обладающее свойствами а), б), с) и д).

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения А является кристаллическим и характеризуется порошковой дифракционной рентгенограммой (XRPD) с пиками при 7,2° 2-Тета, 8,3° 2-Тета, 10,9° 2-Тета и 12,0° 2-Тета. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения А является кристаллическим и характеризуется порошковой дифракционной рентгенограммой (XRPD), по существу такой же, как показано на фиг. 7(c). Согласно некоторым вариантам осуществления соединения А является кристаллическим и характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) с эндотермой, начинающейся при около 128°C, и пиком при около 145°C. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения А является кристаллическим и характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) по существу такой же, как показано на фиг. 8(a).

Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем изобретении представлена фармацевтически приемлемая соль соединения А. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтически приемлемая соль соединения А представляет собой моногидрохлоридную соль (соединение А-HCl):



Соединение А-НCl

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение А-НCl является аморфным.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение А-НCl является кристаллическим.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение А-НCl является кристаллическим и характеризуется как обладающее: порошковой дифракционной рентгенограммой (XRPD) с пиками при 4,5° 2-Тета, 9,1° 2-Тета, 10,2° 2-Тета, 16,3° 2-Тета, 18,4° 2-Тета и 19,1° 2-Тета; порошковой дифракционной рентгенограммой (XRPD) по существу такой же, как показано на фиг. 1; термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) с эндотермой, начинающейся при около 207°C, и пиком при около 220°C; термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) по существу такой же, как показано на фиг. 2(a); термограммой термогравиметрического анализа (TGA) по существу такой же, как показано на фиг. 2(b); инфракрасным спектром (IR) с пиками при 2223 см⁻¹, 1620 см⁻¹, 1595 см⁻¹, 1457 см⁻¹, 1238 см⁻¹, 1220 см⁻¹ и 1117 см⁻¹; инфракрасным спектром (IR) по существу такой же, как показано на фиг. 3; неизменной XRPD при нагревании до около 200°C, при воздействии более чем 90% относительной влажности в течение около 24 ч или при воздействии до около 75% RH и 40°C в течение одной недели или их комбинации; или их комбинациями.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение А-НCl является кристаллическим и характеризуется как обладающее по меньшей мере одним из следующих свойств:

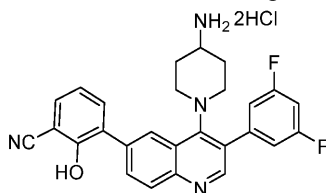
- а) порошковая дифракционная рентгенограмма (XRPD) с пиками при 4,5° 2-Тета, 9,1° 2-Тета, 10,2° 2-Тета, 16,3° 2-Тета, 18,4° 2-Тета и 19,1° 2-Тета;
- б) порошковая дифракционная рентгенограмма (XRPD) по существу такой же, как показано на фиг. 1;
- с) термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) с эндотермой, начинающейся при около 207°C, и пиком при около 220°C;
- д) термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) по существу такой же, как показано на фиг. 2(a);
- е) инфракрасный спектр (IR) с характеристическими пиками при 2223 см⁻¹, 1620 см⁻¹, 1595 см⁻¹, 1457 см⁻¹, 1238 см⁻¹, 1220 см⁻¹ и 1117 см⁻¹;
- ф) инфракрасный спектр (IR) по существу такой же, как показано на фиг. 3;
- g) реверсируемое поглощение воды (-4,5% мас./мас.) от 2 до 95% относительной влажности (RH);
- h) реверсируемое поглощение воды (~2,3%) от 15 до 75% относительной влажности (RH);
- и) неизменная XRPD после анализа DVS при 90% RH и комнатной температуре в течение 24 ч; или
- j) неизменная XRPD после анализа DVS при 75% RH и 40°C в течение одной недели.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение А-НCl является кристаллическим и характеризуется как обладающее по меньшей мере двумя свойствами, выбранными из а)-j). Согласно некоторым вариантам осуществления соединение А-НCl является кристаллическим и характеризуется как обладающее по меньшей мере тремя свойствами, выбранными из а)-j). Согласно некоторым вариантам осуществления соединение А-НCl является кристаллическим и характеризуется как обладающее по меньшей мере четырьмя свойствами, выбранными из а)-j). Согласно некоторым вариантам осуществления соединения А-НCl является кристаллическим и характеризуется как обладающее по меньшей мере пятью свойствами, выбранными из а)-j). Согласно некоторым вариантам осуществления соединения А-НCl является кристаллическим и характеризуется как обладающее по меньшей мере шестью свойствами, выбранными из а)-j). Согласно некоторым вариантам осуществления соединения А-НCl является кристаллическим и характеризуется как обладающее по меньшей мере семью свойствами, выбранными из а)-j). Согласно некоторым вариантам осуществления соединения А-НCl является кристаллическим и характеризуется как обладающее по меньшей мере восемью свойствами, выбранными из а)-j). Согласно некоторым вариантам осуществления соединения А-НCl является кристаллическим и характеризуется как обладающее по меньшей мере девятью свойствами, выбранными из а)-j). Согласно некоторым вариантам осуществления соединения А-НCl является кристаллическим и характеризуется как обладающее свойствами а), b), c), d), e), f), g), h), i) и j).

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения А-НCl является кристаллическим и характеризуется порошковой дифракционной рентгенограммой (XRPD) с пиками при 4,5° 2-Тета, 9,1° 2-Тета, 10,2° 2-Тета, 16,3° 2-Тета, 18,4° 2-Тета и 19,1° 2-Тета. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения А-НCl является кристаллическим и характеризуется порошковой дифракционной рентгенограммой (XRPD) по существу такой же, как показано на фиг. 1. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения А-НCl является кристаллическим и характеризуется термограммой диффе-

ренциальной сканирующей калориметрии (DSC) с эндотермой, начинающейся при около 207°C, и пиком при около 220°C. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение А-НCl является кристаллическим и характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) по существу такой же, как показано на фиг. 2(a). Согласно некоторым вариантам осуществления соединение А-НCl является кристаллическим и характеризуется инфракрасный спектр (IR) с характеристическими пиками при 2223 см⁻¹, 1620 см⁻¹, 1595 см⁻¹, 1457 см⁻¹, 1238 см⁻¹, 1220 см⁻¹ и 1117 см⁻¹. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение А-НCl является кристаллическим и характеризуется инфракрасным спектром (IR) по существу такой же, как показано на фиг. 3. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение А-НCl является кристаллическим и характеризуется реверсируемым поглощением воды (~4,5% мас./мас.) от 2 до 95% относительной влажности (RH). Согласно некоторым вариантам осуществления соединение А-НCl является кристаллическим и характеризуется реверсируемым поглощением воды (~2,3%) от 15 до 75% относительной влажности (RH). Согласно некоторым вариантам осуществления соединения А-НCl является кристаллическим и характеризуется неизменной XRPD после анализа DVS при 90% RH и комнатной температуре в течение 24 ч. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения А-НCl является кристаллическим и характеризуется неизменной XRPD после анализа DVS при 75% RH и 40°C в течение одной недели.

Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем изобретении представлена фармацевтически приемлемая соль соединения А. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтически приемлемая соль соединения А представляет собой дигидрохлоридную соль (соединение А-2HCl)



Соединение А-2HCl

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения А-2HCl является аморфным.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения А-2HCl является кристаллическим.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения А-2HCl является кристаллическим и характеризуется как обладающее: порошковой дифракционной рентгенограммой (XRPD) с пиками при 5,4° 2-Тета и 7,3° 2-Тета; порошковой дифракционной рентгенограммой (XRPD) по существу такой же, как показано на фиг. 4; термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) с эндотермой, начинающейся при около 233°C, и пиком при около 252°C; термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) по существу такой же, как показано на фиг. 5(a); термограммой термogravиметрического анализа (TGA) по существу такой же, как показано на фиг. 5(b); инфракрасным спектром (IR) с характеристическими пиками при 2227 см⁻¹, 1620 см⁻¹, 1594 см⁻¹, 1456 см⁻¹, 1439 см⁻¹, 1321 см⁻¹ и 1122 см⁻¹; инфракрасным спектром (IR) по существу такой же, как показано на фиг. 6; реверсируемым поглощением воды (~18% мас./мас.) от 2 до 95% относительной влажности (RH); реверсируемым поглощением воды (~9% мас./мас.) от 2 до 95% относительной влажности (RH); неизменной XRPD после анализа DVS при 90% RH и комнатной температуре в течение 24 ч; неизменной XRPD после анализа DVS при 75% RH и 40°C в течение одной недели; или их комбинациями.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения А-2HCl является кристаллическим и обладает по меньшей мере одним из следующих свойств:

- а) порошковая дифракционная рентгенограмма (XRPD) с пиками при 5,4° 2-Тета и 7,3° 2-Тета;
- б) порошковая дифракционная рентгенограмма (XRPD) по существу такая же, как показано на фиг. 4;
- с) термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) с эндотермой, начинающейся при около 233°C, и пиком при около 252°C;
- д) термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) по существу такая же, как показано на фиг. 5(a);
- е) инфракрасный спектр (IR) с характеристическими пиками при 2227 см⁻¹, 1620 см⁻¹, 1594 см⁻¹, 1456 см⁻¹, 1439 см⁻¹, 1321 см⁻¹ и 1122 см⁻¹;
- ф) инфракрасный спектр (IR) по существу такой же, как показано на фиг. 6;
- г) реверсируемое поглощение воды (~18% мас./мас.) от 2 до 95% относительной влажности (RH);
- h) реверсируемое поглощение воды (~9% мас./мас.) от 2 до 95% относительной влажности (RH);
- и) неизменная XRPD после анализа DVS при 90% RH и комнатная температура в течение 24 ч; или
- j) неизменная XRPD после анализа DVS при 75% RH и 40°C в течение одной недели.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения А-2HCl является кристаллическим и характеризуется как обладающее по меньшей мере двумя свойствами, выбранными из а)-j). Согласно некоторым вариантам осуществления соединения А-2HCl является кристаллическим и характеризуется как обладающее по меньшей мере тремя свойствами, выбранными из а)-j). Согласно некоторым вариантам осуществления соединения А-2HCl является кристаллическим и характеризуется как обладающее по

меньшей мере четырьмя свойствами, выбранными из а)-j)). Согласно некоторым вариантам осуществления соединение А-2HCl является кристаллическим и характеризуется как обладающее по меньшей мере пятью свойствами, выбранными из а)-j)). Согласно некоторым вариантам осуществления соединения А-2HCl является кристаллическим и характеризуется как обладающее по меньшей мере шестью свойствами, выбранными из а)-j)). Согласно некоторым вариантам осуществления соединения А-2HCl является кристаллическим и характеризуется как обладающее по меньшей мере семью свойствами, выбранными из а)-j)). Согласно некоторым вариантам осуществления соединения А-2HCl является кристаллическим и характеризуется как обладающее по меньшей мере восемью свойствами, выбранными из а)-j)). Согласно некоторым вариантам осуществления соединения А-2HCl является кристаллическим и характеризуется как обладающее по меньшей мере девятью свойствами, выбранными из а)-j)). Согласно некоторым вариантам осуществления соединения А-2HCl является кристаллическим и характеризуется как обладающее свойствами а), b), c), d), e), f), g), h), i) и j)).

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения А-2HCl является кристаллическим и характеризуется порошковой дифракционной рентгенограммой (XRPD) с характеристическими пиками при $5,4^\circ$ 2-Тета и $7,3^\circ$ 2-Тета. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения А-2HCl является кристаллическим и характеризуется порошковой дифракционной рентгенограммой (XRPD) по существу такой же, как показано на фиг. 4. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения А-2HCl является кристаллическим и характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) с эндотермией, начинающейся при около 233°C , и пиком при около 252°C . Согласно некоторым вариантам осуществления соединения А-2HCl является кристаллическим и характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) по существу такой же, как показано на фиг. 5(a). Согласно некоторым вариантам осуществления соединения А-2HCl является кристаллическим и характеризуется инфракрасным спектром (IR) с характеристическими пиками при 2227 см^{-1} , 1620 см^{-1} , 1594 см^{-1} , 1456 см^{-1} , 1439 см^{-1} , 1321 см^{-1} и 1122 см^{-1} . Согласно некоторым вариантам осуществления соединения А-2HCl является кристаллическим и характеризуется инфракрасным спектром (IR) по существу такой же, как показано на фиг. 6. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения А-2HCl является кристаллическим и характеризуется реверсируемым поглощением воды (~18% мас./мас.) от 2 до 95% относительной влажности (RH). Согласно некоторым вариантам осуществления соединения А-2HCl является кристаллическим и характеризуется реверсируемым поглощением воды (~9% мас./мас.) от 2 до 95% относительной влажности (RH). Согласно некоторым вариантам осуществления соединения А-2HCl является кристаллическим и характеризуется неизменной XRPD после анализа DVS при 90% RH и комнатной температуре в течение 24 ч. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения А-2HCl является кристаллическим и характеризуется XRPD после анализа DVS при 75% RH и 40°C в течение одной недели.

Синтез соединения А, соединения А-HCl и соединения А-2HCl.

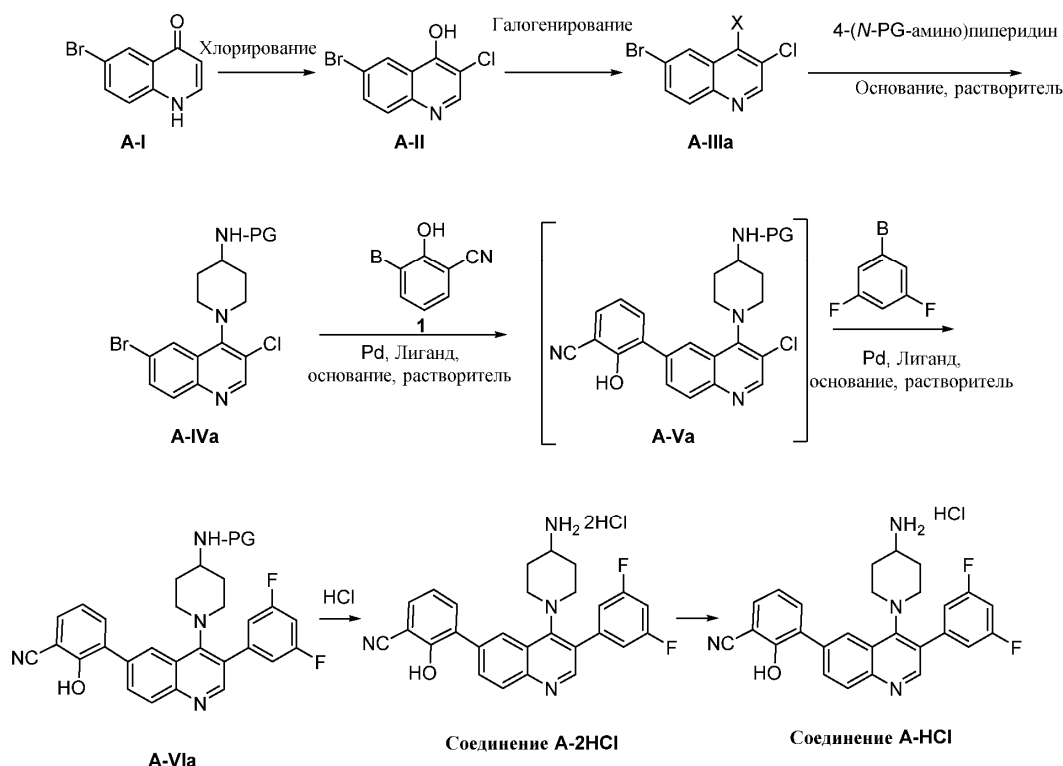
Описанные в настоящем изобретении соединения синтезировали с применением стандартных методик синтеза или с применением способов, известных из области техники, в комбинации со способами, описанными в настоящем изобретении. Если не отмечено иное, использовали традиционные способы масс-спектропии, ЯМР, HPLC.

Соединения получали с использованием стандартных методик органической химии, таких, которые описаны, например, в March's Advanced Organic Chemistry, 6th Edition, John Wiley and Sons, Inc. Могут быть использованы описанные в настоящем изобретении альтернативные реакционные условия для превращений синтеза, такие как вариации растворителя, температура реакции, время реакции, а также различные химические реагенты и другие условия реакций.

В описанных реакциях может быть необходимо защищать реакционноспособные функциональные группы, например, гидроксильные или аминокгруппы, где они необходимы в конечном продукте, чтобы избежать их нежелательного участия в реакциях. Подробное описание методик, применимых к образованию защитных групп и их удалению, описаны в Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999, и Kocienski, Protective Groups, Thieme Verlag, New York, NY, 1994, которые включены в настоящее описание путем ссылки.

В настоящем изобретении описаны способы синтеза соединения А, соединения А-HCl и соединения А-2HCl, как изложено на схеме А.

Схема А



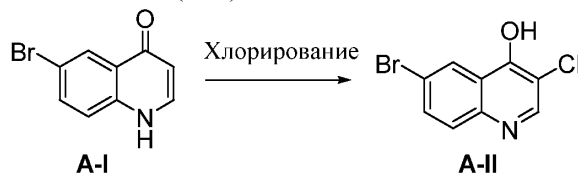
Согласно некоторым вариантам осуществления хлорирование соединения А-I приводит к соединению А-II. Осуществляли взаимодействие соединения А-II с бромлирующим или хлорирующим агентом с получением соединения А-IIIа (где X представляет собой Cl или Br). Согласно некоторым вариантам осуществления осуществляли взаимодействие соединения А-II с бромлирующим агентом с получением соединения А-IIIа, где X представляет собой Br (т.е. соединения А-III). Сочетанием соединения А-IIIа с 4-(N-PG-амино)пиперидином получали соединение А-IVа (где PG представляет собой подходящую аминозащитную группу). Соединение А-IVа подвергали реакции Сузуки с соединением 1 с получением соединения А-Vа, которое подвергали второй реакции Сузуки с (3,5-дифторфенил)В (где каждый В независимо представляет собой бороновую кислоту, боронатный сложный эфир или трифторборат) с получением соединения А-VIа. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый В представляет собой бороновую кислоту. Согласно некоторым вариантам осуществления (3,5-дифторфенил)В представляет собой (3,5-дифторфенил)бороновую кислоту. Согласно некоторым вариантам осуществления тот же Pd катализатор использовали в обеих реакциях Сузуки. Согласно другим вариантам осуществления различные Pd катализаторы использовали в каждой реакции Сузуки. Согласно некоторым вариантам осуществления каждую реакцию Сузуки проводили в том же растворителе. Согласно другим вариантам осуществления каждую реакцию Сузуки проводили в разных растворителях. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение А-Vа выделяли перед второй реакцией Сузуки. Согласно другим вариантам осуществления две реакции Сузуки выполняли в одной реакционной смеси без выделения или очистки соединения А-Vа. Согласно некоторым вариантам осуществления остаточный палладий удаляли из соединения А-VIа при помощи поглотителя палладия, такого как SiO₂, уголь, L-цистеин, SilicaBond цистеин, Si-тиол, SilicaBond DMT или т.п.

Снятием защиты PG группы соединения А-VIа и обработкой HCl получали соединение А-2HCl, которое превращали в соединение А-HCl. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение А-HCl или соединение А-2HCl обрабатывали соответствующим основанием, таким как гидроксид натрия, карбонат натрия, бикарбонат натрия или т.п., для получения соединения А (форма свободного основания).

Согласно некоторым вариантам осуществления, если PG представляет собой трет-бутилоксикарбонил (Boc), тогда соединение А-VIа обрабатывали HCl с получением соединения А-2HCl, которое превращали в соединение А-HCl. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение А-HCl или соединение А-2HCl обрабатывали соответствующим основанием, таким как гидроксид натрия, карбонат натрия, бикарбонат натрия или т.п., для получения соединения А (форма свободного основания).

Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическую форму соединения А, соединения А-HCl или соединения А-2HCl выделяли сразу из реакционной смеси. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая форма соединения А, соединения А-HCl или соединения А-2HCl была образована перекристаллизацией из подходящего растворителя. Подходящие растворители включают в себя без ограничения воду, метанол, этанол, этилацетат, изопропилацетат, пентан, гексаны, гептан или их комбинации.

Синтез 6-бром-3-хлорхинолин-4-ола (A-II).



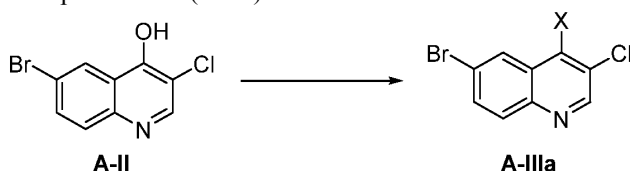
Согласно некоторым вариантам осуществления соединения A-II получали хлорированием соединения A-I. Согласно некоторым вариантам осуществления хлорирование выполняли обработкой соединения A-I хлорирующим агентом, таким как N-хлорсукцинимид (NCS), трихлоризоциануровая кислота (ТСА), сульфурилхлорид, хлор, гипохлорит натрия, гипохлорит кальция, гипохлористая кислота или 2,3,4,5,6,6-гексахлор-2,4-циклогексадиен-1-он или т.п. Согласно некоторым вариантам осуществления хлорирование выполняли обработкой соединения A-I N-хлорсукцинимидом (NCS).

Согласно некоторым вариантам осуществления хлорирование проводили в подходящем растворителе, таком как уксусная кислота, вода, этанол, метанол, толуол, дихлорметан, тетрагидрофуран, диоксан, N,N-диметилформамид или т.п.

Согласно некоторым вариантам осуществления хлорирование проводили в уксусной кислоте. Согласно некоторым вариантам осуществления 1 объем уксусной кислоты относится к количеству, которое является таким же объемом, что и реагенты в реакции, т.е. A-I и/или NCS. Согласно некоторым вариантам осуществления реакцию проводили в около 5, 7,5, 10, 12,5, 15 или 20 объемах уксусной кислоты. Согласно некоторым вариантам осуществления реакцию проводили в около 10 объемах уксусной кислоты. Согласно некоторым вариантам осуществления реакцию проводили в около 12,5 объемах уксусной кислоты. Согласно некоторым вариантам осуществления реакцию проводили в около 20 объемах уксусной кислоты.

Согласно некоторым вариантам осуществления хлорирование проводили при повышенной температуре. Согласно некоторым вариантам осуществления реакционная температура составляла от около 40°C до около 150°C. Согласно некоторым вариантам осуществления реакционная температура составляла от около 40°C до около 120°C. Согласно некоторым вариантам осуществления реакционная температура составляла от около 40°C до около 100°C. Согласно некоторым вариантам осуществления реакционная температура составляла от около 40°C до около 80°C. Согласно некоторым вариантам осуществления реакционная температура составляла от около 40°C до около 60°C. Согласно некоторым вариантам осуществления реакционная температура составляла от около 45°C до около 55°C. Согласно некоторым вариантам осуществления реакционная температура составляла около 40°C, 45°C, 50°C, 55°C или 60°C. Согласно некоторым вариантам осуществления реакционная температура составляла около 50°C.

Синтез 4,6-дибром-3-хлорхинолина (A-III).



Согласно некоторым вариантам осуществления гидроксильную группу соединения A-II превращали в атом галогена (X представляет собой Br или Cl).

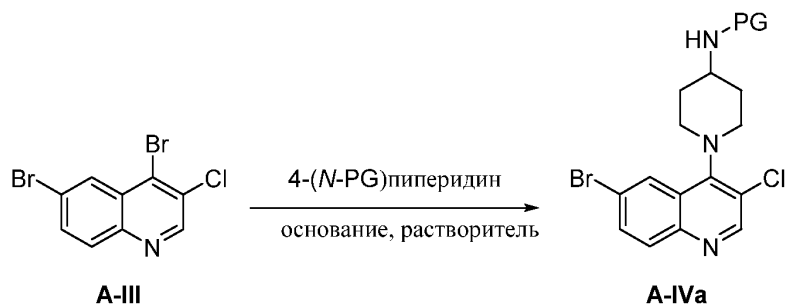
Согласно некоторым вариантам осуществления галогенирование представляет собой бромирование. Согласно некоторым вариантам осуществления галогенирование представляет собой хлорирование.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения A-II бромировали трибромидом фосфора (PBr₃), оксибромидом фосфора (POBr₃), бромистоводородной кислотой, бромом, дибромтрифенилфосфораном или т.п. Согласно некоторому варианту осуществления соединения A-II бромировали PBr₃. Согласно некоторым вариантам осуществления, если соединение A-II бромировали, продукт представляет собой соединение A-III.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения A-II хлорировали POCl₃, тионилхлоридом или т.п. Согласно некоторым вариантам осуществления A-II хлорировали POCl₃.

Согласно некоторым вариантам осуществления реакцию галогенирования проводили в подходящем растворителе. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящий растворитель представляет собой ацетонитрил, воду, этанол, изопропанол, дихлорметан, толуол, N,N-диметилформамид, уксусную кислоту, ацетон или т.п. Согласно некоторым вариантам осуществления растворитель галогенирования представляет собой DMF. Согласно некоторым вариантам осуществления температура реакции составляла от 0°C до 30°C. Согласно некоторым вариантам осуществления температура реакции составляла от 0°C до комнатной температуры. Согласно некоторым вариантам осуществления реакция начиналась при 0°C и нагревается до комнатной температуры.

Синтез N-защищенного 1-(6-бром-3-хлорхинолин-4-ил)пиперидина (A-IVa).



Согласно некоторым вариантам осуществления соединения A-IVa получали из соединения A-III. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения A-IVa получали из соединения A-III путем осуществления взаимодействия соединения A-III с N-защищенным 4-аминопиперидином в присутствии основания в подходящем растворителе.

Согласно некоторым вариантам осуществления аминозащитная группа представляет собой карбамат (такой как 9-флуоренилметилкарбамат (Fmoc), трет-бутилкарбамат (Boc), бензилкарбамат (Cbz) или т.п.), амид (такой как ацетил, трифторацетил или т.п.), фталимид, бензил, тритил, бензилиденамин, тозил или т.п. Согласно некоторым вариантам осуществления аминозащитная группа представляет собой карбамат. Согласно некоторым вариантам осуществления аминозащитная группа представляет собой Boc. Согласно некоторым вариантам осуществления, если защитная группа представляет собой Boc, продукт представляет собой соединение A-IV.

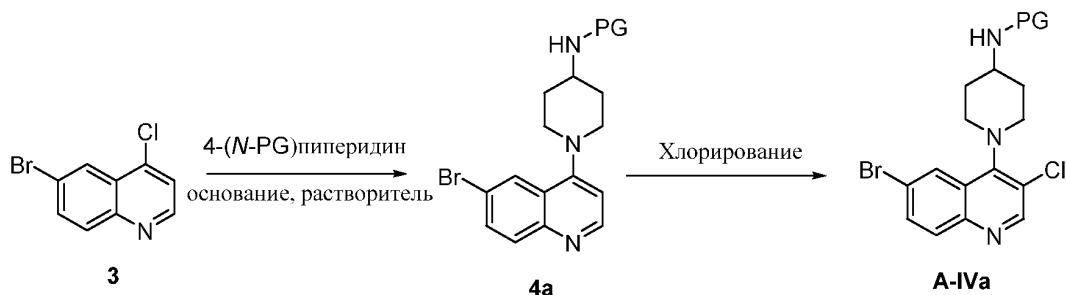
Согласно некоторым вариантам осуществления основание представляет собой не нуклеофильное основание. Согласно некоторым вариантам осуществления основание представляет собой аминовое основание. Согласно некоторым вариантам осуществления основание представляет собой аминовое основание, такое как триэтиламин (TEA), диизопропилэтиламин (DIPEA), 1,8-дизабициклоундец-7-ен (DBU), 1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин, трибутиламин или т.п. Согласно некоторым вариантам осуществления основание представляет собой DIPEA.

Согласно некоторым вариантам осуществления основание представляет собой неорганическое основание. Согласно некоторым вариантам осуществления основание представляет собой карбонатное (MCO_3) или бикарбонатное (MHCO_3) основание, где М представляет собой натрий, калий или цезий. Согласно некоторым вариантам осуществления основание представляет собой неорганическое основание, такое как бикарбонат натрия, Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 или т.п.

Согласно некоторым вариантам осуществления подходящий растворитель для реакции представляет собой N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, диметилсульфоксид, дихлорметан, хлороформ, диоксан, тетрагидрофуран, толуол, ацетонитрил, этанол, изопропанол или т.п. Согласно некоторым вариантам осуществления растворитель для реакции представляет собой диметилсульфоксид.

Согласно некоторым вариантам осуществления температура реакции составляет от около 0°C до около 250°C, от около 50°C до около 200°C или от около 100°C до около 180°C. Согласно некоторым вариантам осуществления температура реакции составляет от около 120°C до около 150°C. Согласно некоторым вариантам осуществления температура реакции составляет около 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175 или 180°C.

Альтернативный синтез N-защищенного 1-(6-бром-3-хлорхинолин-4-ил)пиперидина (соединение A-IVa).



Согласно некоторым вариантам осуществления соединения A-IVa получали из соединения 3. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения A-IVa получали из соединения 3 путем осуществления взаимодействия соединения 3 с N-защищенным 4-аминопиперидином в присутствии основания в подходящем растворителе с получением соединения 4a с последующим хлорированием соединения 4a. Согласно некоторым вариантам осуществления, если защитной группой является Boc, соединение 4a представляет собой соединение 4.

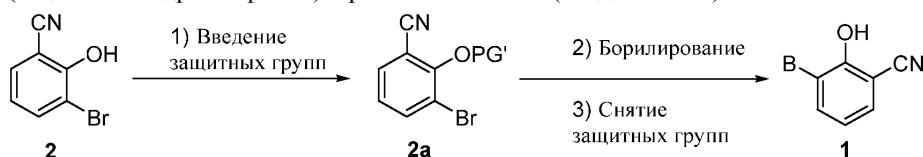
Согласно некоторым вариантам осуществления аминозащитная группа представляет собой карба-

мат (такой как 9-флуоренилметилкарбамат (Fmoc), трет-бутилкарбамат (Boc), бензилкарбамат (Cbz) или т.п.), амид (такой как ацетил, трифторацетил или т.п.), фталимид, бензил, тритил, бензилиденамин, тозил или т.п. Согласно некоторым вариантам осуществления аминокзащитная группа представляет собой карбамат. Согласно некоторым вариантам осуществления аминокзащитная группа представляет собой Boc. Согласно некоторым вариантам осуществления, если защитной группой является Boc, продукт представляет собой соединение A-IV.

Согласно некоторым вариантам осуществления основание представляет собой не нуклеофильное основание. Согласно некоторым вариантам осуществления основание представляет собой аминовое основание. Согласно некоторым вариантам осуществления основание представляет собой аминовое основание, такое как триэтиламин (TEA), диизопропилэтиламин (DIPEA), 1,8-диазабисциклоундец-7-ен (DBU), 1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин, трибутиламин или т.п. Согласно некоторым вариантам осуществления основание представляет собой DIPEA. Согласно некоторым вариантам осуществления основание представляет собой неорганическое основание. Согласно некоторым вариантам осуществления основание представляет собой карбонатное (MCO_3) или бикарбонатное (MHCO_3) основание, где М представляет собой натрий, калий или цезий. Согласно некоторым вариантам осуществления основание представляет собой неорганическое основание, такое как бикарбонат натрия, Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 или т.п. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящим растворителем для реакции является N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, диметилсульфоксид, дихлорметан, хлороформ, диоксан, тетрагидрофуран, толуол, ацетонитрил, этанол, изопропанол или т.п. Согласно некоторым вариантам осуществления растворителем для реакции является N,N-диметилформамид. Согласно некоторым вариантам осуществления температура реакции составляет от около 0°C до около 250°C , от около 50°C до около 200°C или от около 100°C до около 180°C . Согласно некоторым вариантам осуществления температура реакции составляет от около 120°C до около 150°C . Согласно некоторым вариантам осуществления температура реакции составляет около 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175 или 180°C .

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения A-Iva получали хлорированием соединения 4a. Согласно некоторым вариантам осуществления хлорирование выполняли обработкой соединения 4a хлорирующим агентом, таким как N-хлорсукцинимид (NCS), трихлоризоциануровая кислота (TCA), сульфурилхлорид, хлор, гипохлорит натрия, гипохлорит кальция, гипохлористая кислота или 2,3,4,5,6,6-гексахлор-2,4-циклогексадиен-1-он или т.п. Согласно некоторым вариантам осуществления хлорирование выполняли обработкой соединения 4a N-хлорсукцинимидом (NCS). Согласно некоторым вариантам осуществления хлорирование проводили в подходящем растворителе, таком как уксусная кислота, вода, этанол, метанол, толуол, дихлорметан, тетрагидрофуран, диоксан, N,N-диметилформамид или т.п. Согласно некоторым вариантам осуществления хлорирование проводили в толуоле. Согласно некоторым вариантам осуществления хлорирование проводили при повышенной температуре. Согласно некоторым вариантам осуществления температура реакции составляла от около 40°C до около 150°C . Согласно некоторым вариантам осуществления температура реакции составляла от около 40°C до около 120°C . Согласно некоторым вариантам осуществления температура реакции составляла от около 40°C до около 100°C . Согласно некоторым вариантам осуществления температура реакции составляла от около 50°C до около 80°C . Согласно некоторым вариантам осуществления температура реакции составляла около 70°C .

Синтез (3-циано-2-гидроксифенил)бороновой кислоты (соединение 1).



Также в настоящем изобретении раскрыт двухстадийный способ синтеза соединения 1, где В представляет собой бороновую кислоту или сложный эфир бороновой кислоты, причем способ включает в себя стадии, на которых (1) защищали гидроксильную группу соединения 2 подходящей защитной группой (PG) с образованием соединения 2a; (2) осуществляли взаимодействие соединения 2a с борилирующим агентом при подходящих реакционных условиях; и (3) удаляли защитную группу (PG') с получением соединения 1.

Согласно некоторым вариантам осуществления подходящая защитная группа (PG') представляет собой метоксиметил (MOM), этоксиэтил (EE), метоксипропил (MOP), бензилоксиметил (BOM), 2-метоксиэтоксиметил (MEM), бензил (Bn), пара-метоксибензил (PMB), 2-нафтилметил (Nap), метил (Me), аллил, тетрагидропиранил (THP), ацетил (Ac), бензоил (Bz), 2,2,2-трихлорэтилкарбонил (Troc), [2-(триметилсилил)этокси]метил, триметилсилил (TMS), триэтилсилил (TES), триизопропилсилил (TIPS), трет-бутилдиметилсилил (TBDMS) или трет-бутилдифенилсилил (TBDPS).

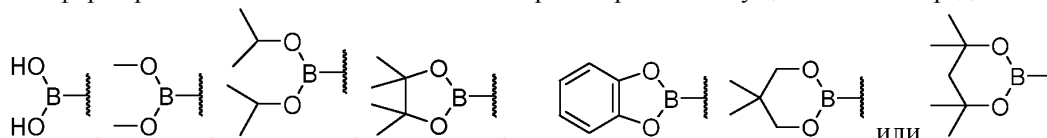
Согласно некоторым вариантам осуществления подходящая защитная группа (PG') представляет собой метоксиметил, 2-метоксиэтоксиметил, бензил, пара-метоксибензил, метил, аллил, тетрагидропира-

нил, [2-(триметилсилил)этокси]метил, триметилсилил, триэтилсилил, триизопропилсилил, трет-бутилдиметилсилил или трет-бутилдифенилсилил. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящая защитная группа (PG') представляет собой метоксиметил или 2-метоксизэтоксиметил. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящая защитная группа (PG) представляет собой метоксиметил. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящая защитная группа (PG) представляет собой ацетил.

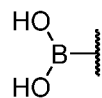
Согласно некоторым вариантам осуществления удаление защитной группы на стадии (3) выполняли с различными реагентами в зависимости от того, какой являлась защитная группа. Согласно некоторым вариантам осуществления удаление защитной группы на стадии (3) выполняли обработкой хлористоводородной кислотой, бромистоводородной кислотой, уксусной кислотой, трифторуксусной кислотой, тозилловой кислотой, ZnBr_2 , водородом над Pd/C , 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохиноном (DDQ), трибромидом бора, трихлоридом бора, триметилсилилийодидом, $\text{Pd(PPh}_3)_4$, тетра-н-бутиламмония фторидом (TBAF) или HF -пиридином. Согласно некоторым вариантам осуществления удаление защитной группы на стадии (3) выполняли обработкой хлористоводородной кислотой, бромистоводородной кислотой, уксусной кислотой, трифторуксусной кислотой или тозилловой кислотой. Согласно некоторым вариантам осуществления удаление защитной группы на стадии (3) выполняли обработкой хлористоводородной кислотой.

Согласно некоторым вариантам осуществления борирующий агент представляет собой пинаколборан, катехолборан, бис(неопентилгликолято)диборон, бис(пинаколято)диборон, бис(гексилгликолято)диборон, бис(катехолято)диборон, тетрагидроксидиборон, триметоксидиборон, триизопропоксиборон, 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан, 4,6,6-триметил-1,3,2-диоксаборинан, диизопропиламиноборан, бис(неопентилгликолято)диборон, бис(катехолято)диборон или бис(пинаколято)диборон. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящие реакционные условия (2) включают в себя применение реагентов обмена галоген-металл. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящие реакционные условия (2) включают в себя применение реагентов обмена галоген-металл, выбранных из реактивов Гриньяра и реагентов алкиллития. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящие реакционные условия (2) включают в себя применение хлорида изопропилмагния в тетрагидрофуране. Согласно некоторым вариантам осуществления борирующий агент представляет собой триизопропоксиборон и подходящие реакционные условия (2) включают в себя применение хлорида изопропилмагния в тетрагидрофуране. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящие реакционные условия (2) включают в себя применение опосредованных переходным металлом реакционных условий. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящие реакционные условия (2) включают в себя применение опосредованных металлом палладием реакционных условий.

Согласно некоторым вариантам осуществления В представляет собой бороновую кислоту или сложный эфир бороновой кислоты. Согласно некоторым вариантам осуществления В представляет собой

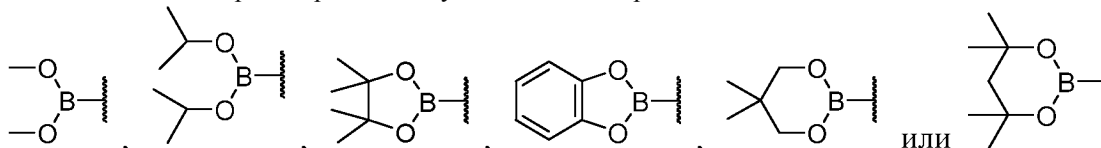


Согласно некоторым вариантам осуществления В представляет собой бороновую кислоту. Согласно

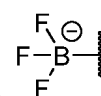


некоторым вариантам осуществления В представляет собой

Согласно некоторым вариантам осуществления В представляет собой сложный эфир бороновой кислоты. Согласно некоторым вариантам осуществления В представляет собой



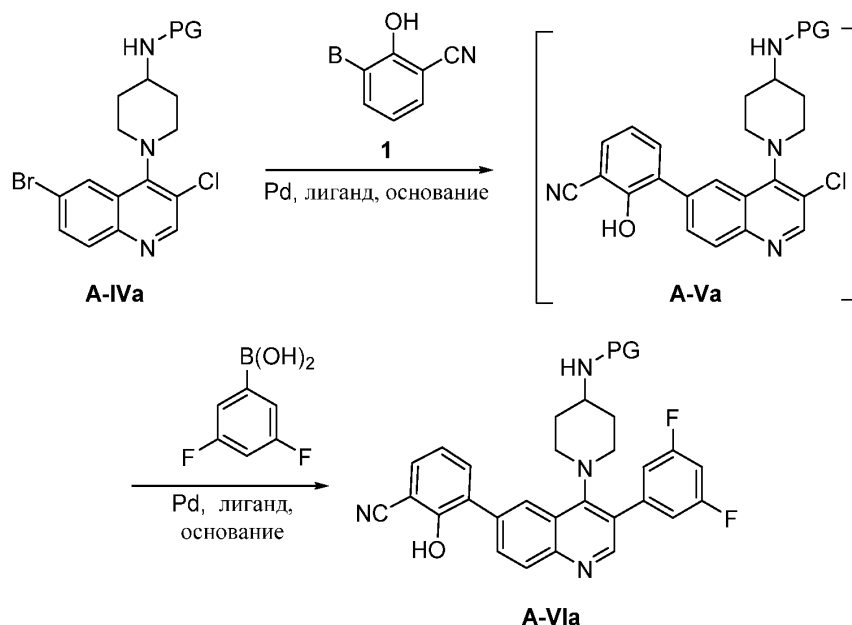
Согласно некоторым вариантам осуществления способ дополнительно включает в себя дополнительную стадию (4), на которой превращали бороновую кислоту или сложный эфир бороновой кислоты в



трифторборат. Согласно таким вариантам осуществления В представляет собой

Согласно некоторым вариантам осуществления такое превращение достигали обработкой содержащего бор соединения KHF_2 .

Синтез трет-бутил(1-(6-(3-циано-2-гидроксифенил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил)пиперидин-4-ил)карбамата (соединение A-VI).



Согласно некоторым вариантам осуществления соединение A-VIa синтезировали из соединения A-IVa. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение A-VIa получали путем проведения двух последовательных реакций Сузуки соединения A-IVa. Согласно некоторым вариантам осуществления осуществляли взаимодействие соединения A-IVa в первой реакции Сузуки с соединением 1, подходящим палладиевым катализатором, подходящим лигандом и подходящим основанием в подходящем растворителе с получением соединения A-Va. Согласно некоторым вариантам осуществления осуществляли взаимодействие соединения A-Va во второй реакции Сузуки с 3,5-дифторфенилбороновой кислотой, подходящим палладиевым катализатором, подходящим лигандом и подходящим основанием в подходящем растворителе с получением соединения A-VIa. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения A-Va выделяли перед второй реакцией Сузуки. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения A-Va не выделяли перед второй реакцией Сузуки. Если PG представляет собой Boc, тогда соединение A-Va представляет собой соединение A-V.

Согласно некоторым вариантам осуществления подходящие основания в реакциях Сузуки включают в себя аминовые основания и неорганические основания. Подходящие аминовые основания для реакций Сузуки включают в себя без ограничения триэтиламин, диизопропилэтиламин, 1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин, трибутиламин, 1,8-диазабисциклоундец-7-ен (DBU) или т.п. Подходящие неорганические основания для реакций Сузуки включают в себя без ограничения NaOAc, KOAc, Ba(OH)₂, Li₂CO₃, Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃, Na₃PO₄, K₃PO₄ или т.п. Согласно некоторым вариантам осуществления основание в каждой реакции Сузуки является одинаковым. Согласно некоторым вариантам осуществления основание в каждой реакции Сузуки не является одинаковым. Согласно некоторым вариантам осуществления около 1, 2, 3, 4, 5 или 6 эквивалентов основания использовали в реакции(ях) Сузуки. Согласно некоторым вариантам осуществления, если соединение A-Va не выделяли перед второй реакцией Сузуки, к реакции не добавляли дополнительное основание.

Согласно некоторым вариантам осуществления количество палладия для каждой реакции Сузуки менее чем около 0,05 эквив. Согласно некоторым вариантам осуществления количество палладия для каждой реакции Сузуки составляет от около 0,05 эквив. до около 0,2 эквив. Согласно некоторым вариантам осуществления количество палладия для каждой реакции Сузуки составляет около 0,05, 0,1, 0,15 или 0,2 эквив. Согласно некоторым вариантам осуществления количество палладия для каждой реакции Сузуки является одинаковым. Согласно некоторым вариантам осуществления количество палладия для каждой реакции Сузуки не является одинаковым.

Согласно некоторым вариантам осуществления подходящий лиганд использовали для палладиевого катализатора. Согласно некоторым вариантам осуществления лиганд представляет собой фосфиновый лиганд. Согласно некоторым вариантам осуществления лиганд представляет собой алифатический фосфиновый лиганд, такой как триметилфосфин, трициклогексилфосфин, три-трет-бутилфосфин или т.п. Согласно некоторым вариантам осуществления лиганд представляет собой ароматический фосфин, такой как XPhos, SPhos, JohnPhos, Amphos, трифенилфосфин, метилдифенилфосфин или т.п. Согласно некоторым вариантам осуществления лиганд представляет собой фосфитный лиганд, такой как триметилфосфит, трифенилфосфит или т.п. Согласно некоторым вариантам осуществления лиганд представляет собой бис-фосфиновый лиганд, такой как дифенилфосфинометан (dppm), дифенилфосфиноэтан (dppre), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (dpprf) или т.п. Согласно некоторым вариантам осуществления лиганд для каждой реакции Сузуки является одинаковым. Согласно некоторым вариантам осуществления ли-

ганд для каждой реакции Сузуки не является одинаковым.

Согласно некоторым вариантам осуществления источником палладия в одной или обеих реакциях Сузуки является источник Pd(O), такой как $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ или т.п. Согласно некоторым вариантам осуществления источником палладия в одной или обеих реакциях Сузуки является источник Pd(II), такой как PdCl_2 , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{DCM}$, $\text{PdCl}_2(\text{Amphos})$ или т.п. Согласно некоторым вариантам осуществления источник палладия для каждой реакции Сузуки является одинаковым. Согласно некоторым вариантам осуществления источник палладия для каждой реакции Сузуки является разным.

Согласно некоторым вариантам осуществления системой растворителей, используемых в одной или обеих реакциях Сузуки, является один растворитель. Согласно некоторым вариантам осуществления системой растворителей, используемых в одной или обеих реакциях Сузуки, является смесь соразтворителей. Согласно некоторым вариантам осуществления системой растворителей, используемых в одной или обеих реакциях Сузуки, является толуол, DMF, ацетонитрил, EtOH, IPA, THF, диоксан, вода или их смеси. Согласно некоторым вариантам осуществления система растворителей, используемая в каждой реакции Сузуки, является одинаковой. Согласно некоторым вариантам осуществления система растворителей, используемая в каждой реакции Сузуки, не является одинаковой.

Согласно некоторым вариантам осуществления температура, используемая в одной или обеих реакциях Сузуки, составляет от около 50° до 150°C , предпочтительно от около 60°C до 120°C . Согласно некоторым вариантам осуществления температура, используемая в одной или обеих реакциях Сузуки, составляет от около 80°C до 85°C . Согласно некоторым вариантам осуществления температура, используемая в одной или обеих реакциях Сузуки, составляет от 90°C до 100°C . Согласно некоторым вариантам осуществления каждую реакцию Сузуки проводили при той же температуре. Согласно некоторым вариантам осуществления каждую реакцию Сузуки проводили при разных температурах.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение A-Va выделяли между реакциями. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение A-Va не выделяли между реакциями. Согласно некоторым вариантам осуществления каждую реакцию Сузуки проводили в том же реакционном сосуде. Согласно некоторым вариантам осуществления каждую реакцию Сузуки проводили в том же реакционном сосуде без выделения соединения A-Va. Согласно некоторым вариантам осуществления каждую реакцию Сузуки проводили в том же растворителе. Согласно некоторым вариантам осуществления каждую реакцию Сузуки проводили с тем же основанием.

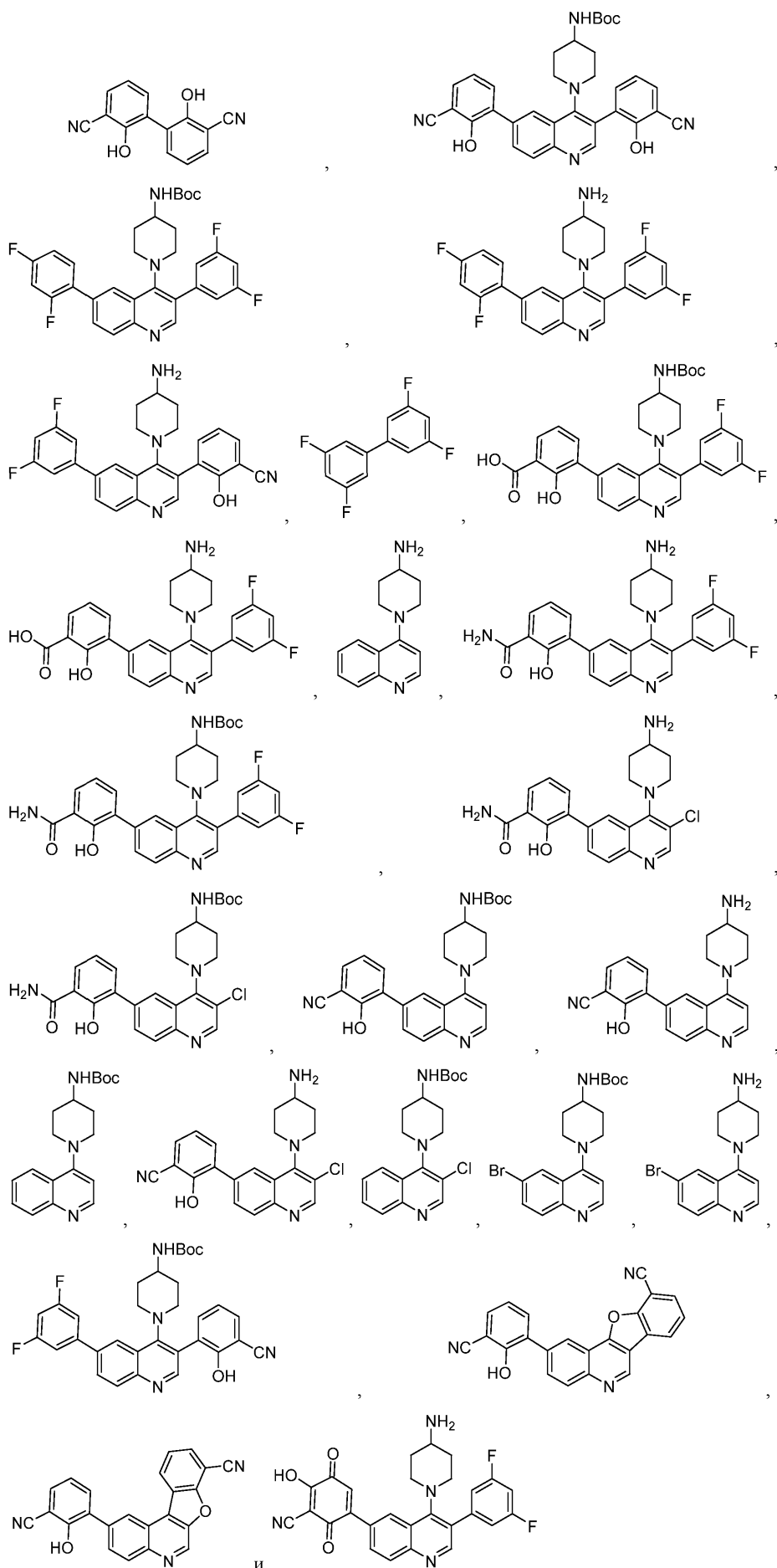
Согласно одному аспекту две реакции Сузуки проводили последовательно в том же реакционном сосуде без выделения промежуточного соединения A-Va и без удаления растворителя, причем после завершения первой реакции реакционный сосуд оставляли охлаждаться перед добавлением второй бороновой кислоты, а затем реакционный сосуд нагревали для второй реакции Сузуки. Согласно некоторым вариантам осуществления второй источник палладия и/или лиганд добавляли со второй бороновой кислотой. Согласно некоторым вариантам осуществления никакого дополнительного источника палладия и/или лиганда не добавляли со второй бороновой кислотой. Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительное основание добавляли к реакции со второй бороновой кислотой. Согласно некоторым вариантам осуществления никакого дополнительного основания не добавляли к реакции со второй бороновой кислотой.

Согласно некоторым вариантам осуществления за ходом одной или обеих реакций Сузуки наблюдали при помощи HPLC или при помощи TLC.

Согласно некоторым вариантам осуществления используемая система растворителей представляет собой 10:1 диоксан:вода. Согласно некоторым вариантам осуществления используемое основание представляет собой K_2CO_3 и использовали 4 эквив. основания. Согласно некоторым вариантам осуществления первый источник палладия представляет собой $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$. Согласно некоторым вариантам осуществления второй источник палладия представляет собой $\text{PdCl}_2(\text{Amphos})$. Согласно некоторым вариантам осуществления первая реакция Сузуки проходит при около $80\text{--}85^\circ\text{C}$. Согласно некоторым вариантам осуществления вторая реакция Сузуки проходит при около $90\text{--}100^\circ\text{C}$.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение A-VIa содержит определяемое количество остаточного палладия в виде примеси. Если PG представляет собой Boc, тогда соединение A-VIa представляет собой соединение A-VI.

Согласно некоторым вариантам осуществления выделенный продукт соединения A-VI содержит определяемое количество непрореагировавшего соединения A-V. Согласно некоторым вариантам осуществления образец соединения A-VI содержит определяемое количество примеси, выбранное из



Согласно некоторым вариантам осуществления соединения A-VI очищали перекристаллизацией.

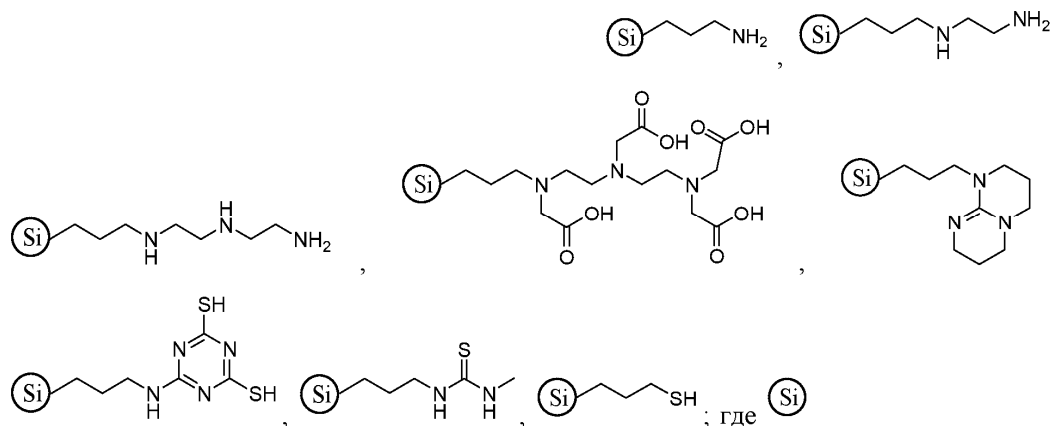
Согласно некоторым вариантам осуществления соединение A-VI нагревали в подходящем растворителе или смеси растворителей в течение соответствующего периода времени. Согласно некоторым вариантам осуществления чистоту соединения A-VI улучшали таким способом (см. табл. 1 ниже). Согласно некоторым вариантам осуществления при помощи такого способа перекристаллизации/переведения во взвесь удаляли или уменьшали количество остаточного палладия в образцах соединения A-VI.

Таблица 1

	HPLC чистота твердого вещества ^a		
Кристаллизация (RC)/ взвесь	Чистота (%)	Непрореагировавшее соединение A-V (%)	Другие примеси (%)
RC из MTBE	96,22	1,05	2,72
RC из IPA	97,10	0,68	2,22
RC из EA	95,47	2,18	2,35
RC из MeOH	92,96	1,60	1,86
Осаждение из DCM/петр. эфир	96,28	1,09	1,86
Взвесь в ACN	95,61	1,32	2,51
RC из THF/воды	93,72	2,27	3,40
Осаждение из DMF/воды	94,35	2,17	2,85
К. т. взвесь в толуоле	96,36	0,41	3,24
Горячая взвесь в толуоле	97,57	0,16	2,28
	HPLC чистота твердого вещества ^a		
Кристаллизация (RC)/ взвесь	Чистота (%)	Непрореагировавшее соединение A-V (%)	Другие примеси (%)
Из DCM/MTBE	96,78	0,80	2,42
Горячая взвесь из IPAc	98,13	0,00	1,87
RC из THF/ петр. эфир	98,24	0,16	1,59
Горячая взвесь в MeOH	96,30	0,35	3,35

^aЧистота исходного соединения A-VI для всех изучений RC/взвесь составляла 96,18%

Следствие того, что в описанных выше способах синтеза использовали катализатор переходного металла, стадии очистки проводили для уменьшения количества палладия в продукте. Стадии очистки для снижения количества палладия в продукте проводили таким образом, чтобы активные фармацевтические ингредиенты совпадали с требованиями к техническим характеристикам палладия. ("Guideline on the Specification Limits for Residues of Metal Catalysts" European Medicines Agency Pre-authorisation Evaluation of Medicines for Human Use, London, January 2007, Doc. Ref. CPMP/SWP/QWP/4446/00 corr.). Согласно некоторым вариантам осуществления стадии очистки для снижения количества палладия в продукте включают в себя без ограничения обработку твердым тримеркаптотриазином (TMT), полистирол-связанным TMT, меркаптопористым полистирол-связанным TMT, полистирол-связанным этилендиамином, активированным углеродом, губками со стеклянной дробью, Smorex™, связывающими кремний поглотителями, тиол-дериватизированным силикагелем, N-ацетилцистеином, n-Bu₃P, кристаллизацию, экстракцию, L-цистеином, n-Bu₃P/молочной кислотой (Garrett et al., Adv. Synth. Catal. 2004, 346, 889-900). Согласно некоторым вариантам осуществления активированный углерод включает в себя без ограничения DARCO® KB-G, DARCO® KB-WJ. Согласно одному аспекту связывающие кремний поглотители включают в себя без ограничения



означает силикагель.

Согласно некоторым вариантам осуществления стадии очистки для снижения количества палладия включают в себя применение активированного угля, дериватизированного силикагеля (например, тиол-дериватизированного силикагеля) или их комбинаций.

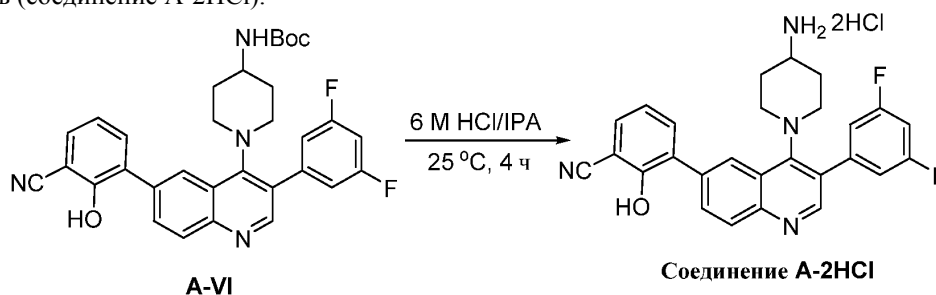
Согласно некоторым вариантам осуществления соединение А-VI дополнительно обрабатывали по-

глутителем металлов с удалением остаточного палладия. Согласно некоторым вариантам осуществления поглотитель металлов содержит SiO_2 , уголь, водный раствор L-цистеина, поглотитель металлов Silicycle, Si-тиол, SiliaBond DMT или SiliaBond цистеин. Согласно некоторым вариантам осуществления загрузка поглотителя (масса/масса) составляет 1:3, 1:2 или 1:1. Согласно некоторым вариантам осуществления поглотитель металлов представляет собой Si-тиол.

Согласно некоторым вариантам осуществления неочищенное соединение A-VI, как выделено из реакции, обрабатывали поглотителем металлов. Согласно некоторым вариантам осуществления перекристаллизованное соединение A-VI обрабатывали поглотителем металлов. Согласно некоторым из таких вариантов осуществления уровни палладия достаточным образом снижали, чтобы быть неопределяемыми.

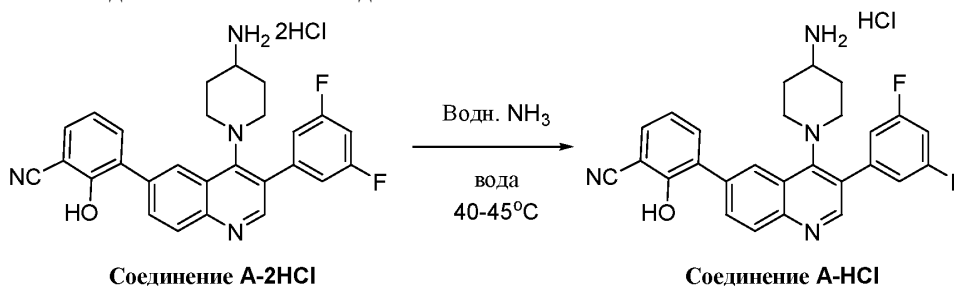
Согласно некоторым вариантам осуществления присутствие примесей остаточного тяжелого металла (например, палладия) определяли с применением способов, известных из области техники. Согласно некоторым вариантам осуществления присутствие примесей остаточного тяжелого металла (например, палладия) определяли с применением масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (ICP-MS). Согласно некоторым вариантам осуществления присутствие примесей остаточного тяжелого металла (например, палладия) определяли с применением методик, описанных в U.S. Pharmacopeia General Chapter <231> Heavy Metals.

Синтез 3-(4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил)-2-гидроксibenзонитрила, ди-HCl соль (соединение A-2HCl).



Согласно некоторым вариантам осуществления соединение A-VI обрабатывали хлористоводородной кислотой в подходящем растворителе с получением соединения A-2HCl. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящий растворитель представляет собой изопропиловый спирт (IPA), метил-трет-бутиловый эфир (МТБЕ), толуол, этилацетат, изопропилацетат, воду или их смеси. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящий растворитель представляет собой изопропиловый спирт, этилацетат или изопропилацетат. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящий растворитель представляет собой IPA.

Получение соединения A-HCl из соединения A-2HCl.



Согласно некоторым вариантам осуществления соединение A-2HCl растворяли в подходящем растворителе и обрабатывали водным аммиаком с получением соединения A-HCl. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящий растворитель представляет собой IPA, воду, метилацетат или их комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления растворителем является вода. Согласно некоторым вариантам осуществления растворителем является IPA:вода с соотношением 9:1, 8:2, 7:3, 6:4 или 5:5. Согласно некоторым вариантам осуществления растворителем является метилацетат:вода с соотношением 9:1, 8:2, 7:3, 6:4 или 5:5. Согласно некоторым вариантам осуществления к реакционной смеси добавляли дополнительное количество бикарбоната натрия. Согласно некоторым вариантам осуществления объем растворителя составляет 5, 10, 15, 20 или более чем 20 объемов.

Согласно некоторым вариантам осуществления источник водного аммиака представляет собой насыщенный хлорид аммония (28-30%). Согласно другим вариантам осуществления источник водного аммиака составляет 25%. Согласно некоторым вариантам осуществления добавляли около 1 эквивалента аммиака. Согласно некоторым вариантам осуществления добавляли менее чем 1 эквивалент аммиака, например, 0,8 эквив. Согласно некоторым вариантам осуществления добавляли более чем один эквивалент аммиака, например, 1,25 эквив. Согласно некоторым вариантам осуществления количество добавленного аммиака определяли наблюдением за значением pH раствора. Согласно некоторым вариантам осуществления значение pH доводили до около 4-6 добавлением аммиака, бикарбоната или гидроксида.

Согласно некоторым вариантам осуществления значение pH довели добавлением аммиака. Согласно некоторым вариантам осуществления значение pH довели до около 4,5- 4,7 добавлением аммиака.

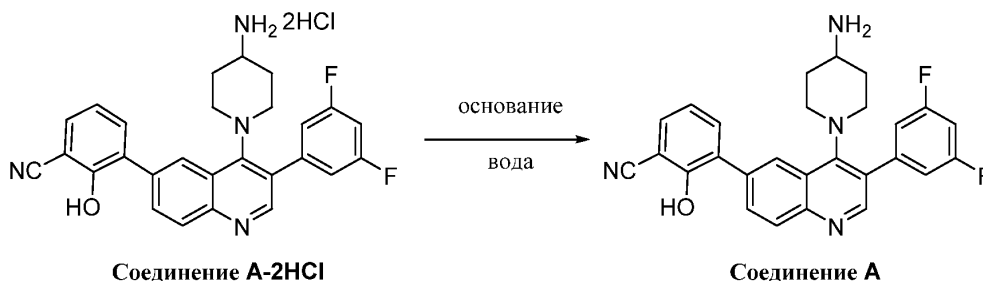
Согласно некоторым вариантам осуществления реакцию смесь нагревали до около 30, 35, 40, 45, 50, 55 или 60°C. Согласно некоторым вариантам осуществления реакцию смесь нагревали до около 45°C. Согласно некоторым вариантам осуществления реакцию смесь нагревали перед добавлением аммиака.

Согласно некоторым вариантам осуществления воду добавляли к реакционной смеси при нагревании. Согласно некоторым вариантам осуществления воду добавляли к реакционной смеси в конце реакции. Согласно некоторым вариантам осуществления воду добавляли в течение около 2 ч к реакционной смеси.

Согласно некоторым вариантам осуществления взвесь фильтровали для выделения соединения A-HCl или его сольвата.

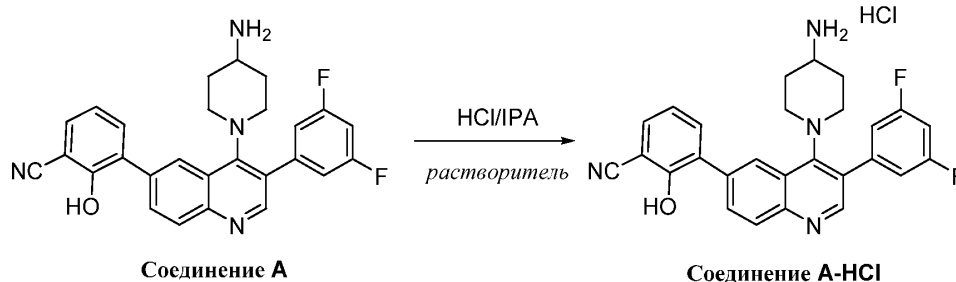
Согласно некоторым вариантам осуществления аммиак не является необходимым для превращения соединения A-2HCl в соединение A-HCl. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение A-2HCl перемешивали в около 10, около 20, около 30, около 40 или около 50 объемах воды. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение A-2HCl перемешивали в от около 20 до около 50 объемах воды. Согласно некоторым вариантам осуществления бикарбонат натрия добавляли к водной смеси для доведения значения pH. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения A-HCl выделяли из фильтрации твердых веществ из этой водной смеси.

Получение соединения A из соединения A-2HCl.



Согласно некоторым вариантам осуществления свободное основание соединения A получали обработкой соединения A-2HCl подходящим основанием в подходящем растворителе. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящее основание представляет собой гидроксид натрия, бикарбонат натрия или т.п. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящий растворитель представляет собой воду. Согласно некоторым вариантам осуществления твердое вещество фильтровали из смеси для выделения свободного основания соединения A.

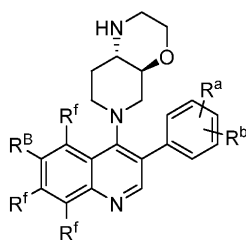
Получение соединения A-HCl из соединения A.



Согласно некоторым вариантам осуществления соединение A-HCl образовано обработкой свободного основания около 1 эквивалентом HCl в подходящем растворителе. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящий растворитель представляет собой метанол, этанол, изопропиловый спирт, ацетон, метилацетат, этилацетат, изопропилацетат, тетрагидрофуран, тетрагидропиран, воду, ацетон или их комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления источником HCl является HCl в IPA, HCl в толуоле, HCl в МТВЕ или HCl в воде. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения A-HCl выделяли фильтрацией твердых частиц из реакционной смеси.

Дополнительные соединения

Согласно другому аспекту, описанному в настоящем изобретении, представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, фармацевтически приемлемый сольват, диастереомерная смесь или энантиомер:



Формула (I)

где

R^a представляет собой F, Cl или $-CH_3$;

R^b представляет собой водород, F, Cl, $-CH_3$, $-CN$, $-OH$ или $-OCH_3$;

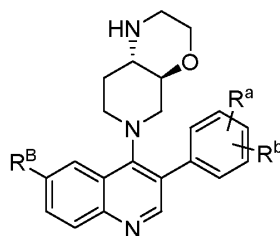
R^B представляет собой незамещенный или замещенный фенил или незамещенный или замещенный пиридинил, причем, если R^B замещен, тогда R^B замещен R^c и R^d ;

R^c представляет собой водород, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-C(=NOCH_3)H$ или $-C(=NOH)H$;

R^d представляет собой $-OH$ или $-NH_2$; и

каждый R^f представляет собой водород или F.

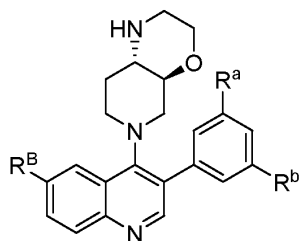
Согласно некоторым вариантам осуществления представлено соединение формулы (I), которое характеризуется структурой формулы (Ia), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, диастереомерная смесь, отдельные энантиомеры или пролекарство:



Формула (Ia)

Согласно некоторым вариантам осуществления R^B описан в табл. 2.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем изобретении соединения характеризуются следующей структурой или их фармацевтически приемлемая соль, сольват, диастереомерная смесь или отдельные энантиомеры:



где

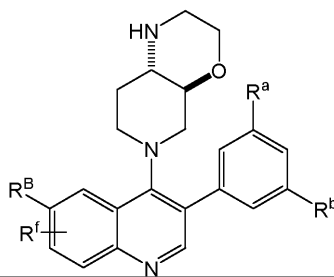
R^a , R^b и R^B описаны в табл. 2.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^a , R^b и R^B описаны в табл. 2.

В настоящем описании предусмотрена любая комбинация описанных выше групп для различных переменных. По всему описанию группы и их заместители выбраны специалистом в области с обеспечением стабильных фрагментов и соединений.

Приводимые в качестве примера соединения формулы (I) включают в себя соединения, описанные в табл. 2.

Таблица 2



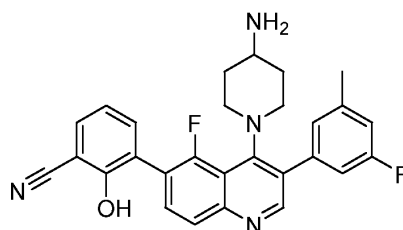
№ соед.	R ^f	R ^B	R ^a	R ^b
1-1	H		F	F
1-2	H		F	-CH ₃
1-3	H		Cl	F
1-4	H		F	-CH ₃
1-5	H		Cl	F
1-6	H		F	F
1-7	H		F	H
1-8	H		F	H

Соединения в табл. 2 названы как

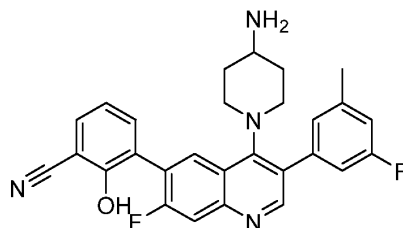
- 1-1:** 2-{4-[(4aS,8aS)-октагидро-1Н-пиридо[3,4-*b*][1,4]оксазин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-6-[(1E)-(гидроксиимино)метил]фенол;
- 1-2:** 2-{4-[(4aS,8aS)-октагидро-1Н-пиридо[3,4-*b*][1,4]оксазин-6-ил]-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил}-4-[(1E)-(метоксиимино)метил]пиридин-3-амин;
- 1-3:** 2-{4-[(4aS,8aS)-октагидро-1Н-пиридо[3,4-*b*][1,4]оксазин-6-ил]-3-(3-хлор-5-фторфенил)хинолин-6-ил}-4-[(1E)-(метоксиимино)метил]пиридин-3-амин;
- 1-4:** 2-{4-[(4aS,8aS)-октагидро-1Н-пиридо[3,4-*b*][1,4]оксазин-6-ил]-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил}-3-аминопиридин-4-карбонитрил;
- 1-5:** 2-{4-[(4aS,8aS)-октагидро-1Н-пиридо[3,4-*b*][1,4]оксазин-6-ил]-3-(3-хлор-5-фторфенил)хинолин-6-ил}-3-аминопиридин-4-карбонитрил;
- 1-6:** 2-{4-[(4aS,8aS)-октагидро-1Н-пиридо[3,4-*b*][1,4]оксазин-6-ил]-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-6-ил}-4-[(1E)-(гидроксиимино)метил]пиридин-3-амин;
- 1-7:** 2-{4-[(4aS,8aS)-октагидро-1Н-пиридо[3,4-*b*][1,4]оксазин-6-ил]-3-(3-фторфенил)хинолин-6-ил}-3-аминопиридин-4-карбонитрил и
- 1-8:** 2-{4-[(4aS,8aS)-октагидро-1Н-пиридо[3,4-*b*][1,4]оксазин-6-ил]-3-(3-фторфенил)хинолин-6-ил}-4-метилпиридин-3-амин.

Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем изобретении представлена фармацевтически приемлемая соль соединения, как описано в табл. 2.

Также в настоящем изобретении представлено соединение 1-9: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-фтор-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрил или его фармацевтически приемлемая соль.

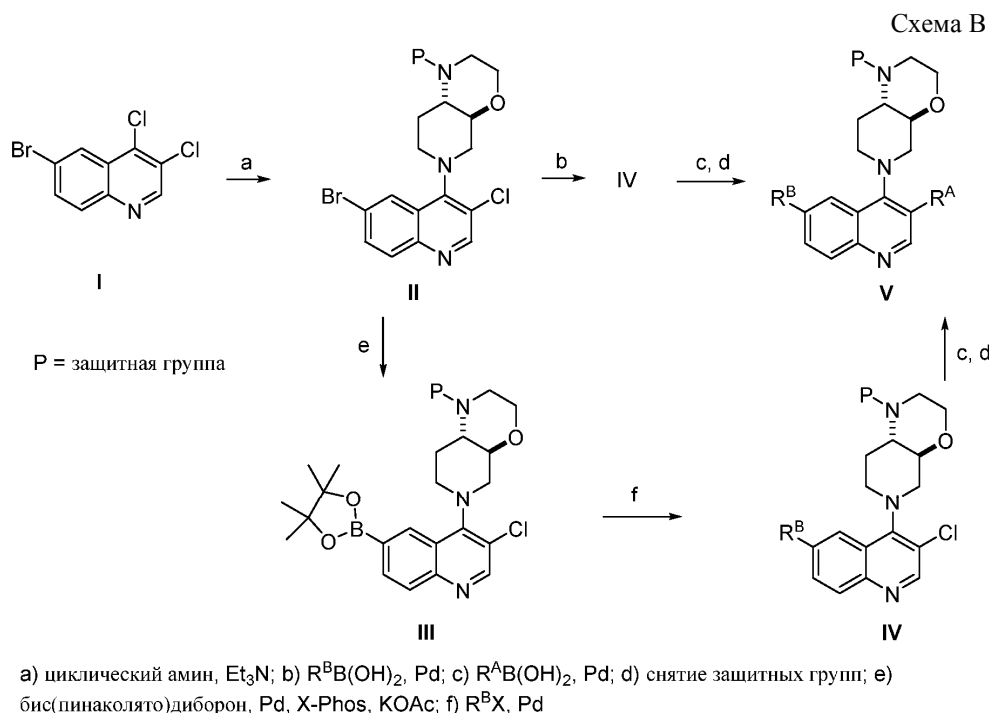


Также в настоящем изобретении представлено соединение 1-10: 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-7-фтор-3-(3-фтор-5-метилфенил)хинолин-6-ил]-2-гидроксибензонитрил или его фармацевтически приемлемая соль.



Согласно одному аспекту описанные в настоящем изобретении соединения находятся в форме фармацевтически приемлемых солей. Кроме того, активные метаболиты таких соединений, которые характеризуются тем же типом активности, включены в объем настоящего раскрытия. Кроме того, описанные в настоящем изобретении соединения могут существовать в несольватированных, а также в сольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т.п. Сольватированные формы представленных в настоящем изобретении соединений также рассматриваются как раскрытые в настоящем изобретении.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем изобретении соединения получали, как описано на схеме В.



Согласно некоторым вариантам осуществления соединение I превращали в соединение II нуклеофильным замещением соответствующим циклическим амином хлора в присутствии Et₃N или DIEA. Селективными реакциями Сузуки-Мияура с R^BB(OH)₂ или его сложным эфиром бороновой кислоты получали соединение IV, которое также может быть получено двухстадийной последовательностью путем образования сложного эфира бороновой кислоты (соединение III) с последующими селективными реакциями Сузуки-Мияура с R^BX (X=Cl, Br или I). Реакции Сузуки-Мияура с R^A(OH)₂ или его сложным эфиром бороновой кислоты с последующим удалением всех защитных групп с применением соответствующих способов снятия защитных групп, например, кислотных, приводили к образованию соединения V.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения, полученные вышеупомянутыми способами, получали в виде рацемических или диастереомерных смесей. Согласно некоторым вариантам осуществления рацемические смеси соединений разделяли с получением оптически чистых (или оптически обогащенных) изомеров с применением традиционных способов хирального разделения, таких как хиральная HPLC, хиральная сверхкритическая жидкостная хроматографическая система (SFC), хроматография с псевдодвижущимся слоем (SMB) и т.п.

Согласно некоторым вариантам осуществления диастереомерные смеси соединений разделяли с получением оптически чистых (или оптически обогащенных) изомеров с применением способов кристаллизации или традиционных не хиральных хроматографических способов, таких как хроматография на силикагеле, или хиральных хроматографических способов, таких как хиральная HPLC, хиральная сверхкритическая жидкостная хроматографическая система (SFC), хроматография с псевдодвижущимся слоем (SMB) и т.п.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения синтезировали, как изложено в примерах.

Используемый в настоящем описании "фармацевтически приемлемый" относится к веществу, такому как носитель или разбавитель, которое не убивает биологическую активность или свойства соединения и является относительно нетоксичным, т.е. вещество вводили субъекту, не вызывая нежелательных биологических эффектов или без взаимодействия неподходящим способом с любым из компонентов композиции, в которой он содержится.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к форме терапевтически эффективного средства, что состоит из катионной формы терапевтически активного средства в комбинации с подходящим анионом, или согласно альтернативным вариантам осуществления анионной формы терапевтически активного средства в комбинации с подходящим катионом. Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use. International Union of Pure and Applied Chemistry, Wiley-VCH 2002. S.M. Berge, L.D. Bighley, D.C. Monkhouse, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19. P. H. Stahl and C G. Wermuth, editors, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, Weinheim/Zurich:Wiley-VCH/VHCA, 2002. Фармацевтические соли типично являются более растворимыми и более быстро растворимыми в желудке и желудочном соке, чем неионные виды, и, таким образом, применимы в виде твердых лекарственных форм. Более того, поскольку их растворимость часто является функцией pH, возможно селективное растворение в одной или другой части желудочно-кишечного тракта и этой способностью можно управлять как

одним аспектом режимов длительного и замедленного высвобождения. Также, поскольку солеобразующая молекула может быть в равновесии с нейтральной формой, прохождение через биологические мембраны может быть отрегулировано.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтически приемлемые соли получали путем осуществления взаимодействия соединения, описанного в настоящем изобретении, с кислотой. Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытое в настоящем изобретении соединение (т.е. форма свободного основания) является основным и реагирует с органической кислотой или неорганической кислотой. Неорганические кислоты включают в себя без ограничения хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, фосфорную кислоту, азотную кислоту и метафосфорную кислоту. Органические кислоты включают в себя без ограничения 1-гидрокси-2-нафтойную кислоту; 2,2-дихлоруксусную кислоту; 2-гидроксиэтансульфоновую кислоту; 2-оксоглутаровую кислоту; 4-ацетамидобензойную кислоту; 4-аминосалициловую кислоту; уксусную кислоту; адипиновую кислоту; аскорбиновую кислоту (L); аспарагиновую кислоту (L); бензолсульфоновую кислоту; бензойную кислоту; камфорную кислоту (+); камфор-10-сульфоновую кислоту (+); каприновую кислоту (декановую кислоту); капроовую кислоту (гексановую кислоту); каприловую кислоту (октановую кислоту); угольную кислоту; коричную кислоту; лимонную кислоту; цикламиновую кислоту; додецилсерную кислоту; этан-1,2-дисульфоновую кислоту; этансульфоновую кислоту; муравьиную кислоту; фумаровую кислоту; галактаровую кислоту; гентизиновую кислоту; глюкогептоновую кислоту (D); глюконовую кислоту (D); глюкуроновую кислоту (D); глутаминовую кислоту; глутаровую кислоту; глицерофосфорную кислоту; гликолевую кислоту; гиппуровую кислоту; изомасляную кислоту; молочную кислоту (DL); лактобионовую кислоту; лауриновую кислоту; малеиновую кислоту; яблочную кислоту (-L); малоновую кислоту; миндальную кислоту (DL); метансульфоновую кислоту; нафталин-1,5-дисульфоновую кислоту; нафталин-2-сульфоновую кислоту; никотиновую кислоту; масляную кислоту; щавелевую кислоту; пальмитиновую кислоту; памовую кислоту; фосфорную кислоту; пропионовую кислоту; пироглутаминовую кислоту (-L); салициловую кислоту; себациновую кислоту; стеариновую кислоту; янтарную кислоту; серную кислоту; виннокаменную кислоту (+L); тиоциановую кислоту; толуолсульфоновую кислоту (пара) и ундеценую кислоту.

Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытое в настоящем изобретении соединение получали в виде хлоридной соли, сульфатной соли, бромидной соли, мезилатной соли, малеатной соли, цитратной соли или фосфатной соли.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтически приемлемые соли получали путем осуществления взаимодействия раскрытого в настоящем изобретении соединения с основанием. Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытое в настоящем изобретении соединение является кислотным и реагирует с основанием. В таких случаях кислотный протон раскрытого в настоящем изобретении соединения заменен ионом металла, например, ионом лития, натрия, калия, магния, кальция или алюминия. В некоторых случаях описанные в настоящем изобретении соединения взаимодействуют с органическим основанием, таким как без ограничения этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, трометамин, меглумин, N-метилглюкамин, дициклогексилламин, трис(гидроксиметил)метиламин. В других случаях описанные в настоящем изобретении соединения образуют соли с аминокислотами, таким как без ограничения аргинин, лизин и т.п. Приемлемые неорганические основания, используемые для образования солей с соединениями, которые включают в себя кислотный протон, включают в себя без ограничения гидроксид алюминия, гидроксид кальция, гидроксид калия, карбонат натрия, карбонат калия, гидроксид натрия, гидроксид лития и т.п. Согласно некоторым вариантам осуществления представленные в настоящем изобретении соединения получали в виде натриевой соли, кальциевой соли, калиевой соли, магниевой соли, меглюминовой соли, N-метилглюкамина соли или аммонийной соли.

Следует понимать, что ссылка на фармацевтически приемлемую соль включает в себя продукты присоединения растворителя. Согласно некоторым вариантам осуществления сольваты содержат или стехиометрические, или не стехиометрические количества растворителя, и они образованы в течение процесса кристаллизации с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т.п. Гидраты образуются, если растворителем является вода, или алкоголяты образуются, если растворителем является спирт. Сольваты описанных в настоящем изобретении соединений в целях удобства получали или образовывали в течение описанных в настоящем изобретении способов. Кроме того, представленные в настоящем изобретении соединения необязательно существуют в несольватированных, а также сольватированных формах.

Терапевтические средства, которые вводили млекопитающим, таким как люди, должны быть получены следующими нормативными рекомендациями. Такие регулируемые государством руководства называются Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP). В руководствах GMP изложены приемлемые уровни загрязнения активных терапевтических средств, таких как, например, количество остаточного растворителя в конечном продукте. Предпочтительными растворителями являются такие, которые подходят для применения в GMP установках и соответствуют вопросам техники безопасности. Категории растворителей определены в, например, International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), "Impuri-

ties: Guidelines for Residual Solvents", Q3C(R3), (November 2005).

Растворители распределены по категориям на три класса.

Растворители 1 класса являются токсичными и их следует избегать. Растворители 2 класса представляют собой растворители, которые ограничены в применении в течение изготовления терапевтического средства. Растворители 3 класса представляют собой растворители с низким токсичным потенциалом и с низким риском по отношению к человеческому здоровью. Данные для растворителей 3 класса означают, что они менее токсичны при острых или краткосрочных исследованиях и отрицательны при изучении генотоксичности.

Растворители 1 класса, которых следует избегать, включают в себя: бензол; тетрагидрофуран; 1,2-дихлорэтан; 1,1-дихлорэтен и 1,1,1-трихлорэтан.

Примеры растворителей 2 класса представляют собой: ацетонитрил, хлорбензол, хлороформ, циклогексан, 1,2-дихлорэтен, дихлорметан, 1,2-диметоксиэтан, N,N-диметилацетамид, N,N-диметилформамид, 1,4-диоксан, 2-этоксиэтанол, этиленгликоль, формамид, гексан, метанол, 2-метоксиэтанол, метилбутилкетон, метилциклогексан, N-метилпирролидин, нитрометан, пиридин, сульфолан, тетралин, толуол, 1,1,2-трихлорэтен и ксилол.

Растворители 3 класса, которые обладают низкой токсичностью, включают в себя: уксусную кислоту, ацетон, анизол, 1-бутанол, 2-бутанол, бутилацетат, трет-бутилметилэфир (MTBE), кумол, диметилсульфоксид, этанол, этилацетат, этиловый эфир, этилформиат, муравьиную кислоту, гептан, изобутилацетат, изопропилацетат, метилацетат, 3-метил-1-бутанол, метилэтилкетон, метилизобутилкетон, 2-метил-1-пропанол, пентан, 1-пентанол, 1-пропанол, 2-пропанол, пропилацетат и тетрагидрофуран.

Остаточные растворители в активных фармацевтических ингредиентах (API) происходят из изготовления API. В некоторых случаях растворители не полностью удаляются практическими технологиями производства. Подходящий выбор растворителя для синтеза API может усиливать выход или определять характеристики, такие как кристаллическая форма, чистота и растворимость. Таким образом, растворитель является критическим параметром в процессе синтеза.

Согласно некоторым вариантам осуществления композиции, содержащие соединение A или его фармацевтически приемлемую соль, включают в себя органический(е) растворитель(и). Согласно некоторым вариантам осуществления композиции, содержащие соединение A или его фармацевтически приемлемую соль, включают в себя остаточное количество органического(их) растворителя(ей). Согласно некоторым вариантам осуществления композиции, содержащие соединение A или его фармацевтически приемлемую соль, включают в себя остаточное количество растворителя 3 класса. Согласно некоторым вариантам осуществления растворитель 3 класса выбран из группы, состоящей из уксусной кислоты, ацетона, анизола, 1-бутанола, 2-бутанола, бутилацетата, трет-бутилметилового эфира, кумола, диметилсульфоксида, этанола, этилацетата, этилового эфира, этилформиата, муравьиной кислоты, гептана, изобутилацетата, изопропилацетата, метилацетата, 3-метил-1-бутанола, метилэтилкетона, метилизобутилкетона, 2-метил-1-пропанола, пентана, 1-пентанола, 1-пропанола, 2-пропанола, пропилацетата и тетрагидрофурана. Согласно некоторым вариантам осуществления растворитель 3 класса выбран из этилацетата, изопропилацетата, трет-бутилметилового эфира, гептана, изопропанола и этанола.

Согласно некоторым вариантам осуществления композиции, содержащие соединение A или его фармацевтически приемлемую соль, включают в себя обнаруживаемое количество органического растворителя. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтически приемлемая соль соединения A представляет собой HCl соль (т.е. соединение A-HCl). Согласно некоторым вариантам осуществления органический растворитель представляет собой растворитель 3 класса.

Согласно другим вариантам осуществления представлены композиции, содержащие соединение A или его фармацевтически приемлемую соль, причем композиция содержит обнаруживаемое количество растворителя, которое меньше чем около 1%, причем растворитель выбран из ацетона, 1,2-диметоксиэтана, ацетонитрила, этилацетата, тетрагидрофурана, метанола, этанола, гептана и 2-пропанола. Согласно дополнительному варианту осуществления представлены композиции, содержащие соединение A или его фармацевтически приемлемую соль, причем композиция содержит обнаруживаемое количество растворителя, которое менее чем около 5000 ppm. Согласно еще одному дополнительному варианту осуществления представлены композиции, содержащие соединение A, где обнаруживаемое количество растворителя менее чем около 5000 ppm, менее чем около 4000 ppm, менее чем около 3000 ppm, менее чем около 2000 ppm, менее чем около 1000 ppm, менее чем около 500 ppm или менее чем около 100 ppm.

Описанные в настоящем изобретении способы и составы включают в себя применение N-оксидов (при необходимости) или фармацевтически приемлемых солей соединений, характеризующихся структурой, раскрытой в настоящем изобретении, а также активных метаболитов таких соединений, обладающих одним типом активности.

Согласно некоторым вариантам осуществления участки на органических радикалах (например, алкильных группах, ароматических кольцах) соединений, раскрытых в настоящем изобретении, чувствительны к различным метаболическим реакциям. Включение соответствующих заместителей в органические радикалы будет сокращать, минимизировать или устранять такой метаболический путь.

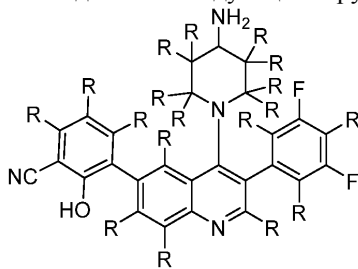
Согласно конкретным вариантам осуществления соответствующим заместителем для сокращения или устранения чувствительности ароматического кольца к метаболическим реакциям является, только в качестве примера, галоген, дейтерий, алкильная группа, галогеналкильная группа или дейтероалкильная группа.

Согласно другому варианту осуществления описанные в настоящем изобретении соединения помечены изотопно (например, радиоизотопом) или другими способами, включая без ограничения применение хромофоров или флуоресцентных фрагментов, биолюминесцентных меток или хемилюминесцентных меток.

Описанные в настоящем изобретении соединения включают в себя изотопно меченые соединения, которые являются идентичными соединениям, изложенным в различных формулах и структурах, представленных в настоящем изобретении, но при этом один или несколько атомов заменены атомом с атомной массой или массовым числом, отличным от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по настоящему изобретению, включают в себя изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, серы, фтора, хлора, йода, фосфора, такие как, например, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{32}P и ^{33}P . Согласно одному аспекту описанные в настоящем изобретении изотопно меченые соединения, например, соединения, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как ^3H и ^{14}C , применимы при анализах распределения в тканях лекарственного средства и/или субстрата. Согласно одному аспекту замещение изотопами, такими как дейтерий, обеспечивает определенные терапевтические преимущества, полученные в результате большей устойчивости к инактивации в процессе метаболизма, такие как, например, повышенный *in vivo* период полураспада или измененные метаболические пути для сокращения нежелательных метаболитов или пониженная дозировка.

Согласно некоторым вариантам осуществления один или несколько атомов водорода на соединении А заменены дейтерием. Согласно некоторым вариантам осуществления замещение дейтерием дает возможность определенным терапевтическим преимуществам, возникающим в результате большей метаболической стабильности, такой как, например, увеличенный *in vivo* период полураспада или требование в пониженной дозировке.

Согласно одному аспекту описано соединение следующей структуры:



где каждый R независимо выбран из водорода или дейтерия, или его фармацевтически приемлемая соль.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтически приемлемая соль соединения представляет собой HCl соль. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтически приемлемая соль соединения представляет собой DCl соль.

Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытые в настоящем изобретении соединения обладают одним или несколькими стереоцентрами и каждый стереоцентр существует независимо в любой из R или S конфигурации. Например, согласно некоторым вариантам осуществления раскрытое в настоящем изобретении соединение существует в R конфигурации, если присутствует один стереоцентр. Согласно другим вариантам осуществления раскрытое в настоящем изобретении соединение существует в S конфигурации, если присутствует один стереоцентр. Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытое в настоящем изобретении соединение существует в RR конфигурации, если присутствуют два стереоцентра. Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытое в настоящем изобретении соединение существует в RS конфигурации, если присутствуют два стереоцентра. Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытое в настоящем изобретении соединение существует в SS конфигурации, если присутствуют два стереоцентра. Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытое в настоящем изобретении соединение существует в SR конфигурации, если присутствуют два стереоцентра.

Представленные в настоящем изобретении соединения включают в себя все диастереоизомерные, отдельные энантиомерные, атропоизомерные и эпимерные формы, а также их соответствующие смеси. Представленные в настоящем изобретении соединения и способы включают в себя все *cis*-, *trans*-, *syn*-, *anti*-, противоположные (E) и с одной стороны (Z) изомеры, а также их соответствующие смеси.

Отдельные стереоизомеры получали, при необходимости, способами, такими как стереоселективный синтез и/или разделение стереоизомеров при помощи хиральных хроматографических колонок или разделением диастереомеров при помощи или не хиральных, или хиральных хроматографических колонок или кристаллизацией и перекристаллизацией в соответствующем растворителе или в смеси раство-

рителей. Согласно определенным вариантам осуществления раскрытые в настоящем изобретении соединения получали в виде их отдельных стереоизомеров путем осуществления взаимодействия рацемической смеси соединения с оптически активным расщепляющим средством с образованием пары диастереоизомерных соединений/солей, разделяя диастереомеры и восстанавливая оптически чистые отдельные энантиомеры. Согласно некоторым вариантам осуществления расщепление отдельных энантиомеров раскрытых в настоящем изобретении соединений проводят с применением ковалентных диастереоизомерных производных, описанных в настоящем изобретении соединений. Согласно другому варианту осуществления диастереомеры раскрытых в настоящем изобретении соединений разделяют методами разделения/расщепления на основе различий в растворимости. Согласно другим вариантам осуществления разделение стереоизомеров соединений, раскрытых в настоящем изобретении, проводили методом хроматографии или путем образования диастереоизомерных солей и разделением методом перекристаллизации или хроматографии, или любой их комбинацией. Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981. Согласно некоторым вариантам осуществления стереоизомеры получали стереоселективным синтезом.

Отделение отдельных энантиомеров от рацемической смеси возможно с применением хиральной сверхкритической жидкостной хроматографии (SFC) или хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC). Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем изобретении энантиомеры отделяли друг от друга с применением хиральной SFC или хиральной HPLC. Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытые в настоящем изобретении соединения, которые включают в себя один или несколько хиральных центров (например, соединения, раскрытые в настоящем изобретении, которые включают в себя фрагмент транс-октагидро-1Н-пиридо[3,4-*b*]морфолин-6-ил), разделяли на отдельные энантиомеры с применением хиральной SFC или хиральной HPLC. Доступен широкий диапазон условий и подходящих колонок.

Полисахаридные хиральные неподвижные фазы (CSP) Daicel присутствуют среди колонок, используемых для хиральных разделений SFC. Согласно некоторым вариантам осуществления Daicel аналитические неподвижные и покрытые колонки CHIRALPAK и CHIRALCEL HPLC могут быть использованы для анализа SFC.

Согласно некоторым вариантам осуществления просеивание для пригодности применения колонки SFC проводили на четырех главных неподвижных фазах (CHIRALPAK IA, IB, IC и ID) и четырех главных покрытых колонках (CHIRALPAK AD и AS и CHIRALCEL OD и OJ) с переменными концентрациями органического модификатора. Доступен ряд фаз колонки, в том числе без ограничения OD и OJ, OX и OZ хлорированные фазы, и диапазон дополнительных CHIRALCEL фаз на основе целлюлозы, включая OA, OB, OC, OF, OG и OK.

Неограничивающие примеры хиральных селекторов, предусмотренных для применения при разделении энантиомеров, включают в себя амилозы трис(3,5-диметилфенилкарбамат), целлюлозы трис(3,5-диметилфенилкарбамат), целлюлозы трис(3,5-дихлорфенилкарбамат), амилозы трис(3-хлорфенилкарбамат), амилозы трис(3,5-дихлорфенилкарбамат), амилозы трис(3-хлор,4-метилфенилкарбамат), амилозы трис((S)-альфа-метилбензилкарбамат), амилозы трис(5-хлор-2-метилфенилкарбамат), целлюлозы трис(4-метилбензоат), целлюлозы трис(4-хлор-3-метилфенилкарбамат) и целлюлозы трис(3-хлор-4-метилфенилкарбамат).

Неограничивающие примеры хиральных колонок, предусмотренных для применения при разделении энантиомеров, включают в себя CHIRALPAK IA SFC, CHIRALPAK AD-H SFC, CHIRALPAK IB SFC, CHIRALCEL OD-H SFC, CHIRALPAK IC SFC, CHIRALPAK ID SFC, CHIRALPAK IE SFC, CHIRALPAK IF SFC, CHIRALPAK AZ-H SFC, CHIRALPAK AS-H SFC, CHIRALPAK AY-H SFC, CHIRALCEL OJ-H SFC, CHIRALCEL OX-H SFC и CHIRALCEL OZ-H SFC.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления сходство и положение заместителей в соединениях, описанных в данном документе, способствуют сведению к минимуму нежелательной активности. Например, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления нежелательная активность включает нежелательное ингибирование hERG. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления наличие гидроксильной группы и прилегающей цианогруппы в ароматическом кольце значительно ослабляет нежелательное ингибирование hERG по сравнению с отсутствием обеих групп, наличием гидроксильной группы без прилегающей цианогруппы или наличием цианогруппы без прилегающей гидроксильной группы. Например, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления значительное ослабление нежелательного ингибирования hERG наблюдается, когда R^B представляет собой замещенный или незамещенный 2-гидрокси-3-цианофенил.

В соответствии с вспомогательными или дополнительными вариантами осуществления соединения, описанные в данном документе, метаболизируются при введении в организм при необходимости продуцирования метаболита, который затем используется для получения необходимого эффекта, в том числе необходимого терапевтического эффекта.

Термин "метаболит" соединения, раскрываемого в настоящем документе, означает производное данного соединения, которое образуется при метаболизме соединения. Термин "активный метаболит" относится к биологически активному производному соединения, которое образуется при метаболизме

соединения. Используемый в настоящем документе термин "метаболизируемый" относится к сумме процессов (в том числе без ограничения реакций гидролиза и реакций, катализируемых ферментами), при которых конкретное вещество изменяется организмом. Таким образом, ферменты могут обеспечивать определенные структурные изменения в соединении. Например, цитохром P450 катализирует ряд окислительных и восстановительных реакций, тогда как уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазы катализируют перенос активированной молекулы глюкуроновой кислоты в ароматические спирты, алифатические спирты, карбоновые кислоты, амины и свободные сульфгидрильные группы. Метаболиты соединений, раскрываемых в настоящем документе, необязательно идентифицируют либо путем введения соединений реципиенту и анализа образцов ткани от реципиента, либо путем инкубации соединений с печеночными клетками *in vitro* и анализа полученных в результате соединений.

Если не отмечено иное, следующие термины, используемые в настоящем изобретении, характеризуются определениями, представленными ниже. Применение термина "включающий в себя", а также других форм, таких как "включать в себя", "включает в себя" и "включенный", не ограничено. Используемые в настоящем описании заголовки разделов представлены только в организационных целях и не рассматриваются как ограничивающие обсуждаемый объект изобретения.

Термин "галоген" или, альтернативно, "галоген" или "галогенид" означает фтор, хлор, бром или йод. Согласно некоторым вариантам осуществления галогеном является фтор, хлор или бром.

Термин "связь" или "простая связь" относится к химической связи между двумя атомами или двумя фрагментами, если атомы, соединенные связью, рассматриваются как часть большей субструктуры. Согласно одному аспекту, если описанная в настоящем изобретении группа представляет собой связь, контрольная группа отсутствует, таким образом, позволяя образование связи между оставшимися установленными группами.

Термин "фрагмент" относится к конкретному сегменту или функциональной группе молекулы. Химические фрагменты часто показаны как химические структурные единицы, внедренные в или присоединенные к молекуле.

Используемый в настоящем изобретении термин "приемлемый" по отношению к составу, композиции или ингредиенту означает не оказывающий постоянный неблагоприятный эффект на общее состояние здоровья субъекта, которого лечили.

Используемый в настоящем документе термин "модулировать" означает взаимодействие с целью либо непосредственно, либо опосредованно с изменением активности цели, в том числе, исключительно в качестве примера, с усилением активности цели, с ингибированием активности цели, с ограничением активности цели или с продлением активности цели.

Используемый в настоящем документе термин "модулятор" относится к молекуле, которая взаимодействует с целью либо непосредственно, либо опосредованно. Взаимодействия включают в себя без ограничения взаимодействия агониста, частичного агониста, обратного агониста, антагониста, деструктора или их комбинаций. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятором является агонист.

Используемые в настоящем документе термины "вводить", "процесс введения", "введение" и т.п. относятся к способам, которые могут быть использованы для осуществления доставки соединений или композиций в желаемый участок биологического действия. Такие способы включают без ограничения пероральные пути, интрадуоденальные пути, парентеральную инъекцию (в том числе внутривенную, подкожную, внутривенную, внутримышечную, внутрисосудистую или инфузию), местное и ректальное введение. Специалистам настоящей области известны методики введения, которые могут быть использованы с соединениями и способами, описываемыми в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения и композиции, описываемые в настоящем документе, вводят перорально.

Используемые в настоящем документе термины "совместное введение" или подобные охватывают введение выбранных терапевтических средств одному больному и предусматривают режимы лечения, при которых средства вводят одним и тем же или иным путем введения или в одно и то же или в разное время.

Используемые в настоящем документе термины "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" относятся к достаточному количеству средства или соединения, подлежащего введению, которое облегчит до некоторой степени один или несколько симптомов заболевания или состояния, подлежащего лечению. Результат включает в себя уменьшение и/или ослабление признаков, симптомов или причин заболевания или какое-либо другое желаемое изменение биологической системы. Например, "эффективным количеством" для терапевтических применений является количество композиции, содержащей соединение, раскрываемое в настоящем документе, необходимое для обеспечения клинически значимого уменьшения симптомов заболевания. Соответствующее "эффективное" количество в каком-либо отдельном случае необязательно определяют с использованием методик, таких как исследование с повышением дозы.

Используемые в настоящем документе термины "усиливать" или "усиление" означают повышение или пролонгирование либо эффективности, либо длительности желаемого эффекта. Таким образом, в отношении усиливающего эффекта терапевтических средств термин "усиление" относится к способности

повышать или пролонгировать либо эффективность, либо длительность эффекта других терапевтических средств в системе. Используемый в настоящем документе термин "усиливающее эффективное количество" относится к количеству, подходящему для усиления эффекта другого терапевтического средства в желаемой системе.

Используемый в настоящем документе термин "фармацевтическая комбинация" означает продукт, который является результатом смешивания или объединения более чем одного активного ингредиента и включает в себя как фиксированные, так и нефиксированные комбинации активных ингредиентов. Термин "фиксированная комбинация" означает, что активные ингредиенты, например, как раскрытое в настоящем изобретении соединение или его фармацевтически приемлемую соль, так и совместное средство, вводят больному одновременно в форме одной субстанции или дозировки. Термин "нефиксированная комбинация" означает, что активные ингредиенты, например, как раскрытое в настоящем изобретении соединение или его фармацевтически приемлемую соль, так и совместное средство, вводят больному в виде отдельных субстанций либо одновременно, параллельно, либо последовательно без каких-либо конкретных временных интервалов, при этом такое введение обеспечивает эффективное содержание двух соединений в организме больного. Последнее также относится к коктейльной терапии, например, к введению трех или более активных ингредиентов.

Термины "изделие" и "набор" используют как синонимы.

Термин "субъект" или "больной" охватывает млекопитающих.

Примеры млекопитающих включают в себя без ограничения любого представителя класса

Млекопитающих: людей, отличных от человека приматов, таких как шимпанзе и другие узконосые обезьяны, а также остальные виды обезьян; сельскохозяйственных животных, таких как крупный рогатый скот, лошади, овцы, козы, свиньи; домашних животных, таких как кролики, собаки и кошки; лабораторных животных, в том числе грызунов, таких как крысы, мыши, морские свинки и т.п. Согласно одному аспекту млекопитающим является человек.

Используемые в настоящем документе термины "лечить", "процесс лечения" или "лечение" включают в себя уменьшение, смягчение или облегчение по меньшей мере одного симптома заболевания или состояния, предупреждение дополнительных симптомов, подавление заболевания или состояния, например, задерживание развития заболевания или состояния, ослабление заболевания или состояния, обеспечение регрессии заболевания или состояния, ослабление состояния, вызванного заболеванием или состоянием, или приостановку симптомов заболевания или состояния или профилактически, и/или терапевтически.

Фармацевтические композиции

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения, описываемые в настоящем документе, составляют фармацевтические композиции. Фармацевтические композиции составляют традиционным способом с использованием одного или нескольких фармацевтически приемлемых неактивных ингредиентов, которые облегчают обработку активных соединений в препараты, используемые фармацевтически. Соответствующий состав зависит от выбранного пути введения. Краткое описание фармацевтических композиций, описываемых в настоящем документе, находится, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; и Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999), включенных в настоящий документ посредством ссылки для такого раскрытия.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения, описываемые в настоящем документе, вводят либо отдельно, либо в комбинации с фармацевтически приемлемыми носителями, вспомогательными средствами или разбавителями в фармацевтической композиции. Введение соединений и композиций, описываемых в настоящем документе, может быть осуществлено любым способом, который обеспечивает доставку соединений на участок действия. Эти способы включают без ограничения доставку энтеральными путями (в том числе пероральным, желудочным или дуоденальным зондом для питания, ректальным суппозиторием и ректальной клизмой), парентеральными путями (инъекцией или инфузией, в том числе внутриартериальной, внутрисердечной, внутрикожной, интрадуоденальной, интрамедуллярной, внутримышечной, внутрикостной, внутрибрюшинной, интратекальной, внутрисосудистой, внутривенной, интравитреальной, эпидуральной и подкожной), ингаляционным, чрескожным, трансмукозальным, подязычным, буккальным и местным (в том числе накожным, кожным, клизмой, глазными каплями, ушными каплями, интраназальным, вагинальным) введением, хотя наиболее подходящий путь может зависеть, например, от состояния и нарушения реципиента. Исключительно в качестве примера, соединения, описываемые в настоящем документе, могут быть введены локально на участок, нуждающийся в лечении, например, локальной инфузией в ходе хирургического вмешательства, местным нанесением, например, кремы или мази, инъекция, катетер или имплантат. Введение также может осуществляться непосредственной инъекцией на участок больных ткани или органа.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические композиции, подходящие для перорального введения, представлены в виде дискретных единиц, таких как капсулы, саше или таблетки, каждая из которых содержит предварительно определенное количество активного ингредиента, в виде

порошка или гранул, в виде раствора или суспензии в водной среде или неводной среде, или в виде жидкой эмульсии масло-в-воде или жидкой эмульсии вода-в-масле. Согласно некоторым вариантам осуществления активный ингредиент представлен в виде боллуса, электуария или пасты.

Фармацевтические композиции, которые могут быть использованы перорально, включают в себя таблетки, твердые капсулы, сделанные из желатина, а также мягкие, закупоренные капсулы, сделанные из желатина и пластификатора, такого как глицерин или сорбит. Таблетки могут быть получены путем прессования или формования необязательно с одним или несколькими вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть получены путем сжатия в подходящей машине активного ингредиента в сыпучей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно смешанного со связующими, инертными разбавителями или смазывающими, поверхностно-активными или диспергирующими средствами. Формованные таблетки могут быть получены путем формования в подходящей машине смеси порошкообразного соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем. Согласно некоторым вариантам осуществления таблетки покрывают или делают на них насечки и составляют так, чтобы обеспечить медленное или контролируемое высвобождение активного ингредиента из них. Все составы для перорального введения должны быть в дозировках, подходящих для такого введения. Твердые капсулы могут содержать активные ингредиенты в смеси с наполнителем, таким как лактоза, связующие, такие как крахмалы, и/или смазывающие средства, такие как тальк или стеарат магния, и необязательно стабилизаторы. В мягких капсулах активные соединения могут быть растворены или суспендированы в подходящих жидкостях, таких как жирные масла, жидкий парафин или жидкие полиэтиленгликоли. Согласно некоторым вариантам осуществления добавляют стабилизаторы. Ядра драже обеспечивают подходящими покрытиями. Для этой цели могут быть использованы концентрированные растворы сахаров, которые необязательно могут содержать аравийскую камедь, тальк, поливинилпирролидон, гель карбопола, полиэтиленгликоль и/или диоксид титана, растворы лаков и подходящие органические растворители или смеси растворителей. Могут быть добавлены красители или пигменты в таблетки или покрытия драже для идентификации или характеристики разных комбинаций доз активного соединения.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические композиции составляют для парентерального введения инъекцией, например, боллусной инъекцией или непрерывной инфузией. Составы для инъекции могут быть представлены в единичной дозированной форме, например, в ампулах или в контейнерах с несколькими дозами, с добавленным консервантом. Композиции могут принимать такие формы, как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных средах-носителях, и могут содержать вспомогательные средства, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие средства. Композиции могут быть представлены в контейнерах с одной дозой или несколькими дозами, например, запечатанные ампулы и флаконы, и могут храниться в порошковой форме или в высушенном замораживании (лиофилизированном) состоянии, требующем только лишь добавления стерильного жидкого носителя, например, физиологического раствора или стерильной апиrogenной воды, непосредственно перед применением. Экстемпоральные инъекционные растворы и суспензии могут быть приготовлены из стерильных порошков, гранул и таблеток ранее описанного вида.

Фармацевтические композиции для парентерального введения включают в себя водные и неводные (масляные) стерильные инъекционные растворы активных соединений, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатики и растворенные компоненты, которые делают состав изотоническим с кровью предполагаемого реципиента; а также водные и неводные стерильные суспензии, которые могут включать в себя суспендирующие средства и загустители. Подходящие липофильные растворители или среды-носители включают в себя жирные масла, такие как кунжутное масло, или синтетические сложные эфиры жирных кислот, такие как этилолеат или триглицериды, или липосомы. Водные инъекционные суспензии могут содержать вещества, которые повышают вязкость суспензии, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, сорбит или декстран. Необязательно суспензия также может содержать подходящие стабилизаторы или средства, которые повышают растворимость соединений для обеспечения получения высококонцентрированных растворов.

Фармацевтические композиции также могут быть составлены в виде депо-препарата. Такие длительно действующие составы можно вводить путем имплантации (например, подкожно или внутримышечно) или путем внутримышечной инъекции. Таким образом, например, соединения могут быть составлены с подходящими полимерными или гидрофобными материалами (например, в виде эмульсии в приемлемом масле), или ионообменными смолами, или в виде умеренно растворимых производных, например, в виде умеренно растворимой соли.

Для буккального или подъязычного введения композиции могут принимать форму таблеток, леденцов, пастилок или гелей, составленных традиционными способами. Такие композиции могут содержать активный ингредиент во вкусовой основе, такой как сахароза и аравийская камедь или трагакантовая камедь.

Фармацевтические композиции можно вводить местно, то есть путем несистемного введения. Это включает в себя нанесение соединения в соответствии с настоящим изобретением наружно на эпидермис или в щечную полость и закапывание такого соединения в ухо, глаз и нос так, что соединение не попадает в значительной степени в кровоток. Напротив, системное введение относится к пероральному, внутри-

венному, внутривенному и внутримышечному введению.

Фармацевтические композиции, подходящие для местного введения, включают в себя жидкие или полужидкие препараты, подходящие для проникновения через кожу в участок воспаления, такие как гели, линименты, лосьоны, кремы, мази или пластыри и капли, подходящие для введения в глаз, ухо или нос. Для местного введения активный ингредиент может составлять от 0,001% до 10% мас./мас., например, от 1 до 2% по массе состава.

Фармацевтические композиции для введения путем ингаляции удобно доставлять инсультатором, аэрозольными баллонами, находящимися под давлением, или другими подходящими средствами доставки спрея-аэрозоля. Баллоны, находящиеся под давлением, могут содержать подходящий газ-вытеснитель, такой как дихлордифторметан, трихлорфторметан, дихлортетрафторэтан, диоксид углерода или другой подходящий газ. В случае аэрозоля под давлением единица дозирования может быть определена путем обеспечения клапана для доставки отмеренного количества. В качестве альтернативы, для введения путем ингаляции или инсультации фармацевтические препараты могут принимать форму сухой порошковой композиции, например, порошковой смеси соединения и подходящей порошковой основы, такой как лактоза или крахмал. Порошковая композиция может быть представлена в единичной дозированной форме, например, в капсулах, картриджах, желатиновых или блистерных упаковках, из которых порошок может быть введен с помощью ингалятора или инсультатора.

Следует учитывать, что в дополнение к ингредиентам, конкретно упомянутым выше, соединения и композиции, описываемые в настоящем документе, могут включать в себя другие средства, традиционные в данной области, имеющие отношение к составу рассматриваемого типа, например, средства, подходящие для перорального введения, могут включать в себя вкусовые средства.

Способы введения дозы и режимы лечения

Согласно одному варианту осуществления раскрытые в настоящем изобретении соединения или их фармацевтически приемлемую соль используют в получении медицинских препаратов для лечения заболеваний или состояний у млекопитающего, для которых была бы эффективной модуляция активности соматостатина. Способы лечения какого-либо из заболеваний или состояний, описываемых в настоящем документе, у млекопитающего, нуждающегося в таком лечении, включают введение указанному млекопитающему фармацевтических композиций, которые включают в себя по меньшей мере одно раскрытое в настоящем изобретении соединение или его фармацевтически приемлемую соль, активный метаболит, пролекарство или фармацевтически приемлемый сольват, в терапевтически эффективных количествах.

Согласно определенным вариантам осуществления композиции, содержащие соединение(я), описываемое(ые) в настоящем документе, вводят для профилактического и/или терапевтического видов лечения. При некоторых терапевтических применениях композиции вводят больному, уже страдающему заболеванием или состоянием, в количестве, достаточном для излечения или по меньшей мере частичного купирования по меньшей мере одного из симптомов заболевания или состояния. Количества, эффективные для такого применения, зависят от тяжести и течения заболевания или состояния, предварительной терапии, состояния здоровья больного, массы и ответа на лекарственные средства, а также от решения лечащего врача.

Терапевтически эффективные количества необязательно определяют способами, включающими без ограничения клиническое испытание с повышением дозы и/или с варьированием дозы.

При профилактических применениях композиции, содержащие соединения, описываемые в настоящем документе, вводят больному, восприимчивому к конкретному заболеванию, нарушению или состоянию или иным образом подвергающемуся риску такового. Такое количество определяют как "профилактически эффективное количество или дозу". При таком применении точные количества также зависят от состояния здоровья больного, массы и т.п. При использовании для больных эффективные количества для такого применения будут зависеть от тяжести и течения заболевания или состояния, предварительной терапии, состояния здоровья больного, массы и ответа на лекарственные средства, а также от решения лечащего врача. Согласно одному аспекту профилактические виды лечения включают введение млекопитающему, который ранее испытывал по меньшей мере один симптом заболевания, подлежащего лечению, и в настоящее время находится в состоянии ремиссии, фармацевтической композиции, содержащей раскрытое в настоящем изобретении соединение или его фармацевтически приемлемую соль, для предупреждения возврата симптомов заболевания или состояния.

Согласно определенным вариантам осуществления, если состояние больного не улучшается, то по усмотрению врача введение соединений проводят хронически, то есть в течение продолжительного периода времени, в том числе на протяжении всей жизни больного, для облегчения или иным образом контроля или ограничения симптомов заболевания или состояния больного.

После улучшения состояния больного при необходимости вводят поддерживающую дозу. Затем согласно конкретным вариантам осуществления дозировку или частоту введения, или и то, и другое снижают как функцию симптомов до уровня, при котором улучшение заболевания, нарушения или состояния сохраняется. Согласно определенным вариантам осуществления, однако, требуется прерывистое лечение на длительной основе при любом рецидиве симптомов.

Количество данного средства, которое соответствует такому количеству, варьирует в зависимости

от факторов, таких как конкретное соединение, состояние заболевания и его тяжесть, особенности (например, масса, пол) субъекта или реципиента, нуждающегося в лечении, но тем не менее определяется в соответствии с конкретными обстоятельствами, связанными с этим случаем, в том числе, например, с конкретным средством, подлежащим введению, путем введения, состоянием, подлежащим лечению, и субъектом или реципиентом, подлежащим лечению.

Однако обычно дозы, используемые для лечения взрослого человека, как правило, варьируют от 0,01 мг до 2000 мг в сутки. Согласно одному варианту осуществления желаемую дозу традиционно представляют в виде однократной дозы или отдельных доз, вводимых одновременно или с соответствующими интервалами, например, в виде двух, трех, четырех или больше поддозов в сутки.

Согласно одному варианту осуществления суточные дозировки, подходящие для раскрытого в настоящем изобретении соединения или его фармацевтически приемлемой соли, составляют от около 0,01 до около 50 мг/кг массы тела. Согласно некоторым вариантам осуществления суточные дозировки или количество активного ингредиента в дозированной форме ниже или выше диапазонов, указанных в настоящем документе, в зависимости от ряда переменных в индивидуальном режиме лечения. Согласно различным вариантам осуществления суточные и единичные дозировки изменяются в зависимости от ряда переменных, в том числе без ограничения активность используемого соединения, заболевание или состояние, подлежащее лечению, способ введения, требования отдельного субъекта, тяжесть заболевания или состояния, подлежащего лечению, и мнение практикующего специалиста.

Токсичность и терапевтическую эффективность таких терапевтических режимов определяют стандартными фармацевтическими процедурами на клеточных культурах или экспериментальных животных, в том числе без ограничения определение LD_{50} и ED_{50} . Отношение дозы к токсическим и терапевтическим эффектам представляет собой терапевтический индекс и выражается как отношение LD_{50} к ED_{50} . Согласно определенным вариантам осуществления данные, полученные из анализов на клеточных культурах и исследованиях на животных, используют в составлении диапазона терапевтически эффективных суточных доз и/или терапевтически эффективного количества единичных доз для применения у млекопитающих, в том числе у людей. Согласно некоторым вариантам осуществления величина суточной дозировки соединений, описываемых в настоящем документе, находится в диапазоне циркулирующих концентраций, которые включают в себя ED_{50} с минимальной токсичностью. Согласно определенным вариантам осуществления диапазон суточной дозировки и/или количество единичных доз варьирует в этом диапазоне в зависимости от используемой дозированной формы и применяемого пути введения.

Согласно любому из вышеупомянутых аспектов представлены дополнительные варианты осуществления, в которых эффективное количество раскрытого в настоящем изобретении соединения или его фармацевтически приемлемой соли:

- (a) вводят млекопитающему системно; и/или
- (b) вводят млекопитающему перорально; и/или
- (c) вводят млекопитающему внутривенно; и/или
- (d) вводят млекопитающему инъекцией; и/или
- (e) вводят млекопитающему местно; и/или
- (f) вводят млекопитающему несистемно или локально.

Согласно любому из вышеупомянутых аспектов представлены дополнительные варианты осуществления, включающие однократные введения эффективного количества соединения, в том числе дополнительные варианты осуществления, в которых (i) соединение вводят один раз в сутки; или (ii) соединение вводят млекопитающему несколько раз в течение одних суток.

Согласно любому из вышеупомянутых аспектов представлены дополнительные варианты осуществления, включающие несколько введений эффективного количества соединения, в том числе дополнительные варианты осуществления, в которых

- (i) соединение вводят постоянно или периодически в виде однократной дозы;
- (ii) временные интервалы между несколькими введениями составляют 6 ч;
- (iii) соединение вводят млекопитающему каждые 8 ч;
- (iv) соединение вводят млекопитающему каждые 12 ч;
- (v) соединение вводят млекопитающему каждые 24 ч.

Согласно дополнительным или альтернативным вариантам осуществления способ включает лекарственные каникулы, при которых введение соединения временно приостанавливают или дозу соединения, подлежащего введению, временно снижают; в конце лекарственных каникул введение дозы соединения возобновляют. Согласно одному варианту осуществления продолжительность лекарственных каникул варьирует от 2 суток до 1 года.

Комплексное лечение

В некоторых случаях целесообразно вводить по меньшей мере одно раскрытое в настоящем изобретении соединение или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с одним или несколькими другими терапевтическими средствами.

Согласно одному варианту осуществления терапевтическая эффективность одного из соединений,

описываемых в настоящем документе, повышается путем введения вспомогательного вещества (т.е. само по себе вспомогательное вещество обладает минимальной терапевтической пользой, но в комбинации с другим терапевтическим средством общая терапевтическая польза для больного усиливается). Или согласно некоторым вариантам осуществления пользу, испытываемую больным, усиливают путем введения одного из соединений, описываемых в настоящем документе, с другим средством (что также включает терапевтический режим), которое также обладает терапевтической пользой.

Согласно одному конкретному варианту осуществления раскрытое в настоящем изобретении соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят совместно со вторым терапевтическим средством, при этом раскрытое в настоящем изобретении соединение или его фармацевтически приемлемая соль и второе терапевтическое средство модулируют различные аспекты заболевания, нарушения или состояния, подлежащего лечению, обеспечивая тем самым большую общую пользу, чем введение любого терапевтического средства отдельно.

В любом случае в отношении заболевания, нарушения или состояния, подлежащего лечению, общая польза, испытываемая больным, просто суммируется из двух терапевтических средств или больной испытывает синергический эффект.

Для комбинированных терапевтических средств, описываемых в настоящем документе, дозировки совместно вводимых соединений варьируют в зависимости от типа совместно используемого лекарственного средства, от конкретного используемого лекарственного средства, от заболевания или состояния, подлежащего лечению, и т.п. Согласно дополнительным вариантам осуществления при введении совместно с одним или несколькими другими терапевтическими средствами соединение, представленное в настоящем документе, вводят либо одновременно с одним или несколькими другими терапевтическими средствами, либо последовательно.

В случае комбинированных терапевтических средств несколько терапевтических средств (одним из которых является одно из соединений, описываемых в настоящем документе) вводят в любом порядке или даже одновременно. Если введение является одновременным, то несколько терапевтических средств, исключительно в качестве примера, обеспечивают в однократной унифицированной форме или в нескольких формах (например, в виде одной пилюли или в виде двух отдельных пилюль).

Раскрытые в настоящем изобретении соединения или их фармацевтически приемлемую соль, а также комбинированные терапевтические средства вводят до, во время или после возникновения заболевания или состояния, и время введения композиции, содержащей соединение, варьирует. Таким образом, согласно одному варианту осуществления соединения, описываемые в настоящем документе, используют как профилактические и вводят постоянно субъектам со склонностью к развитию состояний или заболеваний для предупреждения возникновения заболевания или состояния. Согласно другому варианту осуществления соединения и композиции вводят субъекту во время или как можно быстрее после проявления симптомов. Согласно конкретным вариантам осуществления соединения, описываемое в настоящем документе, вводят, как только возможно после проявления заболевания или состояния, выявленного или предполагаемого, и в течение промежутка времени, необходимого для лечения заболевания. Согласно некоторым вариантам осуществления промежутки времени, необходимый для лечения, варьирует, и продолжительность лечения устанавливают для удовлетворения конкретных потребностей каждого субъекта.

Примеры

Аббревиатуры:

BINAP: (2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил);

DCE: 1,2-дихлорэтан;

DCM: дихлорметан;

Д.И.: деионизированная; DIEA или DIPEA: диизопропилэтиламин;

EtOAc: этилацетат;

EtOH: этанол;

Эквив.: эквиваленты, типично молярные эквиваленты;

НАТУ: 1-[бис(диметиламино)метил]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-б]пиридиния 3-оксид гексафторфосфат;

IPA: изопропиловый спирт;

IPAc: изопропилацетат;

MeOAc: метилацетат;

NBS: N-бромсукцинимид;

NCS: N-хлорсукцинимид;

OPA: ортофосфорная кислота;

PTS: пара-толуолсульфоновая кислота;

Pd(Amphos)Cl₂: бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладий (II);

Pd₂dba₃: трис(добензилиденацетон)дипалладий (0);

Pd(dppf)Cl₂: [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II);

(pinB)₂: бис(пинаколято)диборон;

к.т. или К.Т.: комнатная температура;

Rt: время удерживания;

SFC: сверхкритическая жидкостная хроматография;

SST: соматостатин;

SSTR: рецептор соматостатина;

TEA: триэтиламин;

TFA: трифторуксусная кислота;

THF: тетрагидрофуран;

Об.: объем, типично используемый для реакции объем или соотношение растворителей;

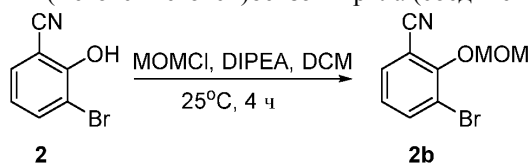
Xphos: 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил;

часы: часы;

ч или час: час.

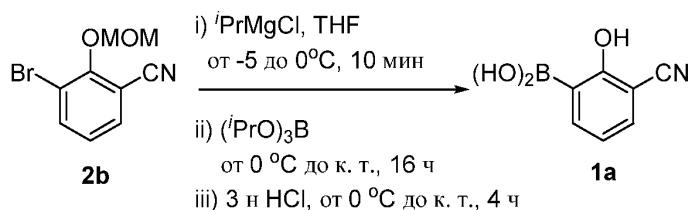
Следующие примеры представлены только в качестве иллюстративных целей и не ограничивают объем представленной в настоящем документе формулы изобретения.

Пример 1. Синтез 3-бром-2-(метоксиметокси)бензонитрила (соединение 2b).



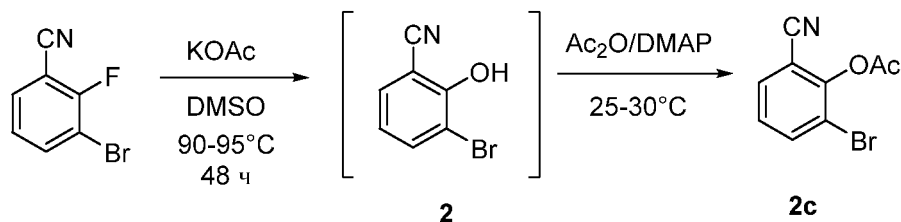
Диизопропилэтиламин (114 мл, 1,3 эквив.) медленно добавляли к раствору нитрильного соединения 2 (100 г, 1 эквив.) в CH_2Cl_2 (1 л, 10 об.) при 0°C и перемешивали в течение 30 мин. Хлорметилметиловый эфир (MOMCl) (46 мл, 1,2 эквив.) затем медленно добавляли при поддержании внутренней температуры при от 0 до 5°C . Реакционную смесь затем оставляли нагреваться до к.т. и перемешивали в течение 4 ч, пока при помощи TLC не наблюдали завершение реакции. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили ДИ водой (300 мл, 3 об.), а слои разделяли. Водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 (300 мл, 3 об.), а объединенный органический слой промывали водой и соевым раствором, концентрировали на роторном вакуумном испарителе с получением 115 г неочищенного продукта в виде коричневого масла. Неочищенный продукт очищали на пробке SiO_2 и элюировали 10% этилацетатом и петролевым эфиром (20 об.). Собирали только одну фракцию, выпаривали под вакуумом и сушили под высоким вакуумом с получением 86 г (70%) соединения 2b в виде бесцветного масла, чистота которого составляла 99,96% (HPLC-AUC).

Пример 2. Синтез (3-циано-2-гидроксифенил)бороновой кислоты (соединение 1a).



Раствор ${}^4\text{PrMgCl}$ в THF (2M в THF, 340 мл, 2,2 эквив.) добавляли медленно к раствору соединения 2b (75 г, 1 эквив.) в THF (1.12 л, 15 об.) при поддержании внутренней температуры при от -5 до 5°C и перемешивали в течение 10 мин. Затем добавляли триизопропилборат (180 мл, 2,5 эквив.) при поддержании внутренней температуры при от -5 до 3°C . Реакционную смесь затем оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 ч, пока при помощи TLC не наблюдали завершение реакции. Реакционную смесь затем охлаждали до -10°C и гасили медленным добавлением 3 н HCl (620 мл, 6 эквив.) при -10°C . Смесь перемешивали в течение 3 ч при к.т. и экстрагировали этилацетатом (525 мл, 5 об.) и водный слой экстрагировали этилацетатом (225 мл, 3 об.). Объединенный органический слой последовательно промывали ДИ водой (3×3 об.), соевым раствором (525 мл, 3 об.) и концентрировали в вакууме с получением неочищенного вещества в виде клейкого твердого вещества. Неочищенное вещество перемешивали в петролевом эфире (525 мл, 5 об.) в течение 30 мин и полученные твердые вещества фильтровали, промывали петролевым эфиром (150 мл, 2 об.) и сушили под вакуумом с получением 35 г (70%) соединения бороновой кислоты 1a в виде грязно-белого твердого вещества, чистота которого составляла 97,91% (HPLC-AUC).

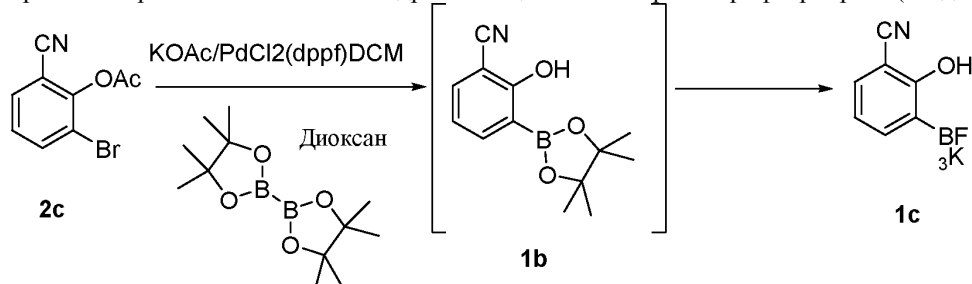
Пример 3. Синтез 2-бром-6-цианофенилацетата (соединение 2с).



3-Бром-2-фтор-бензонитрил (25 г, 1,0 эквив.), ацетат калия (5 эквив.) смешивали в DMSO (7 об.) и нагревали до 90-95°C в течение 48 ч. При помощи ИРС наблюдали 0,38% 3-бром-2-фторбензонитрила и 96,5% соединения 2. Реакционную смесь охлаждали до 25-30°C и гасили очищенной водой (25 об. воды). Затем значение pH доводили до 3-4 с применением 6 н раствора HCl. Полученную реакционную смесь разбавляли MTBE (10 об.). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали 10 об. MTBE. Объединенные органические слои промывали водой (10 об.×3) и концентрировали до уровня об. 2, пропускали через DCM (3 об.) и концентрировали снова до 2 об. перед разбавлением DCM (8 об.) с получением неочищенного раствора соединения 2. Этот раствор использовали в следующем способе без дополнительной очистки.

Неочищенный раствор соединения 2 смешивали с уксусным ангидридом (1,3 эквив.), DMAP (0,1 эквив.) при 25-30°C в течение 2 ч при перемешивании. При помощи ИРС наблюдали 0,8% соединения 2 и 94,8% соединения 2с. Реакционную массу разбавляли очищенной водой (10 об.), перемешивали в течение 30 мин. Органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали 2 об. DCM. Объединенный органический слой промывали водой (8 об.×2). Уголь (10%) добавляли к органическому слою и перемешивали в течение 1 ч перед фильтрованием через целитный слой. Фильтрат затем концентрировали до уровня об. 2, пропускали через 3 об. и 2 об. н-гептана впоследствии перед охлаждением до к.т. и перемешивали в течение 1 ч при 5-10°C. Продукт выделяли фильтрацией в виде твердого вещества (25,5 г, 85% выход за две стадии, HPLC чистота 96,8%).

Пример 4. Альтернативный синтез 2-гидрокси-3-цианокалия фенилтрифторбората (соединение 1с).

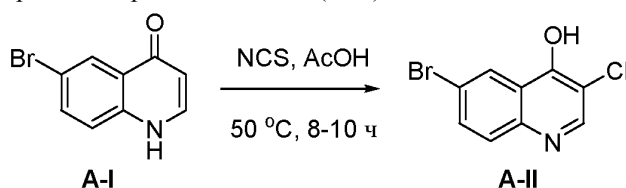


Соединение 2с (20 г, 1,0 эквив.) смешивали с KOAc (3,0 эквив.), бис(пинаколято)дибороном (1,2 эквив.) в 2-метил-THF. Смесь перемешивали и дегазировали барботированием N₂ перед добавлением Pd(dppf)Cl₂·DCM (0,025 эквив.). Полученную смесь нагревали до 80-85°C в течение 16 ч. При помощи ИРС наблюдали 0,3% исходного вещества и 92% соединения 1b. Реакционную смесь охлаждали до 25-30°C и фильтровали через слой целита. Целитный слой промывали MTBE (5 об.). Объединенный фильтрат концентрировали до 2 об. и пропускали через MTBE до 2 об. Полученный раствор разбавляли MTBE (10 об.) и перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды. Суспензию снова фильтровали через слой целита и целитный слой промывали MTBE. Объединенный фильтрат промывали водой (500 мл, 5 об.). Водный слой экстрагировали MTBE. Объединенные органические слои промывали 5% раствором N-ацетил-L-цистеина дважды (каждый раз 300 мл, 3 об.) и водой (300 мл, 3 об.). Затем органический слой отделяли, обрабатывали 10% активным углем, фильтровали через слой целита. Целитный слой промывали MTBE. Объединенный фильтрат концентрировали до уровня 2 об., пропускали через метанол дважды (2×4 об.) до 3 об. и охлаждали до температуры окружающей среды перед использованием на следующей стадии.

Раствор соединения 1b добавляли с KHF₂ (5,0 эквив.), очищенной водой (2,6 об.) и MeOH (1 об.) перед нагреванием до 65°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли MTBE (15 об.) перед охлаждением до 10±5°C. Полученную суспензию перемешивали в течение 1 ч перед фильтрацией. Твердое вещество переносили в реакционный сосуд, добавляли 20 об. ацетона, перемешивали при 25±5°C в течение 1 ч, обрабатывали 10% углем и перемешивали в течение еще 1 ч. Полученную реакционную смесь затем фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали до объема 2 об., пропускали через MTBE (3 об.×2), концентрировали до уровня об. 2 и разбавляли MTBE (4 об.). Суспензию перемешивали в течение 1 ч при 25±5°C перед фильтрацией с получением требуемого продукта соединения 1с в виде грязно-белого твердого вещества (11,5 г, 49,5%, HPLC чистота 97,8%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,2 (s, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 6,80 (m, 1H); ¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆): 161,8, 138,0, 138,0, 130,8,

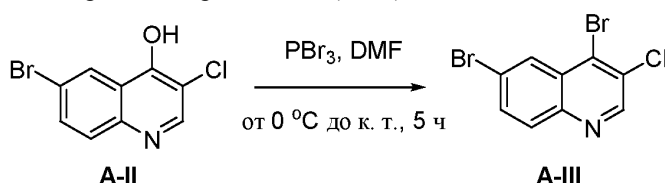
119,4, 118,0,96,6.

Пример 5. Синтез 6-бром-3-хлорхинолин-4-ола (A-II).



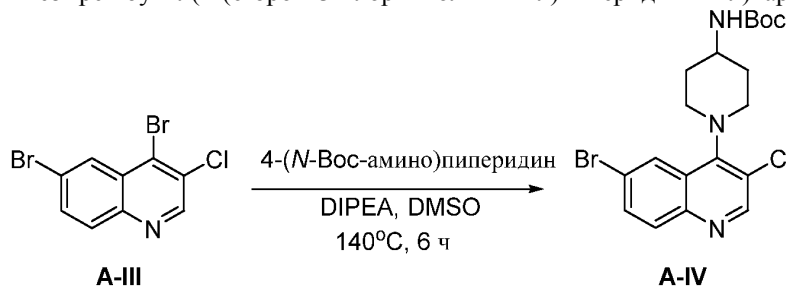
N-Хлорсукцинимид (377 г, 1,05 эквив.) добавляли к суспензии 6-бромхинолин-4(1H)-она (соединение A-I, 600 г, 1 эквив.) в уксусной кислоте (12 л, 20 об.) при к.т. Реакционную смесь затем нагревали до 50°C и перемешивали в течение 8 ч. Реакцию охлаждали до 20°C, фильтровали, последовательно промывали AcOH (1,8 л, 3 об.), водой (2,4 л, 4 об.) и МТБЕ (1,2 л, 2 об.) и сушили под вакуумом на фильтре с получением неочищенного соединения A-II. Неочищенное вещество перемешивали в МТБЕ (7,2 л, 12 об.) в течение 2 ч, фильтровали, промывали МТБЕ (0,6 л, 1 об.) и сушили под вакуумом с получением 541 г (78%) соединения A-II в виде грязно-белого твердого вещества, которое было на 97,35% чистым (HPLC-AUC).

Пример 6. Синтез 4,6-дибром-3-хлорхинолина (A-III).



Трибромид фосфора (317 мл, 1,6 эквив.) медленно добавляли к раствору соединения A-II (540 г, 1 эквив.) в DMF (7 л, 13 об.) при 0-5°C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до к.т. и перемешивали в течение 4 ч. Реакцию охлаждали до 0°C и гасили нас. водным раствором NaHCO₃ до значения pH~8 (10,8 л, 20 об.) и разбавляли водой (5,4 л, 10 об.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при к.т. и твердые вещества фильтровали, промывали водой (2,7 л, 5 об.) и сушили на фильтре под вакуумом. Влажный кек переводил во взвесь в воде (5,4 л, 10 об.) в течение 2 ч и фильтровали, промывали водой (980 мл, 2 об.) и сушили на фильтре под вакуумом с получением неочищенного соединения A-III в виде твердого вещества. Неочищенное вещество перемешивали в МТБЕ (2,7 л, 5 об.) в течение 2 ч, фильтровали, промывали МТБЕ (980 мл, 2 об.) и сушили под вакуумом с получением 434 г (65%) соединения A-III в виде грязно-белого твердого вещества, которое было на 97,95% чистым (HPLC-AUC).

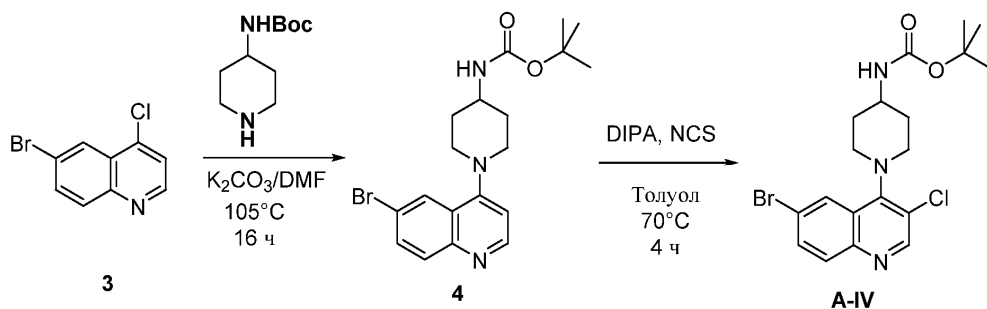
Пример 7. Синтез трет-бутил(1-(6-бром-3-хлорхинолин-4-ил)пиперидин-4-ил)карбамата (A-IV).



Диизопропилэтиламин (932 мл, 4 эквив.) и 4-(N-Вос-амино)пиперидин (430 г, 1,6 эквив.) последовательно добавляли к раствору соединения A-III (430 г, 1 эквив.) в DMSO (4,3 л, 10 об.) при к.т. Суспензию затем нагревали до 140°C и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до к.т., разбавляли водой (12,9 л, 30 об.) и перемешивали в течение 2 ч. Полученные твердые вещества фильтровали и сушили на фильтре. Влажный кек растворяли в DCM (3 л, 7 об.) и водный слой экстрагировали DCM (860 мл, 2 об.). Объединенный органический слой промывали водой (2×2,1 л, 5 об. каждой), соевым раствором (2,1 л, 5 об.) и сушили под вакуумом с получением неочищенного соединения A-IV в виде твердого вещества.

Неочищенное вещество перемешивали в МТБЕ (2,21 л, 5 об.) в течение 1 ч, фильтровали, промывали МТБЕ (860 мл, 2 об.) и сушили под вакуумом с получением 412 г (70%) соединения A-IV в виде грязно-белого твердого вещества, которое было на 98,26% чистым (HPLC-AUC).

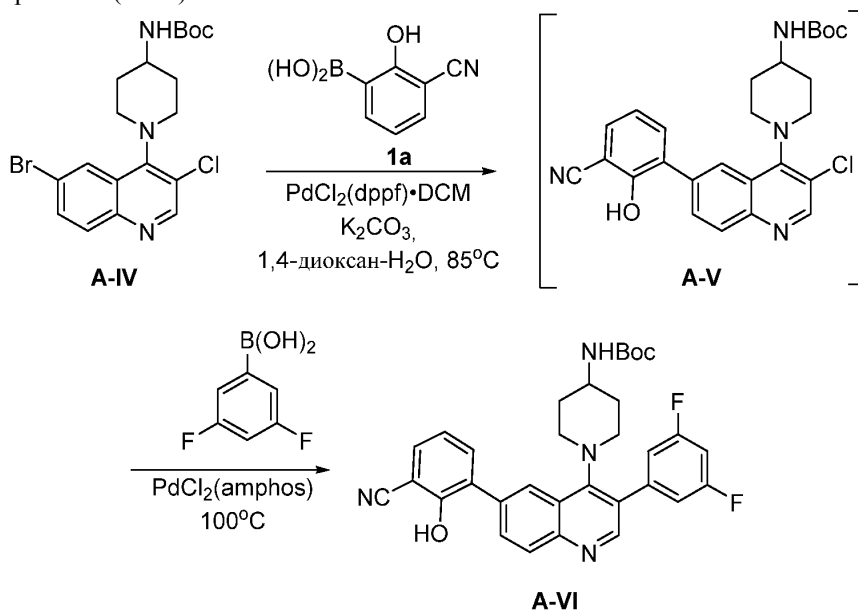
Пример 8. Альтернативный синтез трет-бутил(1-(6-бром-3-хлорхинолин-4-ил)пиперидин-4-ил)карбамата (A-IV).



Смесь 6-бром-4-хлорхинолина (25 г, 1,0 эквив.), DMF (6,0 об.), 4-(трет-бутоксикарбониламино)пиперидина (2,0 эквив.), K_2CO_3 (2,5 эквив.) перемешивали и нагревали до $105^\circ C$ в течение 16 ч. За реакцией наблюдали при помощи IPC-HPLC и наблюдали 93,5% соединения 4 и 0,12% соединения 3. Затем реакционную смесь охлаждали до $25-30^\circ C$, добавляли очищенную воду (30 об.) и перемешивали в течение 2 ч. Твердое вещество фильтровали и промывали очищенной водой. Неочищенное твердое вещество переводили во взвесь с н-гептаном (5 об.), фильтровали и промывали н-гептаном (2 об.). Твердое вещество сушили при $55^\circ C$ с получением требуемого продукта соединения 4 (35,3 г, 84% выход). 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$): δ 8,69 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 3,44 (m, 3H), 2,87 (m, 2H), 1,94 (d, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,38 (s, 9H).

Соединение 4 (25 г, 1 эквив.), DIPA (0,078 эквив.), NCS (1,5 эквив.), толуол (10 об.) смешивали и нагревали при $70^\circ C$ в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали до уровня 3 об. при $45 \pm 5^\circ C$, охлаждали до к.т., разбавляли MTBE (10 об.), промывали очищенной водой (10 об.). После отделения слоя водный слой экстрагировали MTBE (5,0 об.). Объединенные органические слои промывали очищенной водой дважды (2×5 об.) а затем соевым раствором. Органический слой сушили над сульфатом натрия, концентрировали до уровня 2 об., пропускали через MTBE дважды (2×2 об.), затем его охлаждали и добавляли MTBE (1 об.) перед нагреванием до $50 \pm 5^\circ C$ и перемешивали в течение 1 ч. Полученную суспензию охлаждали до $5 \pm 5^\circ C$ и перемешивали в течение 1 ч. Твердое вещество собирали фильтрацией и промывали предварительно охлажденным MTBE (1 об.), вышеуказанное твердое вещество переносили в MTBE (2 об.) и снова нагревали до $55 \pm 5^\circ C$, перемешивали в течение 1 ч, охлаждали до $5 \pm 5^\circ C$ и перемешивали в течение еще 1 ч. Твердое вещество собирали фильтрацией и промывали предварительно охлажденным MTBE (1 об.). Собранное твердое вещество сушили под сниженным давлением при $45 \pm 5^\circ C$ в течение 8 ч с получением продукта соединения A-IV с 98,9% HPLC чистотой и 66% (18 г) выделенного выхода. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$): δ 8,65 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 3,76 (s, 1H), 3,51 (m, 2H), 3,37 (d, 2H), 2,14 (d, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

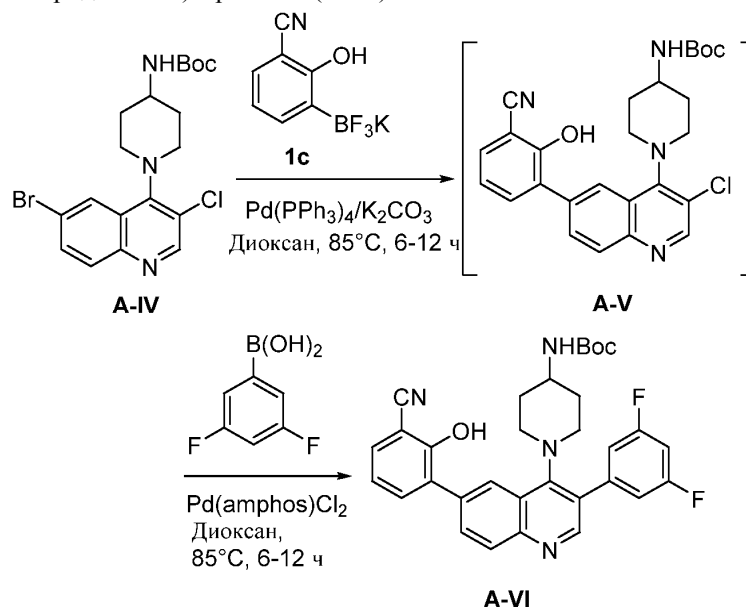
Пример 9. Синтез трет-бутил(1-(6-(3-циано-2-гидроксифенил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил)пиперидин-4-ил)карбамата (A-VI).



Хинолин A-IV (350 г, 1 эквив.), (3-циано-2-гидроксифенил)бороновую кислоту (соединение 1a) (155 г, 1,2 эквив.) и K_2CO_3 (438 г, 4 эквив.) загружали в круглодонную колбу. 1,4-Диоксан (3,5 л, 10 об.) и ДИ воду (350 мл, 1 об.) добавляли в колбу и полученную реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 30 мин $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ (32,5 г, 0,05 эквив.) добавляли к реакции в атмосфере аргона и смесь дега-

зировали дополнительно в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали при 80-85°C и наблюдали при помощи TLC и HPLC. После завершения реакции (6 ч) смесь оставляли охлаждаться до 25-30°C и добавляли 3,5-дифторфенилбороновую кислоту (346 г, 3 эквив.) к реакционной смеси, которую затем дегазировали аргоном в течение 10 мин. PdCl₂(amphos) (25,9 г, 0,05 эквив.) добавляли в колбу в атмосфере аргона и реакционную смесь дегазировали дополнительно в течение 10 мин. Реакционную смесь затем нагревали до 90-100°C и перемешивали в течение 19 ч (наблюдали при помощи TLC и HPLC). При помощи HPLC наблюдали 82,04% соединения A-VI вместе с 1,95% непрореагировавшего соединения A-V и 0,94% другой примеси при 8,2 мин. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до 25-30°C и фильтровали через слой Celite и промывали этилацетатом (1350 мл, 3 об.). Фильтрат концентрировали под вакуумом до ~10% остатка растворителя и полученный остаток разбавляли этилацетатом (6,3 л, 18 об.), промывали водой (2×3,5 л, 10 об. каждого), солевым раствором (3,5 л, 10 об.) и сушили над безводным Na₂SO₄. Органический слой концентрировали под вакуумом досуха и затем переводили во взвесь в этилацетате (2,1 л, 6 об.) в течение 4 ч при к.т. (через 2,5 ч перемешивания при к.т., наблюдали образование свободного твердого вещества). Полученные свободные твердые вещества фильтровали, промывали этилацетатом (700 мл, 2 об.) и сушили под вакуумом, пока постоянная масса не достигла 200 г (45%) соединения A-VI в виде грязно-белого твердого вещества, которое было на 98,4% чистым (HPLC-AUC) с прилб. 3500 ppm следа палладия.

Пример 10. Альтернативный синтез трет-бутил(1-(6-(3-циано-2-гидроксифенил)-3-(3,5-дифторфенил)хинолин-4-ил)пиперидин-4-ил)карбамата (A-VI).



Соединение A-IV (25,0 г, 1 эквив.), соединение 1c (1,2 эквив.), K₂CO₃ (3,0 эквив.), 1,4-диоксан (9 об.) и очищенную воду (0,75 об.) добавляли к реакционному сосуду. Смесь дегазировали барботированием N₂ перед добавлением Pd(PPh₃)₄ (0,017 эквив.). Затем реакционную смесь нагревали до 80-85°C в течение 12 ч. При помощи ИРС при 12 ч наблюдали <1% соединения A-IV. Затем добавляли 3,5-дифторфенилбороновую кислоту (2,0 эквив.), Pd(amphos)Cl₂ (0,03 эквив.) и реакционную смесь снова дегазировали перед нагреванием при 90-95°C в течение 6 ч. При помощи ИРС наблюдали <2% оставшегося соединения A-V. Образец чистого соединения A-V выделяли и характеризовали при помощи ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,63 (s, 1H), 8,27 (bs, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,53 (d, 1H, J = 7,2 Гц), 7,47 (d, 1H, J = 6,0 Гц), 6,99 (d, 1H, J = 7,6 Гц), 6,77 (bs, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,41 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,39 (s, 9H).

Обработка и удаление Pd.

Реакционную смесь охлаждали до 25-30°C, фильтровали через слой целита. Целитный слой промывали ИРС (2,0 об.). Фильтрат объединяли, концентрировали до 3 об., пропускали через ИРС (5 об.) дважды до 4 об. Полученный раствор разбавляли ИРС (8 об.) и промывали водой (2×10 об.). Органический слой отделяли и промывали 1% N-ацетил-L-цистеином (2×10 об.) перед концентрированием до 6 об. Полученную суспензию перемешивали с обратным холодильником в течение 2 ч и охлаждали до температуры окружающей среды. Суспензию дополнительно охлаждали до 10±5°C, перемешивали в течение 2 ч и фильтровали. Фильтрационный кек промывали 1 об. ИРАС и сушили с получением требуемого неочищенного продукта в виде бледно-желтого твердого вещества.

Выделенное неочищенное твердое соединение A-VI растворяли в 2-метил-THF (15 об.), добавляли SILIAMET S THIOL (0,25% мас./мас.) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч. Суспензию фильтровали через целитный слой, промывали 2-метил-THF (2 об.). Вышеуказанный процесс

снова повторяли. Конечный фильтрат концентрировали до 2 об., пропускали через н-гептан дважды (2×3 об.). Полученную суспензию фильтровали. Твердое вещество сушили под вакуумом при 45±5°C с получением неочищенного соединения A-VI в виде твердого вещества (HPLC чистота 96% с Pd уровнем 13 ppm).

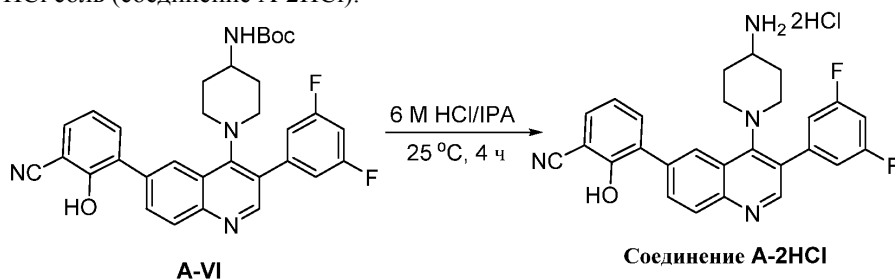
Пример 11. Дополнительная очистка соединения A-VI.

Соединение A-VI (200 г, 98,40% чистоты) переносили в IPAс (1 л, 5 об.) и нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. Смесь затем оставляли охлаждаться до к.т., а затем охлаждали до 15°C, фильтровали, промывали IPAс (600 мл, 3 об.) сушили с получением 170 г соединения A-VI в виде грязно-белого твердого вещества, которое было на 98,71% чистым (HPLC-AUC) с прибл. 50 ppm следа палладия.

Пример 12. Удаление остаточного палладия из соединения A-VI.

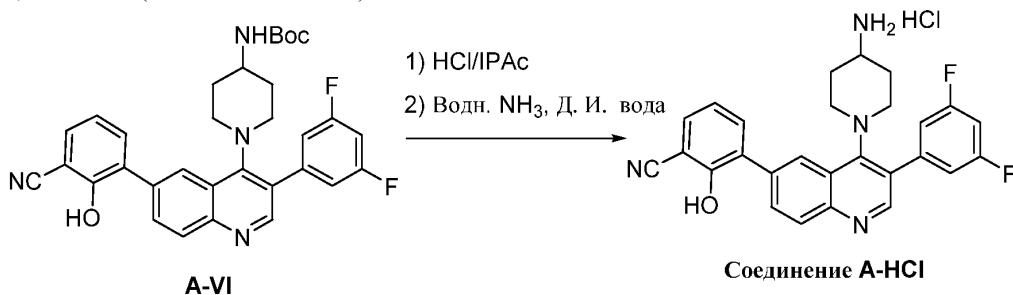
Соединение A-VI (150 г, 98,71% чистоты) растворяли в THF (3,4 л, 20 об.). Добавляли Si-тиол (240 г) и раствор перемешивали всю ночь при к.т. Смесь фильтровали через слой Celite, промывали THF (510 мл, 3 об.) и концентрировали под вакуумом с получением твердого вещества. Неочищенное твердое вещество затем разбавляли IPAс (1 л, 5 об.) и взвесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Смесь затем оставляли охлаждаться до к.т., затем охлаждали до 15°C, фильтровали, промывали IPAс (510 мл, 3 об.) и сушили с получением 150 г соединения A-VI в виде грязно-белого твердого вещества, которое было на 100% чистым (HPLC-AUC) без определяемого остаточного палладия.

Пример 13. 3-(4-(4-Аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил)-2-гидроксibenзонитрил, ди-HCl соль (соединение A-2HCl).



Суспензию соединения A-VI (150 г, 269,5 ммоль) в 6 М HCl-IPA (1,45 л, 10 об.) перемешивали при к.т. в течение 4 ч. При помощи TLC наблюдали завершение реакции (наблюдали густую суспензию). Реакционную смесь разбавляли MTBE (2,17 л, 15 об.), перемешивали в течение 2 ч и полученные твердые вещества фильтровали, промывали MTBE (290 мл, 2 об.) и сушили под вакуумом с получением 130 г (91%) соединения A-2HCl соли в виде бледно-желтого твердого вещества, которое было на 100% чистым (HPLC-AUC) без определяемого остаточного палладия. При титровании хлорида наблюдали 15,8 мас.% хлорида.

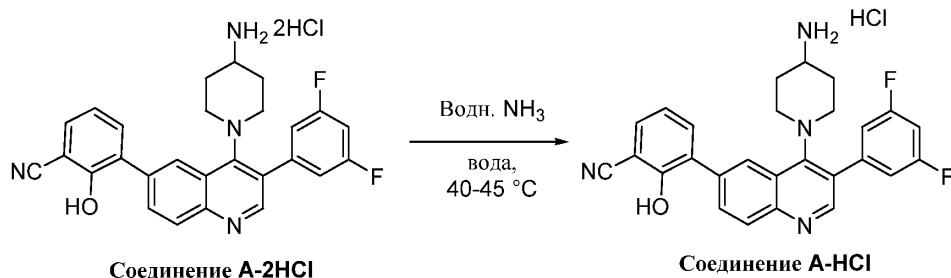
Пример 14. 3-(4-(4-Аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил)-2-гидроксibenзонитрил, HCl соль (соединение A-HCl).



Суспензию соединения A-VI (120,0 г) в IPAс (5 об.) добавляли с 6 М HCl в изопропилацетате (10 об.) при к.т. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при к.т. После завершения реакции (обнаруженное содержание соединения A-VI составляло <1,0% при помощи HPLC), густую суспензию разбавляли IPAс (0,6 л, 5 об.), перемешивали в течение 1 ч и фильтровали. Фильтрационный кек промывали IPAс (240,0 мл, 2 об.) и высасывали под вакуумом в течение 2 ч с получением соединения A-2HCl в виде желтого твердого вещества. Выход неочищенного соединения: 110,0 г (96%)

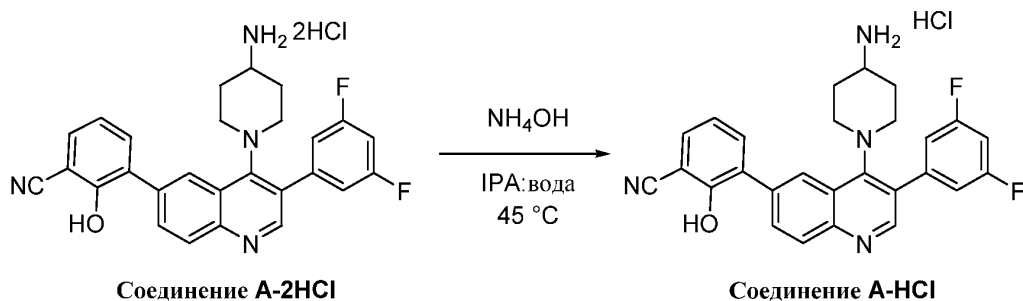
Раствор соединения A-2HCl (110,0 г) в очищенной воде (18 об.) нагревали до 45±5°C перед медленным добавлением водн. NH₃ (25%, 2,4 эквив.) и перемешивали в течение 1 ч при 45±5°C. Значение pH конечной реакционной смеси составляло 5-5,5. Затем медленно добавляли очищенную воду (550,0 мл, 5 об.) при той же температуре в течение 2 ч. Полученную суспензию охлаждали до к.т., затем до 10±5°C и перемешивали в течение 1 ч. Смесь фильтровали и промывали холодной очищенной водой (2 об.) (10±5°C). Влажный кек высасывали в течение часа и сушили при 55±5°C в течение 24 ч под вакуумом с получением соединения A-HCl в виде от ярко-желтого до золотого цвета твердого вещества (88,0 г, 83% выделенного выхода с 99,4% HPLC чистотой).

Пример 15. Получение соединения А-НCl из соединения А-2НCl.



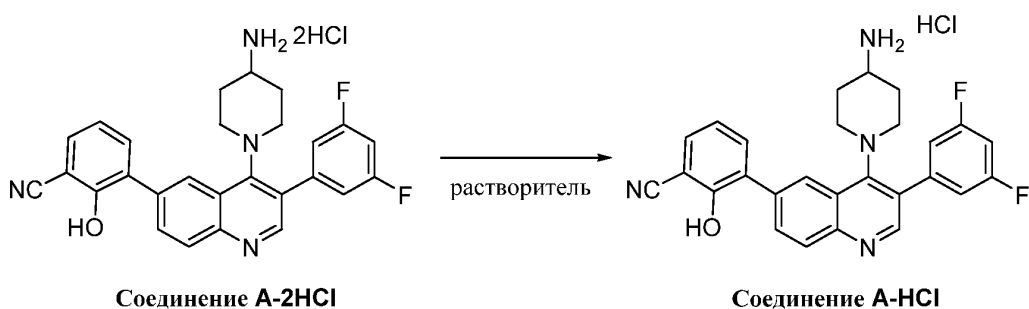
Суспензию соединения А-2НCl (118 г) в Д.И.-воде (2,4 л, 20 об.) перемешивали при 40-45°C. Водный аммиак (25%, 35,4 мл, 0,3 мл/г) медленно добавляли к горячей суспензии для доведения значения pH~5-6 и перемешивали в течение 1 ч. Д.И.-воду (590 мл, 5 об.) добавляли при той же температуре в течение 2 ч и суспензию оставляли охлаждаться до 25°C, затем дополнительно охлаждали до 5-10°C с применением льда и воды. Свободные твердые вещества затем фильтровали и промывали Д.И.-водой (3×500 мл). Влажный кек сушили в вакуумной печи при 55°C в течение 18 ч с получением постоянной массы 101 г (92%) соединения А-НCl в виде бледно-желтого порошка, который был на 100% чистым (HPLC-AUC) без определяемого остаточного палладия. При титровании хлорида наблюдали 8,1 мас.% хлорида.

Пример 16. Альтернативное получение соединения А-НCl из соединения А-2НCl.



Суспензию соединения А-2НCl (2,1 г) в 1:1 IPA:воде (10 мл, 5 об.) перемешивали при 45°C. Медленно добавляли концентрированный гидроксид аммония (28-30%, 0,8 эквив.) и горячую суспензию перемешивали в течение 1 ч. Д.И.-воду (20 мл, 10 об.) добавляли при той же температуре в течение 2 ч и суспензию охлаждали до 10°C в течение 2 ч. Полученную жидкую взвесь затем фильтровали и промывали 15:85 IPA:водой (2×3 об.). Влажный кек сушили под вакуумом при 45°C в течение 18 ч с получением постоянной массы 1,42 г (78%) соединения А-НCl в виде бледно-желтого порошка. При титровании хлорида наблюдали 8,0 мас.% хлорида.

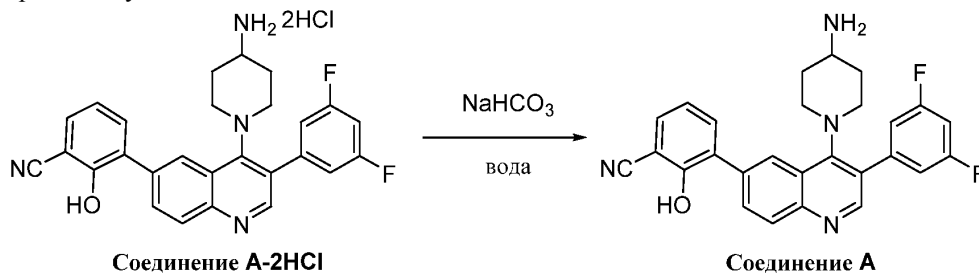
Пример 17. Альтернативное получение соединения А-НCl из соединения А-2НCl без применения основания.



Около 80 мг соединения А-2НCl соль растворяли в различных растворителях (см. табл. ниже). Реакционные смеси нагревали до 50°C в течение 30 мин, охлаждали в течение 2 ч до к.т., удерживали при к.т. в течение 1 ч, затем твердые вещества фильтровали и сушили под вакуумом при 50°C. Растворитель выпаривали с получением соединения А-НCl и полученный XRPD образец исследовали. Каждая система растворителей, за исключением 9:1 метилацетат:вода, приводила к XRPD образцу как на фиг. 1.

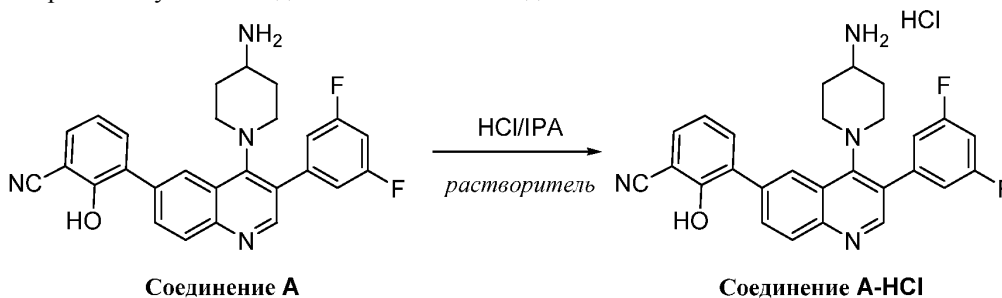
ди-НСI соль, мг	Растворитель(и)	Об.	XRPD образец
79,3	IPA:вода (8:2)	10	Фигура 1
76,7	IPA:вода (7:3)	10	Фигура 1
78,3	метилацетат:вода (9:1)	10	Ди-НСI
79,4	метилацетат:вода (8:2)	10	Фигура 1
78,7	вода	6	Фигура 1
79,5	вода	10	Фигура 1
92,7	вода + 0,5 эквив. NaHCO ₃	10	Фигура 1

Пример 18. Получение соединения А из соединения А-2НСI.



Около 1,2 г соединения А-2НСI переводили во взвесь в 15 объемах нас. бикарбонат натрия в течение 30 мин. Твердое вещество фильтровали и сушили при 40-45°C под вакуумом с получением 730 мг (77%) соединения А в виде свободного основания.

Пример 19. Получение соединения А-НСI из соединения А.



Около 17 мг соединения А, свободного основания растворяли в различных растворителях (500 мкл каждого, см. таблице ниже) с последующим добавлением 1,0 эквив. 3 М HCl/IPA раствора. Твердые вещества фильтровали с получением соединения А-НСI и полученный XRPD образец исследовали. Каждый растворитель, за исключением МТВЕ, приводил к XRPD образцу на как фиг. 1.

Свободное основание, мг	НСI/IPA, эквив.	Растворитель	XRPD образец
18,5	1	MeOAc	Фигура 1
17,9	1	Ацетонитрил	Фигура 1
17,9	1	THF	Фигура 1
16,1	1	EtOH:вода (9:1)	Фигура 1
17,1	1	Ацетон:вода (9:1)	Фигура 1
17,2	1	МТВЕ	Аморфн.

Пример 20. Порошковая рентгеновская дифракция (XRPD) Порошковую рентгеновскую дифракцию проводили с применением Rigaku MiniFlex 600. Образцы получали на Si пластинах с возвратом на нуль. Типичный скан составляет от 29 до 30° с размером шага 0,05° в течение пяти минут с 40 кВ и 15 мА. Типичные параметры XRPD изложены ниже.

Параметры для режима отражения

Длина волны рентгеновского излучения	Cu K α 1, 1,540598 Å,
Установка рентгеновской трубки	40 кВ, 15 мА
Условия для щели	Система щели фиксированного + переменного размера
Режим сканирования	Непрерывно
Диапазон углов сканирования (°2 θ)	4 - 30
Размер шага (°2 θ)	0,05
Скорость сканирования (°/мин)	5

Характеристика кристаллического соединения А-НCl.

Образец порошковой рентгеновской дифракции для соединения А-НCl изображен на фиг. 1. Этот XRPD образец показывал кристаллическую форму соединения А-НCl. Пики включают в себя пики, изложенные в следующей таблице.

Угол 2-Тета (°)	Отн. интенсивность (%)
4,5	50
9,1	50
10,2	100
16,3	52
18,4	57
19,1	55
20,7	42
23,3	43
23,4	42
23,6	47
27,1	40
28,0	34

Характеристика кристаллического соединения А-2НCl.

Образец порошковой рентгеновской дифракции для соединения А-2НCl показан на фиг. 4. Этот XRPD образец показывал кристаллическую форму соединения А-2НCl. Пики включают в себя пики, изложенные в следующей таблице.

Угол 2-Тета (°)	Отн. интенсивность (%)
5,4	33
7,3	100

Характеристика образца А кристаллического соединения А.

Образец порошковой рентгеновской дифракции для образца А соединения А показан на фиг. 7(a). Этот XRPD образец показывал кристаллическую форму соединения А. Пики включают в себя пики, изложенные в следующей таблице.

Угол 2-Тета (°)	Относительная интенсивность пиков, %
9,2	100
12,3	35
14,4	31
24,0	29

Характеристика образца В кристаллического соединения А.

Образец порошковой рентгеновской дифракции для образца В соединения А показан на фиг. 7(b). Этот XRPD образец показывал кристаллическую форму соединения А. Пики включают в себя пики, из-

ложенные в следующей таблице.

Угол 2-Тета (°)	Относительная интенсивность пиков, %
5,9	34
13,9	22
14,2	20
17,5	100
24,6	30

Характеристика образца С кристаллического соединения А.

Образец порошковой рентгеновской дифракции для образца С соединения А показан на фиг. 7(с). Этот XRPD образец показывал кристаллическую форму соединения А. Пики включают в себя пики, расположенные в следующей таблице.

Угол 2-Тета (°)	Относительная интенсивность пиков, %
7,2	41
8,3	100
10,9	26
12,0	77

Пример 21. Растворимость в воде, FaSSGF и FaSSIF.

Солевые формы переводили во взвесь в воде, искусственном желудочном соке натошак (FaSSGF) и искусственном кишечном соке натошак (FaSSIF) при 37°C в течение 2 суток. Часть взвеси фильтровали с применением 0,4 мкМ шприцевого фильтра для восстановления супернатанта для измерения растворимости, а остаток фильтровали для восстановления оставшегося твердого вещества для анализа XRPD.

Калибровочная кривая была построена для измерения концентрации при помощи FLPLC. Соединение А добавляли в мерную колбу объемом 100 мл, а затем заполняли до объема этанолом со степенью чистоты для FLPLC. В табл. 3 показаны калибровочная концентрация и соответствующая AUC. Использовали способ 30-минутного градиента с растворителем А в виде воды с 0,1% TFA и растворителем В в виде метанола:ацетонитрила (1:1).

Таблица 3

Концентрация, мг/мл	AUC (при 261 нМ)
0,12	1096,75
0,087	787,02
0,034	427,95
0,0063	55,46
0,00013	1,99

Корреляцию калибровки использовали для измерения растворимости солевых форм. Из прозрачного насыщенного раствора 0,1 мл жидкости переносили в сосуд объемом 10 мл, а затем заполняли объем метанолом. Раствор затем сразу вводили в HPLC.

Результаты изучений растворимости представлены в табл. 4.

Таблица 4

Соединение	Вода, мг/мл	FaSSGF, мг/мл	FaSSIF, мг/мл
Соединение А (свободное основание)	0,005	2,43	0,013
Соединение А-HCl	0,83	2,12	0,01
Соединение А-2HCl	5,63	3,69	0,011

Растворимость является четкой функцией значения pH. Также было обнаружено, что соединения оставались в виде HCl соли в FaSSGF, что стимулирует желудочный сок.

Пример 22. Динамическая сорбция паров (DVS).

Динамическую сорбцию паров (DVS) проводили с применением внутренней DVS 1. Образец загружали в чашу для образца и снимали из микровесов. Типичная масса образца для DVS исследования составляет 25 мг. Газообразный азот барботировали через дистиллированную воду, обеспечивая требуемую относительную влажность.

Типичное измерение включает в себя стадии, на которых:

- 1) уравнивали при 50% RH;
- 2) 50% до 2%. (50%, 40%, 30%, 20%, 10% и 2%)
 - а) минимум удерживания 5 мин и максимум 60 мин при каждой влажности; критерий прохождения менее чем 0,002% изменения;
- 3) 2% до 95% (2%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%);
 - а) минимум удерживания 5 мин и максимум 60 мин при каждой влажности; критерий прохождения менее чем 0,002% изменения;
- 4) 95% до 2% (95%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 10%, 2%);
 - а) минимум удерживания 5 мин и максимум 60 мин при каждой влажности; критерий прохождения менее чем 0,002% изменения;
- 5) 2% до 50% (2%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%);
 - а) минимум удерживания 5 мин и максимум 60 мин при каждой влажности; критерий прохождения менее чем 0,002% изменения.

Как отмечено ниже, соединение A-HCl впитывает намного меньше влаги, чем соединение A-2HCl.

Соединение A-HCl.

При исследовании моно-HCl соли соединения A (соединение A-HCl) наблюдали реверсируемое поглощение воды (~4,5% мас./мас.) от 2 до 95% RH; и реверсируемое поглощение воды (~2,3% мас./мас.) от 15 до 75% RH. XRPD была неизменной после анализа DVS (фиг. 9).

Соединение A-2HCl.

При исследовании ди-HCl соли соединения A (соединения A-2HCl) наблюдали реверсируемое поглощение воды (~18% мас./мас.) от 2 до 95% RH; и реверсируемое поглощение воды (~9% мас./мас.) от 15 до 75% RH. XRPD была неизменной после анализа DVS (фиг. 10).

Пример 23. Термические изучения соединения A-HCl.

Дифференциальную сканирующую калориметрию (DSC) проводили с применением Mettler Toledo DSC3+. Использовали алюминиевый тигель с зажатым закрепленным колпачком. Скорости нагревания обычно составляли 10°C/мин от 30 до 250°C.

Термогравиметрический анализ (TGA) проводили с применением Mettler Toledo TGA/DSC3+. Использовали алюминиевый тигель с зажатым закрепленным колпачком. Скорости нагревания обычно составляли 10°C/мин от 30 до 250°C.

Газом для защиты и продувки является азот (20 - 30 мл/мин и 50 - 100 мл/мин). Типичные параметры для DSC/TGA изложены ниже.

Параметры.

Способ	Линейное измерение
Размер образца	5-10 мг
Скорость нагревания	10,0°C/мин
Температурный диапазон	от 30 до 250°C

Соединение A-HCl.

Как показано на фиг. 2(a) и фиг. 2(b) соединение A-HCl проявляет множество пиков на своей термограмме. Эти пики оценивали с применением термического анализа и XRPD методик. Соединение A-HCl нагревали до различных температур с применением TGA/DSC с последующим охлаждением до комнатной температуры и анализа с применением XRPD. Твердое вещество анализировали титрованием по методу Карла-Фишера и было показано 5,9% воды в образце.

Выполняли следующие температурные обработки:

- образец 1: нагревали соль до 100°C и охлаждали до к.т. с последующей XRPD;
- образец 2: нагревали соль до 150°C и охлаждали до к.т. с последующей XRPD;
- образец 3: нагревали соль до 200°C и охлаждали до к.т. с последующей XRPD;
- образец 4: нагревали соль до 250°C и охлаждали до к.т. с последующей XRPD;
- образец 5: нагревали соль до 295°C и охлаждали до к.т. с последующей XRPD.

Наблюдали, что твердое вещество находится в твердой форме до 200°C и плавится при 220°C, в этой точке соединение теряет свою химическую и кристаллическую целостность. Таким образом, пики выше 220°C не являются релевантными.

Поскольку твердое вещество содержит около 5,9% воды, начальный эндотермический пик обусловлен потерей воды.

DSC термограмма для соединения A-2HCl показана на фиг. 5(a).

TGA термограмма для соединения A-2HCl показана на фиг. 5(b).

DSC термограмма для образца C соединения A, свободное основание, показана на фиг. 8(a).

TGA термограмма для образца C соединения A, свободное основание, показана на фиг. 8(b).

Пример 24. Инфракрасная (IR) спектроскопия.

200 мг свежесушенного бромида калия взвешивали и переносили в ступку и измельчали в мел-

кий порошок. К нему добавляли 2,0 мг исследуемого соединения и твердые вещества тщательно смешивали. Небольшое количество порошка превращали в тонкую полупрозрачную пеллету. Shimadzu IR Prestige 21 использовали для образования IR спектров исследуемых соединений с 60 сканами от 4000 см^{-1} до 400 см^{-1} . Воздух использовали в качестве эталона.

Характеристика кристаллической формы соединения A-HCl IR спектр для соединения A-HCl показан на фиг. 3.

Характеристические пики включают в себя пики при: 2223 см^{-1} , 1620 см^{-1} , 1595 см^{-1} , 1457 см^{-1} , 1238 см^{-1} , 1220 см^{-1} и 1117 см^{-1} .

Характеристика кристаллической формы соединения A-2HCl IR спектр для соединения A-2HCl показан на фиг. 6.

Характеристические пики включают в себя пики при: 2227 см^{-1} , 1620 см^{-1} , 1594 см^{-1} , 1456 см^{-1} , 1439 см^{-1} , 1321 см^{-1} и 1122 см^{-1} .

Пример 25. Способы высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC).

Способ А.

Hitachi HPLC, оборудованный детектором DAD, использовали для исследований растворимости и чистоты. Используемой колонкой HPLC была C18 5 мк 100А, 4,6 мм×250 мм. Хроматографические условия представлены в следующих таблицах.

Подвижная фаза (А)	0,1% TFA в 1 л Milli Q воде
Подвижная фаза (В)	Ацетонитрил
Температура образца	25°C
Скорость потока	0,8 мл/мин
Длина волны детектора	232 нм
Объем вводимой пробы	5 мкл
Время хроматографирования	25 мин
Задержка впрыска	5 мин

Стадия	Время (мин)	Подвижная фаза А (%)	Подвижная фаза В (%)
1	0,1	98	2
2	16	2	98
3	19	2	98
4	22	98	2
5	25	98	2

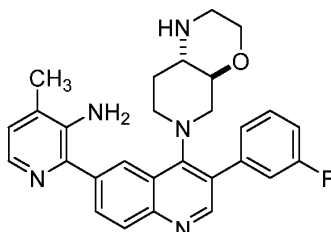
Способ В.

Waters Alliance HPLC (или эквивалент), оборудованный детектором DAD, использовали для исследований чистоты. Используемой колонкой HPLC была C18 5 мк 110А, 4,6 мм×250 мм. Хроматографические условия представлены в следующих таблицах.

Подвижная фаза (А)	0,1% ОРА в 1 л Milli Q воды
Подвижная фаза (В)	Ацетонитрил
Температура образца	25°C
Скорость потока	1,2 мл/мин
Длина волны детектора	232 нм/212 нм
Объем вводимой пробы	5 мкл
Время хроматографирования	25 мин
Задержка впрыска	5 мин

Стадия	Время (мин)	Подвижная фаза А (%)	Подвижная фаза В (%)
1	0,1	98	2
2	0,5	98	2
3	7	2	98
4	17	2	98
5	21	98	2
6	25	98	2

Пример 26. 2-{4-[(4aS,8aS)-Октагидро-1Н-пиридо[3,4-*b*][1,4]оксазин-6-ил]-3-(3-фторфенил)хинолин-6-ил}-4-метилпиридин-3-амин (1-8).



Стадия 1-1. Получение бензил(4aS,8aS)-6-[3-хлор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хинолин-4-ил]-октагидро-1Н-пиридо[3,4-*b*][1,4]оксазин-1-карбоксилата: К раствору диоксана (3,0 мл) бензил(4aS,8aS)-6-(6-бром-3-хлорхинолин-4-ил)-октагидро-1Н-пиридо[3,4-*b*][1,4]оксазин-1-карбоксилата (1,0 эквив., 0,29 ммоль, 150 мг) добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (2,0 эквив., 0,58 ммоль, 147 мг), KOAc (3,0 эквив., 0,87 ммоль, 85 мг) и Pd(dppf)Cl₂ (0,06 эквив., 0,02 ммоль, 12 мг) в атмосфере N₂. Полученную смесь нагревали при 90°C в течение 1 ч, а затем температуру снижали до температуры окружающей среды. Реакционный раствор концентрировали под вакуумом с получением 170 мг неочищенного продукта. Это вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 1-2. Получение бензил(4aS,8aS)-6-[6-(3-амино-4-метилпиридин-2-ил)-3-хлорхинолин-4-ил]-октагидро-1Н-пиридо[3,4-*b*][1,4]оксазин-1-карбоксилата: К раствору диоксана (4,0 мл) неочищенного бензил(4aS,8aS)-6-[3-хлор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хинолин-4-ил]-октагидро-1Н-пиридо[3,4-*b*][1,4]оксазин-1-карбоксилата (1,0 эквив., 0,29 ммоль, 170 мг) добавляли 2-бром-4-метилпиридин-3-амин (1,0 эквив., 0,29 ммоль, 56 мг), Pd(Amphos)Cl₂ (0,10 эквив., 0,029 ммоль, 21 мг), K₂CO₃ (3,0 эквив., 0,90 ммоль, 125 мг) и воду (0,4 мл) в атмосфере N₂. Полученную смесь нагревали при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием этилацетатом/петролевым эфиром (3:1) с получением 70 мг требуемого продукта в виде желтого масла. MS (M+H)⁺=544,2.

Стадия 1-3. Получение бензил(4aS,8aS)-6-[6-(3-амино-4-метилпиридин-2-ил)-3-(3-фторфенил)хинолин-4-ил]-октагидро-1Н-пиридо[3,4-*b*][1,4]оксазин-1-карбоксилата: К раствору толуола (3,0 мл) бензил(4aS,8aS)-6-[6-(3-амино-4-метилпиридин-2-ил)-3-хлорхинолин-4-ил]-октагидро-1Н-пиридо[3,4-*b*][1,4]оксазин-1-карбоксилата (1,0 эквив., 0,13 ммоль, 70 мг) добавляли (3-фторфенил)бороновую кислоту (2,0 эквив., 0,26 ммоль, 36 мг), Pd(Amphos)Cl₂ (0,10 эквив., 0,013 ммоль, 9 мг), K₂CO₃ (3,0 эквив., 0,38 ммоль, 53 мг) и воду (0,3 мл) в атмосфере N₂. Полученную смесь нагревали при 110°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием этилацетатом/петролевым эфиром (1:1) с получением 50 мг требуемого продукта в виде желтого масла. MS (M+H)⁺=604,3.

Стадия 1-4. Получение 2-{4-[(4aS,8aS)-октагидро-1Н-пиридо[3,4-*b*][1,4]оксазин-6-ил]-3-(3-фторфенил)хинолин-6-ил}-4-метилпиридин-3-амин: Бензил(4aS,8aS)-6-[6-(3-амино-4-метилпиридин-2-ил)-3-(3-фторфенил)хинолин-4-ил]-октагидро-1Н-пиридо[3,4-*b*][1,4]оксазин-1-карбоксилат (1,0 эквив., 0,08 ммоль, 50 мг) объединяли с трифторуксусной кислотой (2,0 мл) и полученную смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч. Реакционный раствор охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали методом преп.-HPLC при следующих условиях (преп.-HPLC-007): колонка, SunFire Prep C18 OBD колонка, 19×150 мм, 5 мкм, 10 нм; подвижная фаза, вода (0,1% TFA) и ACN (2,0% ACN до 20,0% за 6 мин, выдерживание при 95% в течение 1 мин, опускали до 2,0% за 1 мин, выдерживание при 2,0% в течение 1 мин); детектор, UV 220 нм. Это приводило к 11,4 мг (27%) соли муравьиной кислоты 2-{4-[(4aS,8aS)-октагидро-1Н-пиридо[3,4-*b*][1,4]оксазин-6-ил]-3-(3-фторфенил)хинолин-6-ил}-4-метилпиридин-3-амин в виде желтого твердого вещества. MS (M+H)⁺=470,2.

Следующие соединения получали подобно примеру 25 с соответствующим замещением реагентов и

субстратов на разных стадиях и дополнительными модификациями функциональной группы хорошо известной химией с соответствующими реагентами, как необходимо. Различные соли, такие как HCl или муравьиная кислота, могут быть получены традиционными способами.

№ соединения	MS (M+H) ⁺
1-1	517,2
1-2	527,3
1-3	547,1
1-4	495,2
1-5	515,2
1-6	517,2
1-7	481,2
1-9	471,2
1-10	471,2

Пример A-1. Парентеральная фармацевтическая композиция.

Для получения парентеральной фармацевтической композиции, подходящей для введения при помощи инъекции (подкожной, внутривенной), 1-100 мг растворимой в воде соли раскрытого в настоящем изобретении соединения или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата растворяли в стерильной воде, а затем смешивали с 10 мл 0,9% стерильного солевого раствора. Подходящий буфер необязательно добавляли, а также необязательную кислоту или основания для регулирования значения pH. Смесь включали в единичную лекарственную форму, подходящую для введения путем инъекции.

Пример A-2. Пероральный раствор.

Для получения фармацевтической композиции для пероральной доставки достаточное количество раскрытого в настоящем изобретении соединения или его фармацевтически приемлемой соли добавляли к воде (с необязательным(и) солюбилизатором(ами), необязательным(и) буфером(ами) и маскирующими вкус вспомогательными веществами) с получением 20 мг/мл раствора.

Пример A-3. Пероральная таблетка.

Таблетку получали смешиванием 20-50% по массе раскрытого в настоящем изобретении соединения или его фармацевтически приемлемой соли, 20-50% по массе микрокристаллической целлюлозы, 1-10% по массе низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы и 1-10% по массе стеарата магния или других подходящих вспомогательных веществ. Таблетки получали прямым прессованием. Общая масса прессованных таблеток поддерживалась при 100-500 мг.

Пример A-4. Пероральная капсула.

Для получения фармацевтической композиции для пероральной доставки 10-500 мг раскрытого в настоящем изобретении соединения или его фармацевтически приемлемой соли смешивали с крахмалом или другими подходящими порошкообразными смесями. Смесь включали в единицу дозирования для пероральной доставки, такую как твердая желатиновая капсула, которая подходит для перорального введения.

Согласно другому варианту осуществления 10-500 мг раскрытого в настоящем изобретении соединения или его фармацевтически приемлемой соли помещали в капсулу 4 размера или капсулу 1 размера (гипромеллоза или твердый желатин) и капсулу закрывали.

Пример A-5. Гелевая композиция для местного нанесения.

Для получения фармацевтической гелевой композиции для местного нанесения раскрытое в настоящем изобретении соединение или его фармацевтически приемлемую соль смешивали с гидроксипропилцеллюлозой, пропиленгликолем, изопропилмирикатом и очищали спиртом USP. Полученную гелевую смесь затем включали в контейнеры, такие как тубики, которые подходят для местного нанесения.

Пример B-1. Анализы SS2R.

Функциональный анализ в отношении агонистов SS2R2.

Общий обзор: все пять подтипов SS2R представляют собой рецепторы, сопряженные с G-белком (GPCR), которые приводят к снижению внутриклеточной циклической AMP (сAMP) при активации агонистом. Таким образом, измерение внутриклеточных уровней сAMP можно использовать для определения того, являются ли соединения по настоящему изобретению агонистами подтипов SS2R (John Kelly, Troy Stevens, W. Joseph Thompson, and Roland Seifert, Current Protocols in Pharmacology, 2005, 2,2,1-2,2). Анализ внутриклеточной сAMP в связи с SS2R2 описано ниже. Анализы SS2R 1, 3, 4 и 5 человека соответствуют тому же самому протоколу, что и SS2R2.

Протокол анализа сAMP.

За четыре дня до анализа 5000 клеток яичников китайских хомячков (CHO-K1, ATCC №CCL-61),

стабильно экспрессирующих SSTR2 человека, помещали в каждую лунку 96-луночного планшета, обработанного для культивирования тканей в среде для выращивания Хэма F12 (ThermoFisher №10-080-СМ) с добавлением 10% донорской бычьей сыворотки (Gemini Bio-Products №100-506), 100 ЕД./мл пенициллина; 100 мкг/мл стрептомицина; 2 мМ L-глутамин (Gemini Bio-Products №400-110) и 0,2 мг/мл гидромицина В (GoldBio №31282-04-9). Клетки культивировали при 37°C, 5% CO₂ и 95% влажности. В день анализа среду аспирировали и клетки обрабатывали 50 мкл 1,6 мМ NKH477 (Sigma №N3290) совместно с различными разбавлениями соединений по настоящему изобретению в буфере для анализа [1х сбалансированный солевой раствор Хенкса (ThermoFisher №SH3058802), 0,5 мМ HEPES pH 7,4, 0,1% альбумина бычьей сыворотки, 0,2 мМ 3-изобутил-1-метиксантин (IBMX, VWR №200002-790)]. Клетки инкубировали в течение 20 мин при 37°C (конечная концентрация соединений по настоящему изобретению в типичном случае составляет 0-10000 нМ). Клетки обрабатывали 50 мкл буфера для лизиса (набор FTRTF для определения cAMP, Cisbio). Лизат переносили в 384-луночные планшеты, добавляли набор для детекции cAMP и визуализирующие антитела и инкубировали в течение 1-24 ч при комнатной температуре. Флуоресцентный сигнал с временным разрешением считывали с помощью многопланшетного ридера Tecan M1000Pro. Концентрации внутриклеточного cAMP рассчитывали на основании регрессии с помощью стандартной кривой и откладывали на графике в зависимости от концентрации соединений по настоящему изобретению и EC₅₀ соединений рассчитывали с помощью стандартных способов. Все манипуляции с данными выполняли в GraphPad Prism v6.

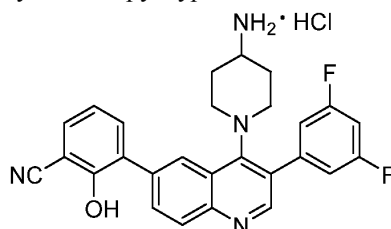
Иллюстративную биологическую активность соединений демонстрировали в следующей таблице путем оценки ингибирования активностей cAMP посредством SST2R человека, при этом А означает <10 нМ; В означает ≥10 нМ и <100 нМ; С означает ≥100 нМ и <1000 нМ; D означает ≥1000 нМ.

№ соединения	EC ₅₀
Соединение А	А
1-1	А
1-2	А
1-3	А
1-4	А
1-5	А
1-6	А
1-7	А
1-8	А
1-9	А
1-10	А

Примеры и варианты осуществления, описываемые в настоящем документе, служат исключительно в иллюстративных целях, и различные модификации или изменения, предложенные специалистами в данной области, охватываются сущностью и областью настоящего изобретения и объемом прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. 3-[4-(4-Аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорид, или его гидрат, следующей структуры:



2. Кристаллический 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорид или его гидрат.

3. Кристаллический 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорид или его гидрат по п.2, характеризующийся порошковой дифракционной рентгенограммой (XRPD) с пиками при 4,5° 2-Тета, 9,1° 2-Тета, 10,2° 2-Тета, 16,3° 2-Тета, 18,4° 2-Тета и 19,1° 2-Тета; порошковой дифракционной рентгенограммой (XRPD), которая показана на фиг. 1;

термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) с эндотермой, начинающейся при около 207°C, и пиком при около 220°C;

термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), которая показана на фиг. 2(а);
инфракрасным спектром (IR) с пиками при 2223 см⁻¹, 1620 см⁻¹, 1595 см⁻¹, 1457 см⁻¹, 1238 см⁻¹, 1220 см⁻¹ и 1117 см⁻¹;

инфракрасным спектром (IR), как показано на фиг. 3;

неизменной XRPD при нагревании до около 200°C, при воздействии более чем 90% относительной влажности в течение около 24 ч или при воздействии около 75% относительной влажности (RH) и 40°C в течение одной недели, или их комбинациями; или

их комбинациями.

4. Кристаллический 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорид или его гидрат по п.2, характеризующийся порошковой дифракционной рентгенограммой (XRPD) с пиками при 4,5° 2-Тета, 9,1° 2-Тета, 10,2° 2-Тета, 16,3° 2-Тета, 18,4° 2-Тета и 19,1° 2-Тета.

5. Кристаллический 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорид или его гидрат по п.2, характеризующийся порошковой дифракционной рентгенограммой (XRPD), которая показана на фиг. 1.

6. Кристаллический 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорид или его гидрат по любому из пп.2-5, характеризующийся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) с эндотермой, начинающейся при около 207°C, и пиком при около 220°C.

7. Кристаллический 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорид или его гидрат по любому из пп.2-5, характеризующийся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), которая показана на фиг. 2(а).

8. Кристаллический 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорид или его гидрат по любому из пп.2-7, характеризующийся неизменной XRPD при нагревании до около 200°C.

9. Кристаллический 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорид или его гидрат по любому из пп.2-8, характеризующийся неизменной XRPD при воздействии более чем 90% относительной влажности в течение 24 ч и при воздействии около 75% относительной влажности (RH) и 40°C в течение одной недели.

10. Кристаллический 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорид или его гидрат по любому из пп.2-9, характеризующийся инфракрасным спектром (IR) с характеристическими пиками при 2223 см⁻¹, 1620 см⁻¹, 1595 см⁻¹, 1457 см⁻¹, 1238 см⁻¹, 1220 см⁻¹ и 1117 см⁻¹.

11. Кристаллический 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорид или его гидрат по любому из пп.2-9, характеризующийся инфракрасным спектром (IR), как показано на фиг. 3.

12. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллический 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорид или его гидрат по любому из пп.2-11 и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

13. Фармацевтическая композиция по п.12, где кристаллический 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорид или его гидрат представляет собой кристаллический 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорид или его гидрат по п.3.

14. Фармацевтическая композиция по п.12 или 13, где фармацевтическая композиция находится в форме твердой фармацевтической композиции.

15. Фармацевтическая композиция по любому из пп.12-14, где фармацевтическая композиция находится в форме таблетки, пилюли или капсулы.

16. Способ получения кристаллического 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорида или его гидрата, причем способ включает стадии, на которых

(i) переводят во взвесь 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила дигидрохлорид в 5 объемах смеси изопропанола:воды (1:1);

(ii) нагревают взвесь (i) до около 45°C;

(iii) добавляют от около 0,5 до около 1,2 эквивалента раствора гидроксида аммония, раствора бикарбоната натрия или раствора гидроксида натрия в нагретую взвесь стадии (ii) с получением значения pH около 4,0-6,0;

(iv) добавляют воду в течение около 2 ч к смеси стадии (iii); и

(v) фильтруют суспензию стадии (iv) с получением 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорида или его гидрата.

17. Способ по п.16, отличающийся тем, что раствор гидроксида аммония используют в (iii).

18. Способ получения кристаллического 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорида или его гидрата, причем способ включает стадии, на которых

(i) добавляют подходящий растворитель к 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрилу;

(ii) добавляют около 1 эквивалента соляной кислоты к смеси растворителя и 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила (i); и

(iii) фильтруют твердые вещества, полученные на стадии (ii), с получением 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорида или его гидрата.

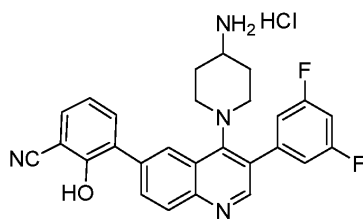
19. Способ по п.18, отличающийся тем, что подходящий растворитель в (i) представляет собой метанол, этанол, изопропиловый спирт, ацетон, метилацетат, этилацетат, тетрагидрофуран, тетрагидропиран, воду или их комбинации.

20. Способ получения кристаллического 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорида или его гидрата, причем способ включает стадии, на которых

(i) перемешивают 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила дигидрохлорид в от около 20 объемов до около 50 объемов воды; и

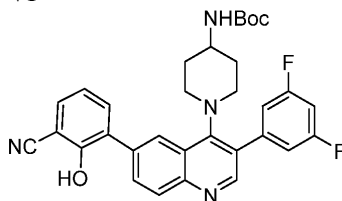
(ii) фильтруют твердые вещества стадии (i) с получением 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорида или его гидрата.

21. Способ получения 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорида



который включает стадии, на которых

(1) обрабатывают соединение A-VI



Соединение A-VI

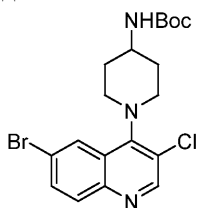
соляной кислотой в подходящем растворителе с получением 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила дигидрохлорида; и

(2) обрабатывают 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила дигидрохлорид водным аммиаком с получением 3-[4-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)-хинолин-6-ил]-2-гидроксibenзонитрила моногидрохлорида.

22. Способ по п.21, отличающийся тем, что подходящим растворителем является изопропиловый спирт, этилацетат или изопропилацетат.

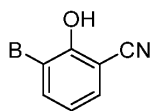
23. Способ по п.21 или 22, отличающийся тем, что соединение A-VI получают путем

(1) осуществления взаимодействия соединения A-IV



Соединение A-IV

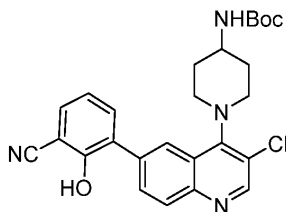
с соединением 1



Соединение 1

где В в соединении 1 представляет собой бороновую кислоту, сложный эфир бороновой кислоты или трифторборат;

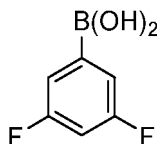
в присутствии катализатора присоединения, подходящего основания и в подходящем растворителе с получением соединения А-V



Соединение А-V

и

(2) осуществления взаимодействия соединения А-V с 3,5-дифторфенилбороновой кислотой



в присутствии катализатора присоединения, подходящего основания и в подходящем растворителе с получением соединения А-VI.

24. Способ по п.23, отличающийся тем, что

В в соединении 1 представляет собой бороновую кислоту или трифторборат;

катализатор присоединения стадии (1) представляет собой палладиевый катализатор;

подходящее основание стадии (1) представляет собой триэтиламин, диизопропилэтиламин, 1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин, трибутиламин, бикарбонат натрия, Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , NaOAc , KOAc , $\text{Ba}(\text{OH})_2$, Na_3PO_4 или K_3PO_4 ;

подходящий растворитель стадии (1) представляет собой ацетонитрил, диметилформамид, этанол, тетрагидрофуран, изопропиловый спирт, 1,4-диоксан, воду или их комбинации;

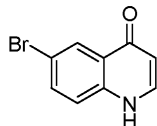
катализатор присоединения стадии (2) представляет собой палладиевый катализатор;

подходящее основание стадии (2) представляет собой триэтиламин, диизопропилэтиламин, 1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин, трибутиламин, бикарбонат натрия, Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , NaOAc , KOAc , $\text{Ba}(\text{OH})_2$, Na_3PO_4 или K_3PO_4 ; и

подходящий растворитель стадии (2) представляет собой ацетонитрил, диметилформамид, этанол, тетрагидрофуран, изопропиловый спирт, 1,4-диоксан, воду или их комбинации.

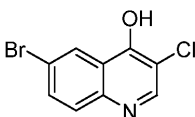
25. Способ по п.23 или 24, отличающийся тем, что соединение А-IV получают путем

(1) хлорирования соединения А-I



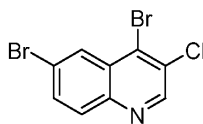
Соединение А-I

подходящим хлорирующим агентом в подходящем растворителе с получением соединения А-II



Соединение А-II;

(2) бромирования соединения А-II подходящим бромлирующим агентом в подходящем растворителе с получением соединения А-III

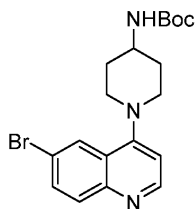


Соединение А-III;

и

(3) подвергания 4-(N-Вос амино)пиперидина реакции сочетания с соединением А-III в присутствии подходящего основания и в подходящем растворителе с получением соединения А-IV; или

(i) подвергания 4-(N-Вос амино)пиперидина реакции сочетания с 6-бром-4-хлор-хинолином в присутствии подходящего основания и в подходящем растворителе с получением соединения 4;



Соединение 4;

и

(ii) хлорирования соединения 4 подходящим хлорирующим агентом в подходящем растворителе с получением соединения А-IV.

26. Способ по п.25, отличающийся тем, что

хлорирующий агент стадии (1) представляет собой N-хлорсукцинимид, трихлоризоциануровую кислоту, сульфурилхлорид, хлор, гипохлорит натрия, гипохлорит кальция, гипохлористую кислоту или 2,3,4,5,6,6-гексахлор-2,4-циклогексадиен-1-он;

подходящий растворитель стадии (1) представляет собой уксусную кислоту, воду, этанол, метанол, толуол, дихлорметан, тетрагидрофуран, диоксан или N,N-диметилформамид;

бромирующий агент стадии (2) представляет собой трибромид фосфора, оксибромид фосфора, бромистоводородную кислоту, бром или дибромтрифенилфосфоран;

подходящий растворитель стадии (2) представляет собой ацетонитрил, воду, этанол, изопропанол, дихлорметан, толуол, N,N-диметилформамид, уксусную кислоту или ацетон;

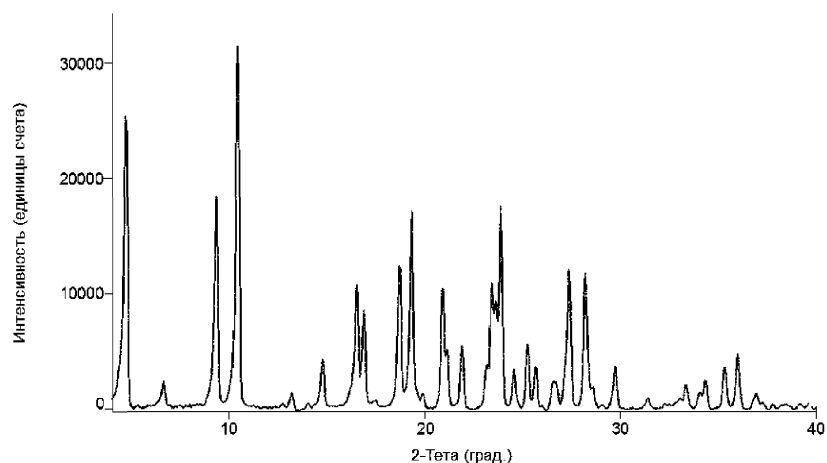
подходящее основание стадии (3) представляет собой триэтиламин, диизопропилэтиламин, 1,8-диазабициклоундец-7-ен, 1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин, трибутиламин, бикарбонат натрия, Na_2CO_3 , K_2CO_3 или Cs_2CO_3 ; и

подходящий растворитель стадии (3) представляет собой N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, диметилсульфоксид, дихлорметан, хлороформ, тетрахлорид углерода, диоксан, тетрагидрофуран, толуол, ацетонитрил, этанол или изопропанол.

27. Способ по п.25, отличающийся тем, что

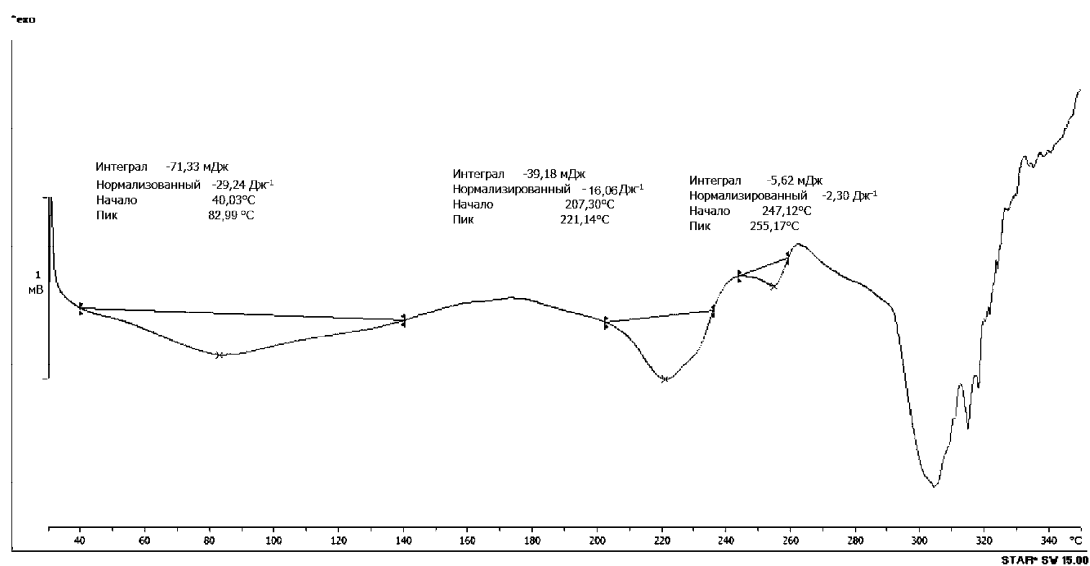
хлорирующий агент стадии (ii) представляет собой N-хлорсукцинимид, трихлоризоциануровую кислоту, сульфурилхлорид, хлор, гипохлорит натрия, гипохлорит кальция, гипохлористую кислоту или 2,3,4,5,6,6-гексахлор-2,4-циклогексадиен-1-он; и

подходящий растворитель стадии (ii) представляет собой уксусную кислоту, воду, этанол, метанол, толуол, дихлорметан, тетрагидрофуран, диоксан или N,N-диметилформамид.



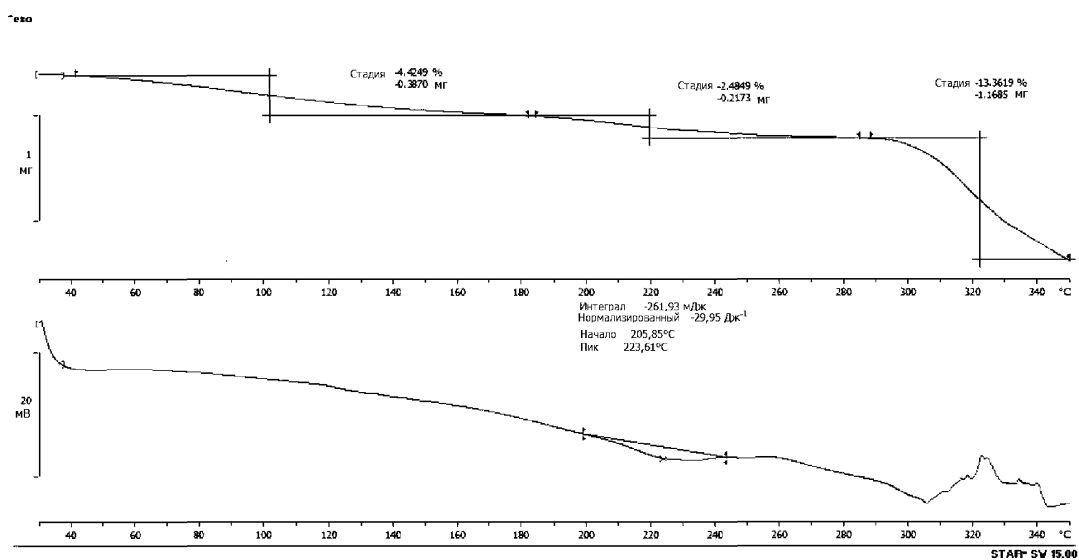
Порошковая дифракционная рентгенограмма (XRPD) соединения А, моно-НСI соль

Фиг. 1



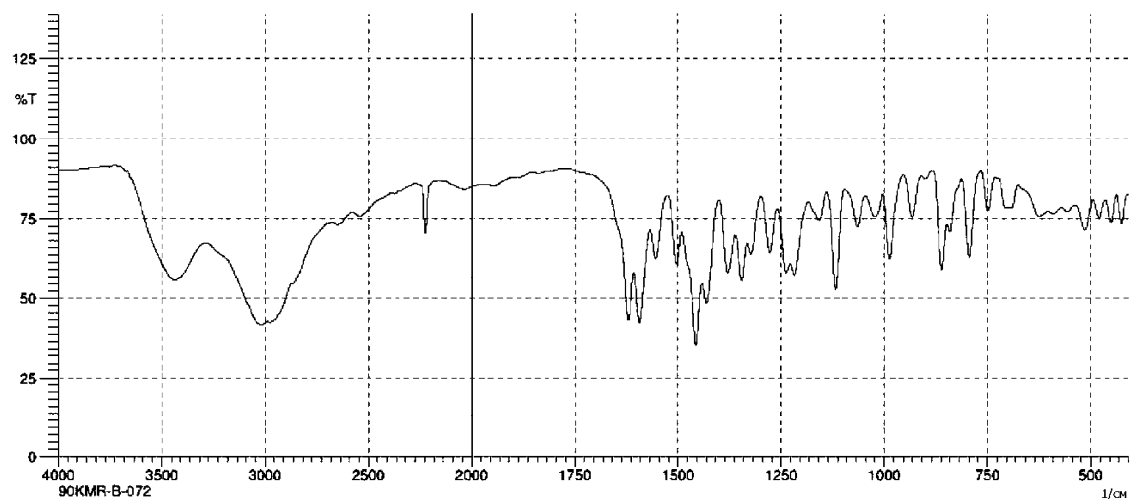
Термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) соединения А, моно-НСI соль

Фиг. 2(a)



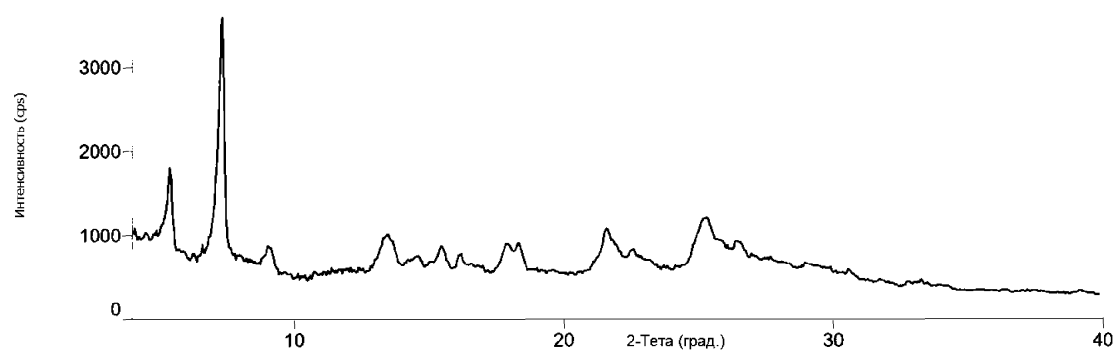
Термограмма термогравиметрического анализа/дифференциальной сканирующей калориметрии (TGA/DSC) соединения А, моно-НСI соль

Фиг. 2(b)



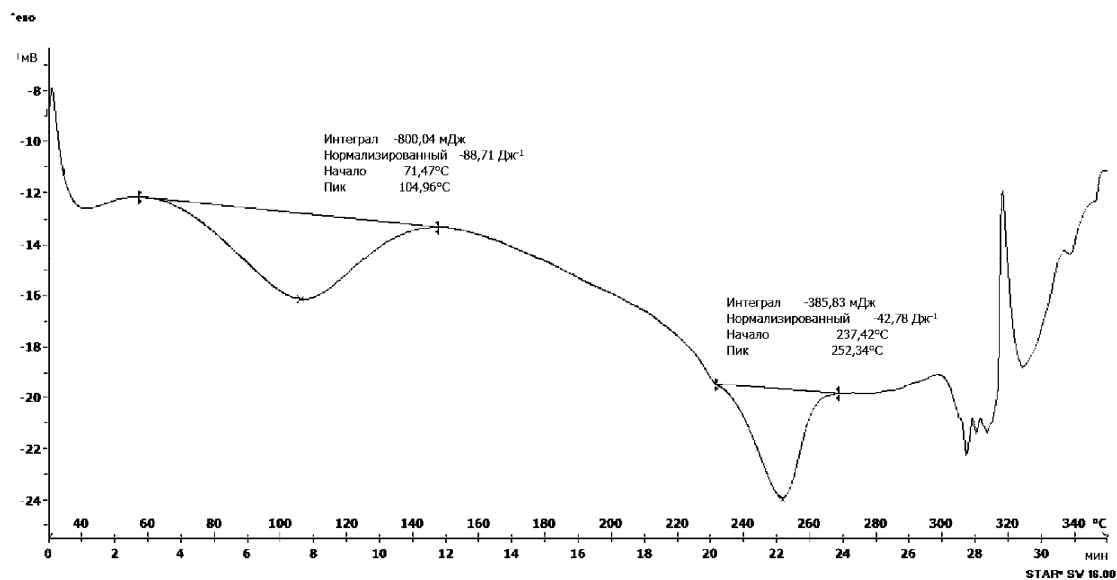
Инфракрасный спектр (IR) соединения А, моно-НСI соль

Фиг. 3



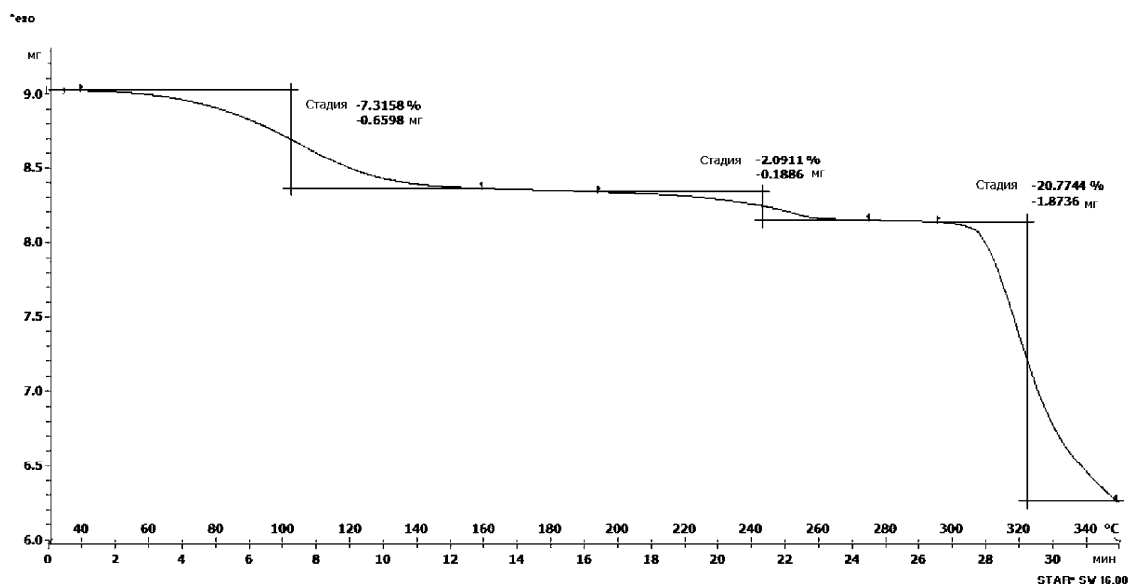
Порошковая дифракционная рентгенограмма (XRPD) соединения А, ди-НСI соль

Фиг. 4

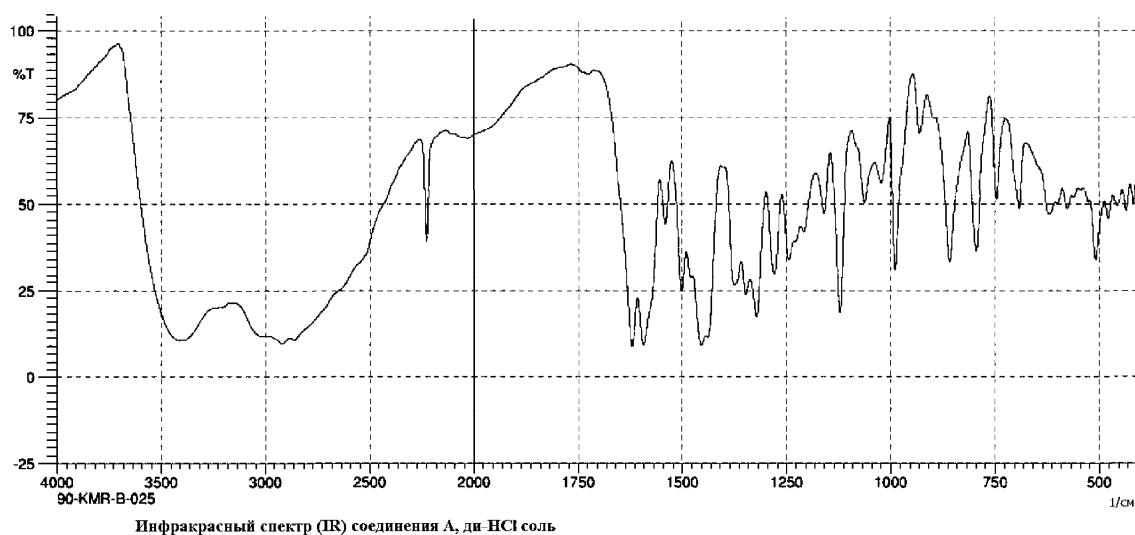


Термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) соединения А, ди-НСI соль

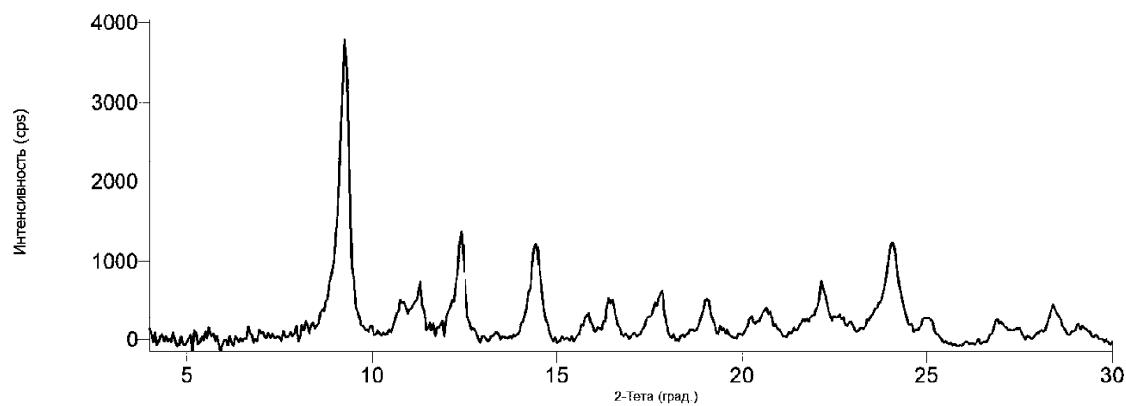
Фиг. 5(a)



Фиг. 5(b)

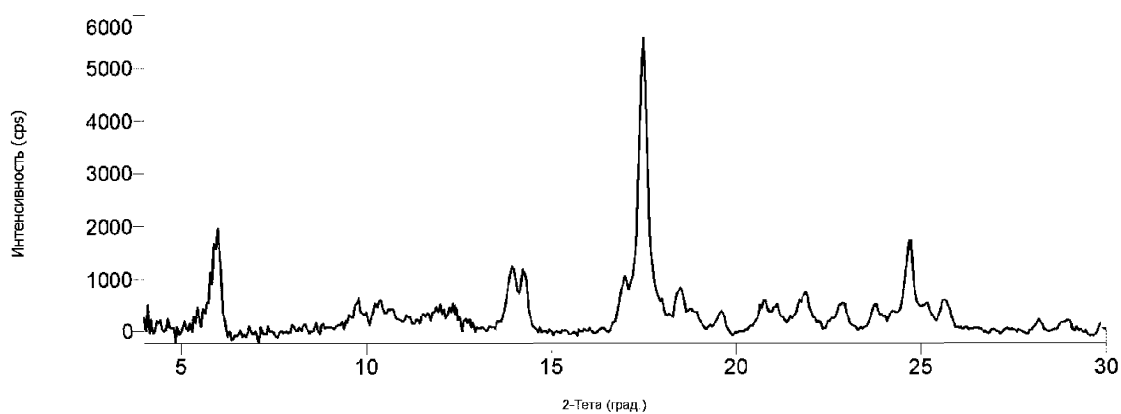


Фиг. 6



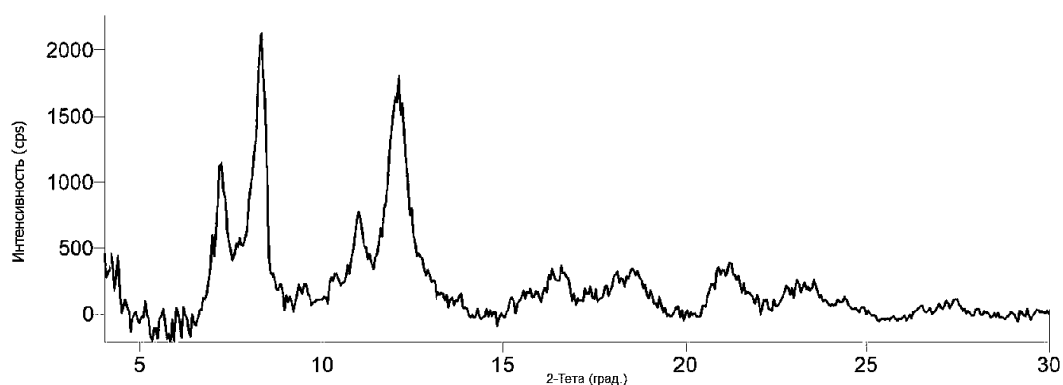
Фиг. 7(a)

042196



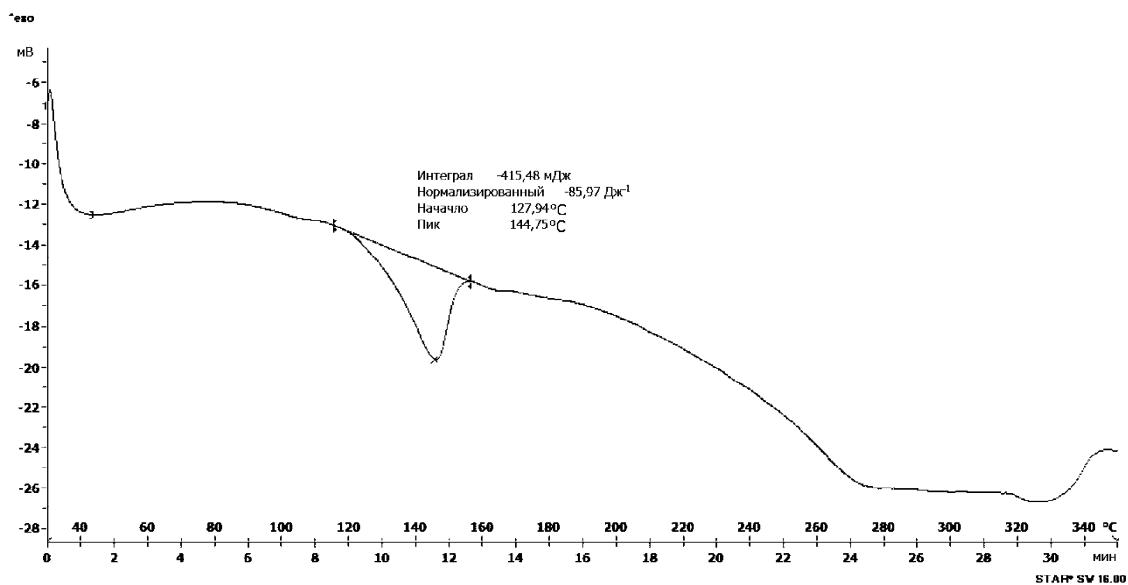
Порошковая дифракционная рентгенограмма (XRPD) В соединения А, свободное основание

Фиг. 7(b)



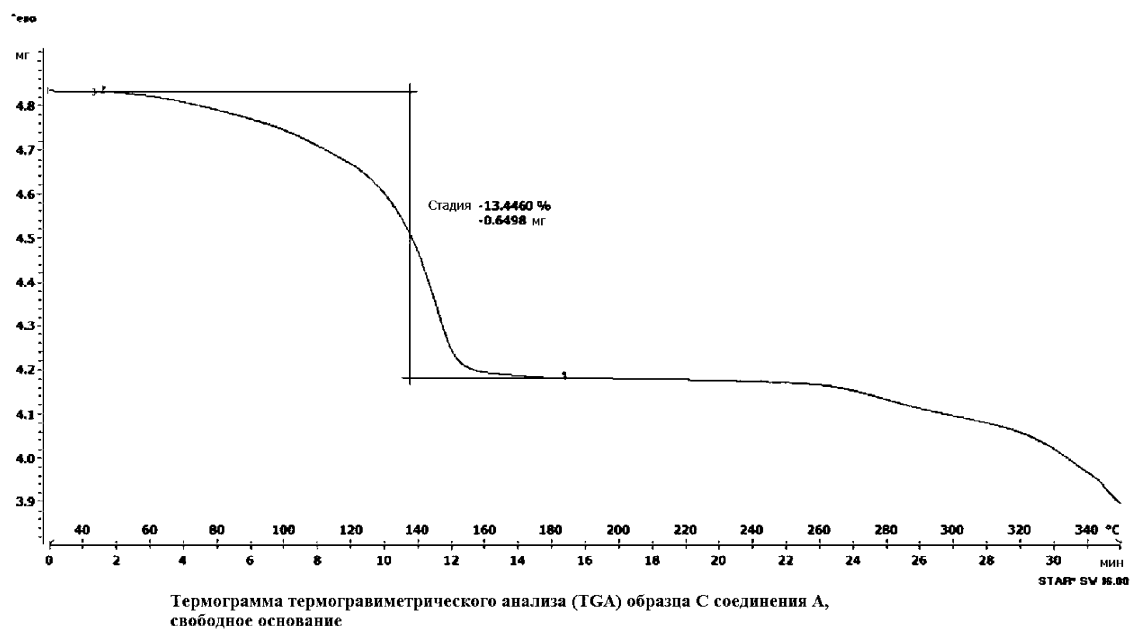
Порошковая дифракционная рентгенограмма (XRPD) С соединения А, свободное основание

Фиг. 7(c)

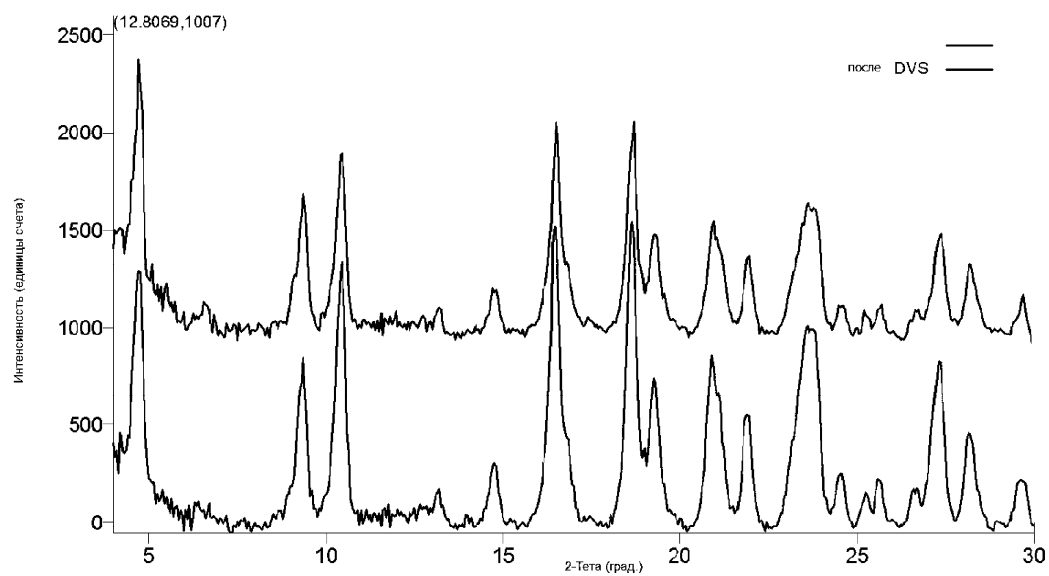


Термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) образца С соединения А, свободное основание

Фиг. 8(a)

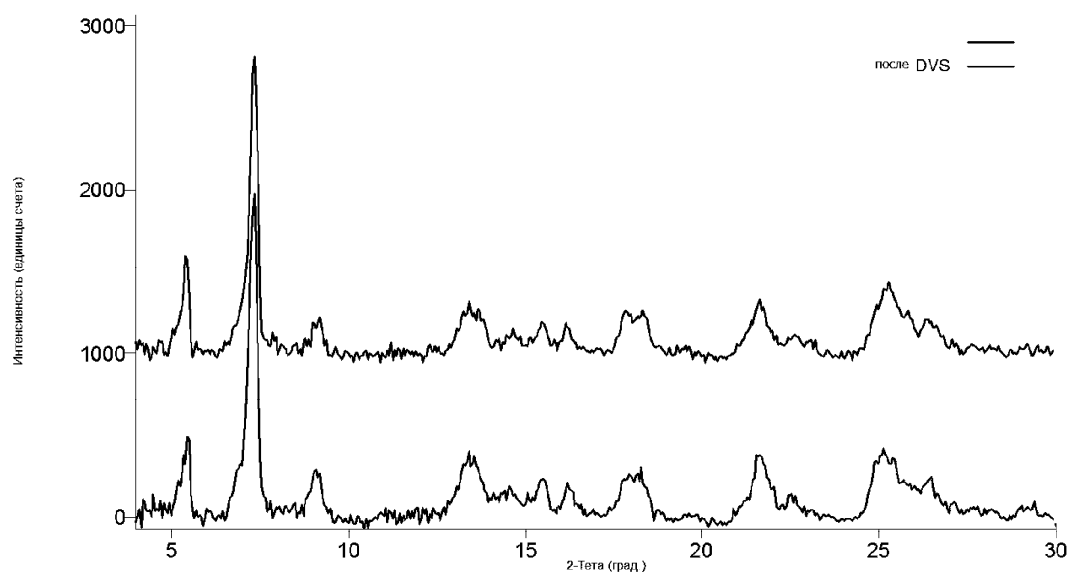


ФИГ. 8(b)



Порошковая дифракционная рентгенограмма (XRPD) соединения А, моно- HCl соль перед (нижние спектры) и после (верхние спектры) исследования динамической сорбции паров (DVS) от 2 до 95% относительной влажности (RH)

ФИГ. 9



Порошковая дифракционная рентгенограмма (XRPD) соединения А, ди-НСІ соль перед (нижние спектры) и после (верхние спектры) исследования динамической сорбции паров (DVS) от 2 до 95% относительной влажности (RH)

Фиг. 10



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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