

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **042928**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.04.05

(21) Номер заявки
202092034

(22) Дата подачи заявки
2012.07.25

(51) Int. Cl. **C07D 401/04** (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) **ПОЛИМОРФНАЯ ФОРМА МЕЗИЛАТНОЙ СОЛИ N-(2-{2-ДИМЕТИЛАМИНОЭТИЛМЕТИЛАМИНО}-4-МЕТОКСИ-5-{[4-(1-МЕТИЛИНДОЛ-3-ИЛ)ПИРИМИДИН-2-ИЛ]АМИНО}ФЕНИЛ)ПРОП-2-ЕНАМИДА**

(31) **61/512,061; 61/591,363**

(32) **2011.07.27; 2012.01.27**

(33) **US**

(43) **2020.12.30**

(62) **201990482; 2012.07.25**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АСТРАЗЕНЕКА АБ (SE)

(56) **WO-A1-2009158571**
US-A1-2011046370
WO-A1-2011053476
WO-A1-02083653

(72) Изобретатель:
Баттеруорт Сэм, Финлей Морис
Реймонд Верскойл, Уорд Ричард
Эндрью (GB), Кадамбар Васанта
Кришна, Чинтакунгла Чандрасехара
Редди, Муруган Андианпан (IN),
Редферн Хизер Мэри (GB), Чуакуи
Клаудио Эдмундо (US)

(74) Представитель:
Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) Изобретение относится к полиморфной форме мезилатной соли N-(2-{2-диметиламиноэтилметиламино}-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пириимидин-2-ил]амино}фенил)проп-2-енамида, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с характеристическими пиками при значениях 2-тета, равных 7,2; 8,6; 9,5; 10,4; 15,3; 16,4; 18,8; 22,1; 25,7 и 26,1°, где указанные значения могут отличаться на плюс или минус 0,2° 2-тета, измеренными с использованием CuKa. Указанная полиморфная форма может быть полезна в лечении или предупреждении заболевания или медицинского состояния, опосредованного различными формами EGFR (рецептор эпидермального фактора роста), например злокачественных новообразований.

B1**042928****042928****B1**

Изобретение относится к полиморфной форме мезилатной соли N-(2-{2-диметиламиноэтилметиламино}-4-метокси-5-{{[4-(1-метилиндолил)пиримидин-2-ил]амино}фенил}проп-2-енамида. Указанная полиморфная форма может быть полезна в лечении или предупреждении заболевания или медицинского состояния, опосредованного некоторыми мутированными формами рецептора эпидермального фактора роста (например, L858R активирующий мутант, активирующий мутант с делецией в экзоне 19 и T790M резистентный мутант). Такие соединения и их соли могут быть полезны в лечении или предупреждении ряда различных злокачественных новообразований. Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения и их соли, особенно полезным полиморфным формам этих соединений и солей, промежуточным соединениям, полезным в получении указанных соединений, и к способам лечения заболеваний, опосредованных разнообразными различными формами EGFR, с использованием указанных соединений и их солей.

EGFR представляет собой трансмембранный белок тирозинкиназу, являющуюся членом семейства erbB рецептора. При связывании лиганда фактора роста, такого как эпидермальный фактор роста (EGF), рецептор может гомодимеризоваться с другой молекулой EGFR или гетеродимеризоваться с другим членом семейства, таким как erbB2 (HER2), erbB3 (HER3) или erbB4 (HER4).

Гомо- и/или гетеродимеризация erbB рецепторов приводит в результате к фосфорилированию ключевых тирозиновых остатков во внутриклеточном домене и ведет к стимуляции огромного количества внутриклеточных путей передачи сигнала, вовлеченных в клеточную пролиферацию и выживание. Нарушение регуляции передачи сигнала erbB семейства запускает пролиферацию, инвазию, метастазы, ангиогенез и выживание опухолевой клетки и было описано для многих человеческих злокачественных новообразований, в том числе легкого, головы и шеи, а также груди.

Таким образом, ErbB семейство представляет рациональную мишень для разработки противораковых лекарственных средств, и в настоящее время в клинической практике доступен ряд агентов, направленных на EGFR или erbB2, включая гефитиниб (IRESSA™), эрлотиниб (TARCEVA™) и лапатиниб (TYKERB™, TYVERB™). Подробное описание передачи сигнала erbB рецептора и его вовлеченности в онкогенез представлено в New England Journal of Medicine (2008) Vol. 358, 1160-74 и Biochemical and Biophysical Research Communications (2004) Vol. 319, 1-11.

В 2004 г. сообщалось (Science [2004] Vol. 304, 1497-500, и New England Journal of Medicine [2004] Vol. 350, 2129-39), что активирующие мутации в EGFR коррелировали с ответом на терапию гефитинибом при немелкоклеточном раке легких (NSCLC). Наиболее распространенные EGFR активирующие мутации L858R и delE746_A750 приводят в результате к увеличению аффинности в отношении низкомолекулярных ингибиторов тирозинкиназы, таких как гефитиниб и эрлотиниб, и снижению аффинности в отношении аденозинтрифосфата (ATP) по сравнению с EGFR дикого типа (WT). В итоге, возникает приобретенная резистентность к терапии гефитинибом или эрлотинибом, например, посредством мутации гена-привратника остатка T790M, которую, как сообщают, обнаруживают у 50% клинически резистентных пациентов. Полагают, что данная мутация не препятствует связыванию гефитиниба или эрлотиниба с EGFR стерически, а просто изменяет аффинность к ATP до уровней, сравнимых с WT EGFR.

В свете важности этой мутации в резистентности к существующим терапиям, направленным на EGFR, авторы полагают, что агенты, которые могут ингибировать EGFR-несущую мутацию гена-привратника, могут быть особенно полезны в лечении рака.

Сохраняется необходимость в соединениях, которые могут проявлять благоприятные профили эффективности против WT EGFR в сравнении с активирующими мутантными формами EGFR (например, L858R EGFR мутанта, или delE746_A750 мутанта, или EGFR мутанта с делецией в экзоне 19), и/или резистентными мутантными формами EGFR (например, T790M EGFR мутанта), и/или избирательно в отношении других ферментных рецепторов, которые могут сделать соединения особенно перспективными для разработки в качестве терапевтических агентов. В данном отношении, остается необходимость в соединениях, которые показывают более высокую степень ингибирования некоторых активирующих или резистентных мутантных форм EGFR, в то же время показывая относительно низкое ингибирование WT EGFR. Такие соединения, как ожидают, могут быть более подходящими в качестве терапевтических агентов, особенно для лечения рака, в виду снижения токсикологических признаков, ассоциированных с ингибированием WT EGFR. Такие токсикологические признаки, как известно, проявляются как таковые у человека в виде кожных сыпей и/или диареи. Заявители неожиданно обнаружили, что одно или более 2-(2,4,5-замещенных анилино)пиримидиновых соединений имеют высокую эффективность против нескольких мутантных форм EGFR, в то же время проявляя относительно низкое ингибирование WT EGFR.

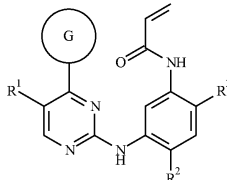
Соединение(я) по изобретению могут также проявлять благоприятные физические свойства (например, высокую растворимость в воде, высокую проницаемость и/или низкое связывание с белками плазмы) и/или благоприятные профили токсичности (например, пониженную hERG блокирующую способность) и/или благоприятные метаболические профили по сравнению с другими известными ингибиторами EGFR/EGFR мутантов. Таким образом, такое(ие) соединение(я) может(гут) быть особенно полезно(ы) в лечении болезненных состояний, в которые вовлечены EGFR и/или активирующие мутации EGFR и/или резистентные мутации EGFR, например, в лечении рака.

Краткое изложение сущности изобретения

Настоящее изобретение относится к полиморфной форме мезилатной соли N-(2-{2-диметиламиноэтилметиламино}-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)проп-2-енамида, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с характеристическими пиками при значениях 2-тета, равных 7,2; 8,6; 9,5; 10,4; 15,3; 16,4; 18,8; 22,1; 25,7 и 26,1°, где указанные значения могут отличаться на плюс или минус 0,2° 2-тета, измеренными с использованием CuK α .

Подробное описание изобретения

В изобретении предложено соединение формулы (I)



(I).

где G выбран из 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиридин-3-ила, 1H-индол-3-ила, 1-метил-1H-индол-3-ила и пиразоло[1,5-a]пиридин-3-ила;

R¹ выбран из водорода, фтора, хлора, метила и циано;

R² выбран из метокси и метила и

R³ выбран из (3R)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ила, (3S)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ила, 3-(диметиламино)азетидин-1-ила, [2-(диметиламино)этил]-(метил)амино, [2-(метиламино)этил](метил)амино, 5-метил-2,5-дiazаспиро[3.4]окт-2-ила, (3aR,6aR)-5-метилгекса-гидропирроло[3,4-b]пиррол-1(2H)-ила, 1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ила, 4-метилпиперизин-1-ила, 4-[2-(диметиламино)-2-оксоэтил]пиперазин-1-ила, метил [2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]амино, метил [2-(морфолин-4-ил)этил]амино, 1-амино-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ила и 4-[(2S)-2-аминопропаноил]пиперазин-1-ила; или его фармацевтически приемлемая соль.

Подходящая фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I) представляет собой, например, соль присоединения кислоты. Например, соль присоединения кислоты может быть образована с использованием неорганической или органической кислоты. Соль присоединения кислоты может быть образована с использованием неорганической кислоты, выбранной из соляной кислоты, бромистоводородной кислоты, серной кислоты и фосфорной кислоты. Соль присоединения кислоты может быть образована с использованием органической кислоты, выбранной из трифторуксусной кислоты, лимонной кислоты, малеиновой кислоты, щавелевой кислоты, уксусной кислоты, муравьиной кислоты, бензойной кислоты, фумаровой кислоты, янтарной кислоты, винной кислоты, молочной кислоты, пировиноградной кислоты, метансульфоновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты и пара-толуолсульфоновой кислоты.

В одном воплощении предложена мезилатная соль N-(2-{2-диметиламиноэтилметиламино}-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)проп-2-енамида.

Следует понимать, что соединение формулы (I) и его фармацевтически приемлемые соли могут существовать в сольватированных формах и несольватированных формах. Например, сольватированная форма может представлять собой гидратированную форму. Следует понимать, что настоящее изобретение охватывает все такие сольватированные и несольватированные формы.

Соединение формулы (I) может быть введено в форме пролекарства, которое распадается в организме человека или животного с получением соединения формулы (I). Примеры пролекарств включают *in vivo* гидролизуемые сложные эфиры соединения формулы (I). *In vivo* гидролизуемые сложные эфиры могут быть образованы этерификацией гидроксильной группы в соединении формулы (I). Разные формы пролекарств известны в данной области техники. Например, такие пролекарственные производные можно найти в:

a) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985), и Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985);

b) A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Prodrugs", by H. Bundgaard p. 113-191 (1991);

c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992);

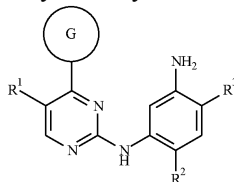
d) H. Bundgaard, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988); и N. Kakeya, et al, Chem Pharm Bull, 32, 692 (1984).

В одном аспекте изобретения предложены соединения формулы (I), которые ингибируют одну или более активирующих или резистентных мутаций EGFR, например L858R активирующий мутант, активирующий мутант EGFR с делецией в экзоне 19 и T790M резистентный мутант. Преимущественно такие соединения могут быть полезны для лечения рака у пациента, у которого развился или у которого может присутствовать риск развития уровня резистентности до уровня существующих терапий на основе EGFR ингибитора.

В одном аспекте предложены соединения формулы (I), которые показывают более высокую степень

ингибирования активирующих или резистентных мутантных форм EGFR по сравнению с WT EGFR. Такие соединения, как ожидают, могут быть более подходящими в качестве терапевтических агентов, особенно для лечения рака, в виду снижения токсикологических признаков, ассоциированных с ингибированием WT EGFR. Такие токсикологические признаки, как известно, проявляются как таковые у человека в виде кожных сыпей и/или диареи.

Соединения формулы (I) могут быть получены путем взаимодействия соединения формулы (II)



(II)

или его соли (где G, R¹, R² и R³ являются такими, как определено в данном описании), с активированным производным акриловой кислоты (например, акрилоилхлоридом или соответствующим активированным сложным эфиром), в растворителе, таком как CH₂Cl₂, тетрагидрофуран, N,N-диметилформамид или N,N-диметилацетамид. Таким образом, промежуточные соединения формулы (II) образуют дополнительный аспект настоящего изобретения.

Таким образом, в дополнительном аспекте изобретения предложено соединение формулы (II) (как показано выше), где

G выбран из 1H-индол-3-ила, 1-метил-1H-индол-3-ила и пиразоло[1,5-a]-пиридин-3-ила;

R¹ выбран из водорода, хлора, метила и циано;

R² представляет собой метокси и

R³ выбран из (3R)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ила, (3S)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ила, 3-(диметиламино)азетидин-1-ила, [2-(диметиламино)этил]-(метил)амино, 5-метил-2,5-дiazаспиро[3.4]окт-2-ила, (3aR,6aR)-5-метилгекса-гидропирроло[3,4-b]пиррол-1(2H)-ила, 1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ила, 4-метилпиперизин-1-ила, 4-[2-(диметиламино)-2-оксоэтил]пиперазин-1-ила, метил[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]амино, метил[2-(морфолин-4-ил)этил]амино, 1-амино-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ила и 4-[(2S)-2-(трет-бутоксикарбонил)аминопропаноил]пиперазин-1-ила; или его соль.

В дополнительных воплощениях изобретения предложено любое из промежуточных соединений (как они названы здесь в экспериментальном разделе, в их форме свободного основания).

В дополнительных воплощениях изобретения предложено любое из промежуточных соединений (как они названы здесь в экспериментальном разделе, в их форме свободного основания) или их фармацевтически приемлемых солей.

Таким образом, примеры лишь некоторых из вышеупомянутых воплощений даны ниже:

В одном воплощении предложено промежуточное соединение 100 или его соль.

Таким образом, в данном случае предложен N¹-(2-диметиламиноэтил)-5-метокси-N¹-метил-N⁴-[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]бензол-1,2,4-триамин или его соль.

В одном воплощении предложен N¹-(2-диметиламиноэтил)-5-метокси-N¹-метил-N⁴-[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]бензол-1,2,4-триамин.

В одном воплощении предложено промежуточное соединение 168 или его соль.

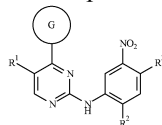
Таким образом, в данном случае предложен N¹-(2-диметиламиноэтил)-N⁴-[4-(1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил]-5-метокси-N¹-метилбензол-1,2,4-триамин или его соль.

В одном воплощении предложен N¹-(2-диметиламиноэтил)-N⁴-[4-(1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил]-5-метокси-N¹-метилбензол-1,2,4-триамин.

Аминосоединения формулы (II) могут быть получены путем восстановления соответствующих нитросоединений. Когда G представляет собой индол-3-ил, тогда атом азота индольной группы может быть защищен подходящей защитной группой для азота, например фенилсульфонильной защитной группой. Примеры защитных групп, включая защитные группы, подходящие для защиты атомов азота (а также средства образования и возможного снятия защиты), см. в T.W. Greene and P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Second Edition, John Wiley & Sons, New York, 1991.

Эти дополнительные промежуточные соединения образуют еще один аспект изобретения.

Таким образом, в дополнительном аспекте изобретения предложено соединение формулы (III)



(III)

где G выбран из 1H-индол-3-ила, 1-метил-1H-индол-3-ила и 1-(N-защитная группа)-индол-3-ила и пиразоло[1,5-a]пиридин-3-ила;

R¹ выбран из водорода, хлора, метила и циано;

R^2 представляет собой метокси и

R^3 выбран из (3R)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ила, (3S)-3-(диметиламино)-пирролидин-1-ила, 3-(диметиламино)азетидин-1-ила, [2-(диметиламино)этил]-(метил)амино, 5-метил-2,5-дизаспило[3.4]окт-2-ила, (3aR,6aR)-5-метилгекса-гидропирроло[3,4-b]пиррол-1(2H)-ила, 1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ила, 4-метилпиперизин-1-ила, 4-[2-(диметиламино)-2-оксоэтил]пиперазин-1-ила, метил[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]амино, метил[2-(морфолин-4-ил)этил]амино, 1-амино-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ила и 4-[(2S)-2-(трет-бутоксикарбонил)аминопропаноил]пиперазин-1-ила; или его соль.

Один из примеров "N-защитной группы" в радикале "1-(N-защитная группа)-индол-3-ил" представляет собой фенилсульфонильную группу.

В одном воплощении предложено промежуточное соединение 101 или его соль.

Таким образом, в данном случае предложен N'-(2-диметиламиноэтил)-2-метокси-N'-метил-N-[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]-5-нитробензол-1,4-диамин или его соль.

В одном воплощении предложен N'-(2-диметиламиноэтил)-2-метокси-N'-метил-N-[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]-5-нитробензол-1,4-диамин.

В одном воплощении предложено промежуточное соединение 169 или его соль.

Таким образом, в данном случае предложен N'-(2-диметиламиноэтил)-N-[4-(1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил]-2-метокси-N'-метил-5-нитробензол-1,4-диамин или его соль.

В одном воплощении предложен N'-(2-диметиламиноэтил)-N-[4-(1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил]-2-метокси-N'-метил-5-нитробензол-1,4-диамин.

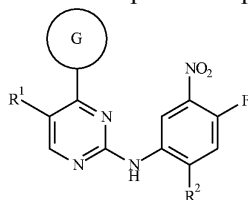
В одном воплощении предложено промежуточное соединение 175 или его соль.

Таким образом, в данном случае предложен N⁴-(2-диметиламиноэтил)-2-метокси-N⁴-метил-N¹-[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]-5-нитро-бензол-1,4-диамин или его соль.

В одном воплощении предложен N⁴-(2-диметиламиноэтил)-2-метокси-N⁴-метил-N¹-[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]-5-нитро-бензол-1,4-диамин.

Некоторые соединения формулы (III) имеют группу R^3 , присоединенную к фенильному кольцу формулы (III) через атом азота группы R^3 . Эти соединения могут быть получены путем взаимодействия соответствующего амина с подходящим фторсоединением. Такие промежуточные соединения образуют еще один аспект изобретения.

Таким образом, в дополнительном аспекте изобретения предложено соединение формулы (IV)



(IV),

где G выбран из 1H-индол-3-ила, 1-метил-1H-индол-3-ила и пиазоло[1,5-a]пиридин-3-ила;

R^1 выбран из водорода, хлора, метила и циано и

R^2 представляет собой метокси; или его соль.

В одном воплощении данного аспекта изобретения предложено соединение формулы (IV), как показано выше, где

G выбран из 4,5,6,7-тетрагидропиазоло[1,5-a]пиридин-3-ила, 1H-индол-3-ила, 1-метил-1H-индол-3-ила и пиазоло[1,5-a]пиридин-3-ила;

R^1 выбран из водорода, хлора, метила и циано и

R^2 представляет собой метокси; или его соль.

В одном воплощении предложено промежуточное соединение 68 или его соль.

Таким образом, в данном случае предложен N-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофенил)-4-(1H-индол-3-ил)пиримидин-2-амин или его соль.

В одном воплощении предложен N-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофенил)-4-(1H-индол-3-ил)пиримидин-2-амин.

В одном воплощении предложено промежуточное соединение 129 или его соль.

Таким образом, в данном случае предложен N-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофенил)-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-амин или его соль.

В одном воплощении предложен N-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофенил)-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-амин.

В одном воплощении предложено промежуточное соединение 176 или его соль.

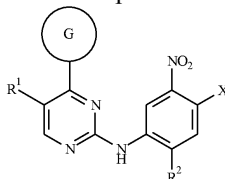
Таким образом, в данном случае предложен N-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофенил)-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-амин или его соль.

В одном воплощении предложен N-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофенил)-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-амин.

Некоторые соединения формулы (III) имеют группу R^3 , присоединенную к фенильному кольцу

формулы (III) через атом азота группы R^3 . Эти соединения могут быть получены путем взаимодействия соответствующего борорганического соединения (например, боратного сложноэфирного соединения) с подходящим арилбромидным или арилхлоридным соединением. Например, борорганическое соединение может представлять собой (4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)- R^3 . Такие промежуточные соединения образуют еще один аспект изобретения.

Таким образом, в дополнительном аспекте изобретения предложено соединение формулы (V)



(V),

где X представляет собой бром или хлор;

G выбран из 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиридин-3-ила, 1H-индол-3-ила, 1-метил-1H-индол-3-ила и пиразоло[1,5-a]пиридин-3-ила;

R^1 выбран из водорода, хлора, метила и циано и

R^2 представляет собой метокси; или его соль.

В одном воплощении соединения формулы (V) X представляет собой бром.

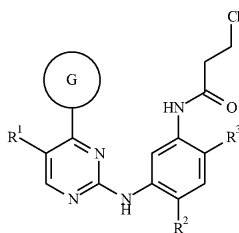
В одном воплощении соединения формулы (V) X представляет собой хлор.

В одном воплощении предложено промежуточное соединение 145.

Таким образом, в данном случае предложен N-(4-бром-2-метокси-5-нитрофенил)-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-амин или его соль.

В одном воплощении предложен N-(4-бром-2-метокси-5-нитрофенил)-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-амин.

Предпочтительно, соединения по настоящему изобретению могут быть получены путем взаимодействия соединения формулы (II) с 3-хлорпропаноилхлоридом в присутствии основания (например, карбоната щелочного металла, например карбоната калия) в подходящем растворителе, например ацетоне. Таким образом получают промежуточное соединение формулы (VI), которое может быть выделено в виде твердого вещества (в форме его свободного основания или в виде соли), или оно может оставаться в растворе, и обрабатывают основанием (например, гидроксидом щелочного металла, например NaOH) для превращения соединения формулы (VI) в соответствующее соединение формулы (I). Таким образом, соединения формулы (VI) и его соли являются полезными химическими промежуточными соединениями при образовании соединений формулы (I). Таким образом, в дополнительном аспекте изобретения предложено соединение формулы (VI)



(VI)

или его соль, где G, R^1 , R^2 и R^3 являются такими, как определено здесь.

В одном воплощении предложено соединение формулы (VI), как показано выше, или его соль, где

G выбран из 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиридин-3-ила, 1H-индол-3-ила, 1-метил-1H-индол-3-ила и пиразоло[1,5-a]пиридин-3-ила;

R^1 выбран из водорода, фтора, хлора, метила и циано;

R^2 выбран из метокси и метила и

R^3 выбран из (3R)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ила, (3S)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ила, 3-(диметиламино)азетидин-1-ила, [2-(диметиламино)этил]-(метил)амино, [2-(метиламино)этил]-(метил)амино, 5-метил-2,5-дiazаспиро[3.4]окт-2-ила, (3aR,6aR)-5-метилгекса-гидропирроло[3,4-b]пиррол-1(2H)-ила, 1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ила, 4-метилпиперизин-1-ила, 4-[2-(диметиламино)-2-оксоэтил]пиперазин-1-ила, метил[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]амино, метил[2-(морфолин-4-ил)этил]амино, 1-амино-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ила и 4-[(2S)-2-аминопропаноил]пиперазин-1-ила.

В дополнительном воплощении предложено соединение формулы (VI), как показано выше, или его соль, где

G выбран из 1H-индол-3-ила, 1-метил-1H-индол-3-ила и пиразоло[1,5-a]-пиридин-3-ила;

R^1 выбран из водорода, фтора, хлора, метила и циано;

R^2 выбран из метокси и метила и

R^3 выбран из (3R)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ила, (3S)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ила, 3-

(диметиламино)азетидин-1-ила, [2-(диметиламино)этил]-(метил)амино, 5-метил-2,5-дiazаспиро[3.4]окт-2-ила, (3aR,6aR)-5-метилгекса-гидропирроло[3,4-b]пиррол-1(2H)-ила, 1-метил-1,2,3,6-тетрагидропирдин-4-ила, 4-метилпиперизин-1-ила, 4-[2-(диметиламино)-2-оксоэтил]пиперазин-1-ила, метил[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]амино, метил[2-(морфолин-4-ил)этил]амино, 1-амино-1,2,3,6-тетрагидропирдин-4-ила и 4-[(2S)-2-аминопропаноил]пиперазин-1-ила.

В дополнительном воплощении предложено промежуточное соединение 174 или его соль.

Таким образом, в данном случае предложен 3-хлор-N-[2-[2-диметиламиноэтил-(метил)амино]-4-метокси-5-[[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино]фенил]пропанамид или его соль.

В одном воплощении предложен 3-хлор-N-[2-[2-диметиламиноэтил-(метил)амино]-4-метокси-5-[[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино]фенил]пропанамид.

Другие промежуточные соединения полезны в получении некоторых соединений формулы (I). Таким образом, например, в одном воплощении предложено промежуточное соединение 170 или его соль. В дополнительном воплощении предложено промежуточное соединение 171 или его соль. В еще одном воплощении предложено промежуточное соединение 172 или его соль. В одном воплощении предложено промежуточное соединение 144 или его соль.

Согласно дополнительному аспекту изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, как определено выше, вместе с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

Композиции по изобретению могут быть представлены в форме, подходящей для перорального применения (например, в виде таблеток, лепешек, твердых или мягких капсул, водных или масляных суспензий, эмульсий, диспергируемых порошков или гранул, сиропов или эликсиров), для местного применения (например, в виде кремов, мазей, гелей или водных или масляных растворов или суспензий), для введения путем ингаляции (например, в виде тонкоизмельченного порошка или жидкого аэрозоля), для введения путем инсuffляции (например, в виде тонкоизмельченного порошка) или для парентерального введения (например, в виде стерильного водного или масляного раствора для внутривенного, подкожного, внутримышечного или внутримышечного дозирования или в виде суппозитория для ректального дозирования).

Композиции по изобретению могут быть получены путем традиционных методик с использованием общепринятых фармацевтических эксципиентов, хорошо известных в данной области техники. Таким образом, композиции, предназначенные для перорального применения, могут содержать, например, один или более красителей, подсластителей, корригентов и/или консервантов.

Соединение формулы (I) обычно вводят теплокровному животному в единичной дозе в диапазоне 5-5000 мг/м² площади тела животного, то есть приблизительно 0,1-100 мг/кг, и это обычно обеспечивает терапевтически эффективную дозу. Стандартная лекарственная форма, такая как таблетка или капсула, обычно содержит, например, 1-250 мг активного ингредиента. Суточная доза по необходимости варьирует в зависимости от организма, подлежащего лечению, конкретного пути введения и тяжести заболевания, которое лечат. Соответственно, врач, который занимается лечением конкретного пациента, может определить оптимальную дозировку.

В контексте настоящего описания термин "терапия" также включает "профилактику", если нет конкретных указаний на противоположное. Термины "терапевтический" и "терапевтически" следует интерпретировать соответственно.

Термин "лечение", как он использован здесь, имеет обычное повседневное значение при борьбе с заболеванием с целью полного или частичного облегчения от его некоторых или всех симптомов либо коррекции или компенсации патологии, лежащей в его основе.

Термин "профилактика", как он использован здесь, имеет обычное повседневное значение и включает первичную профилактику развития заболевания и вторичную профилактику, при которой, если заболевание уже развилось, пациент временно или постоянно защищен от обострения или ухудшения заболевания или развития новых симптомов, ассоциированных с этим заболеванием.

Как результат его ингибирующей активности против L858R EGFR мутанта, T790M EGFR мутанта и активирующего мутанта с делецией в экзоне 19, соединение формулы (I) и его фармацевтически приемлемые соли, как ожидают, будут полезны в лечении заболеваний или медицинских состояний, опосредованных исключительно или отчасти EGFR мутантной активностью, например, рака. Виды рака, которые могут поддаваться лечению с использованием соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых солей, включают рак яичника, рак шейки матки, колоректальный рак, рак груди, рак поджелудочной железы, глиому, глиобластому, меланому, рак предстательной железы, лейкоз, лимфому, неходжкинскую лимфому, рак желудка, рак легкого, гепатоцеллюлярный рак, рак желудка, стромальную опухоль желудочно-кишечного тракта (GIST), рак щитовидной железы, рак желчных протоков, рак эндометрия, рак почки, анапластическую крупноклеточную лимфому, острый миелоидный лейкоз (AML), множественную миелому, меланому и мезотелиому, но не ограничены ими.

Предусмотрено, что в способах лечения рака, упомянутого здесь, соединение формулы (I) будут вводить млекопитающему, более конкретно, представляющему собой человека. Аналогично, в случае применения Соединения формулы (I) для лечения рака, упомянутого здесь, предусмотрено, что соедине-

ние формулы (I) будут вводить млекопитающему, более конкретно, представляющему собой человека.

Согласно другому аспекту изобретения предложено соединение формулы (I), как оно определено здесь, или его фармацевтически приемлемая соль для применения в качестве лекарственного средства.

Согласно дополнительному аспекту изобретения предложено соединение формулы (I), как оно определено здесь, или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении заболевания, опосредованного через L858R EGFR мутант и/или T790M EGFR и/или активирующий мутант с делецией в экзоне 19. В одном воплощении изобретения указанное заболевание, опосредованное через L858R EGFR мутант и/или T790M EGFR и/или активирующий мутант с делецией в экзоне 19, представляет собой рак.

Согласно дополнительному аспекту изобретения предложено применение соединения формулы (I), как оно определено здесь, или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания, опосредованного через L858R EGFR мутант и/или T790M EGFR и/или активирующий мутант с делецией в экзоне 19. В одном воплощении изобретения указанное заболевание, опосредованное через L858R EGFR мутант и/или T790M EGFR и/или активирующий мутант с делецией в экзоне 19, представляет собой рак.

Согласно дополнительному аспекту изобретения предложено применение соединения формулы (I), как оно определено здесь, или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения рака.

Согласно дополнительному аспекту изобретения предложен способ использования соединения формулы (I), как оно определено здесь, или его фармацевтически приемлемой соли для лечения рака.

Согласно этому аспекту изобретения предложен способ продуцирования противоракового эффекта у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком лечении, включающий введение указанному животному эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как определено здесь.

Согласно дополнительному аспекту изобретения предложен способ лечения человека, страдающего заболеванием, при котором благоприятно ингибирование L858R EGFR мутанта и/или T790M EGFR мутанта и/или активирующего мутанта с делецией в экзоне 19, включающий стадии введения субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), как оно определено выше, или его фармацевтически приемлемой соли. В одном воплощении изобретения заболевание, при котором благоприятно ингибирование L858R EGFR мутанта и/или T790M EGFR мутанта и/или активирующего мутанта с делецией в экзоне 19, представляет собой рак.

В любом из аспектов или воплощений, упомянутых в данном описании, где рак упоминается в общем смысле, указанный рак может быть выбран из рака яичника, рака шейки матки, колоректального рака, рака груди, рака поджелудочной железы, глиомы, глиобластомы, меланомы, рака предстательной железы, лейкоза, лимфомы, неходжкинской лимфомы, рака желудка, рака легкого, гепатоцеллюлярного рака, рака желудка, стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST), рака щитовидной железы, рака желчных протоков, рака эндометрия, рака почки, анапластической крупноклеточной лимфомы, острого миелоидного лейкоза (AML), множественной миеломы, меланомы и мезотелиомы.

В любом из аспектов или воплощений изобретения, где рак упоминается в общем смысле, могут быть применимы следующие воплощения.

В одном воплощении рак представляет собой рак яичника.

В одном воплощении рак представляет собой рак шейки матки.

В одном воплощении рак представляет собой колоректальный рак.

В одном воплощении рак представляет собой рак груди.

В одном воплощении рак представляет собой рак поджелудочной железы.

В одном воплощении рак представляет собой глиому.

В одном воплощении рак представляет собой глиобластому.

В одном воплощении рак представляет собой меланому.

В одном воплощении рак представляет собой рак предстательной железы.

В одном воплощении рак представляет собой лейкоз.

В одном воплощении рак представляет собой лимфому.

В одном воплощении рак представляет собой неходжкинскую лимфому.

В одном воплощении рак представляет собой рак желудка.

В одном воплощении рак представляет собой рак легкого.

В одном воплощении рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого.

В одном воплощении рак представляет собой гепатоцеллюлярный рак.

В одном воплощении рак представляет собой желудочный рак.

В одном воплощении рак представляет собой стромальную опухоль желудочно-кишечного тракта (GIST).

В одном воплощении рак представляет собой рак щитовидной железы.

В одном воплощении рак представляет собой рак желчных протоков.

В одном воплощении рак представляет собой рак эндометрия.

В одном воплощении рак представляет собой рак почки.

В одном воплощении рак представляет собой анапластическую крупноклеточную лимфому.

В одном воплощении рак представляет собой острый миелоидный лейкоз (AML).

В одном воплощении рак представляет собой множественную миелому.

В одном воплощении рак представляет собой меланому.

В одном воплощении рак представляет собой мезотелиому.

Противораковое лечение, описанное выше, можно применять в качестве единственной терапии, либо оно может включать, в дополнение к соединению по изобретению, традиционное хирургическое вмешательство, или радиотерапию, или химиотерапию, или иммунотерапию. Такая химиотерапия может быть введена параллельно, одновременно, последовательно или раздельно с лечением соединением по изобретению и может включать один или более агентов из следующих категорий противоопухолевых агентов:

(1) антипролиферативные/противоопухолевые лекарственные средства и их комбинации, применяемые в медицинской онкологии, такие как алкилирующие агенты (например, цис-платина, оксалиплатин, карбоплатин, циклофосфамид, хлорметин, мелфалан, хлорамбуцил, бусульфан, темозоломид и нитрозомочевина); антиметаболиты (например, гемцитабин и антифолаты, такие как фторпириимидины типа 5-фторурацила и тегафура, ралтитрексед, метотрексат, цитозинарабинозид и гидроксимочевина); противоопухолевые антибиотики (например, антрациклины типа адриамина, блеомина, доксорубина, дауномицина, эпирубина, идарубина, митомицина-С, дактиномицина и митрамицина); антимитотические агенты (например, винкаалкалоиды типа винкристина, винбластин, виндезин и винорелбин и таксоиды типа таксола и таксотера и ингибиторы полокиназы); и ингибиторы топоизомеразы (например, эпиподфиллотоксины типа этопозида и тенипозида, амсакрина, топотекана и камптотецина);

(2) цитостатические агенты, такие как антиэстрогены (например, тамоксифен, фулвестрант, торемифен, ралоксифен, дролоксифен и йодоксифен), антиандрогены (например, бикалутамид, флутамид, нилутамид и кипротерона ацетат), антагонисты релизинг-фактора лютеинизирующего гормона (LHRH) или агонисты LHRH (например, гозерелин, лейпрорелин и бусерелин), прогестогены (например, мегестрола ацетат), ингибиторы ароматазы (например, анастрозол, летрозол, воразол и эксместан) и ингибиторы 5 α -редуктазы, такие как финастерид;

(3) анти-инвазивные агенты (например, ингибиторы семейства c-Src-киназ типа 4-(6-хлор-2,3-метилendioксианилино)-7-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]-5-тетрагидропиран-4-илоксихиназолина [AZD0530 (саракатиниб); WO01/94341], N-(2-хлор-6-метилфенил)-2-{6-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-2-метилпиримидин-4-иламино}тиазол-5-карбоксамид (дасатиниб, BMS-354825; J. Med. Chem., 2004, 47, 6658-6661) и босутиниб (SKI-606), и ингибиторы металлопротеиназы типа маримастата, ингибиторы функции урокиназных рецепторов активаторов плазминогена или антитела к гепараназе);

(4) ингибиторы функции фактора роста: например, такие ингибиторы включают антитела к факторам роста и антитела к рецепторам фактора роста (например, анти-erbB2 антитело трастузумаб [Herceptin™], анти-EGFR антитело панитумумаб, анти-erbB1 антитело цетуксимаб [Erbix, C225] и любые антитела к факторам роста и рецепторам фактора роста, раскрытые Stern et al. Critical reviews in oncology/haematology, 2005, Vol. 54, pp 11-29); такие ингибиторы также включают ингибиторы тирозинкиназы, например ингибиторы семейства эпидермального фактора роста (например, ингибиторы тирозинкиназы семейства EGFR, такие как N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-метокси-6-(3-морфолинопропокси)хиназолин-4-амин (гефитиниб, ZD1839), N-(3-этинилфенил)-6,7-бис(2-метоксиэтокси)хиназолин-4-амин (эрлотиниб, OSI-774) и 6-акриламидо-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(3-морфолинопропокси)хиназолин-4-амин (CI 1033), ингибиторы erbB2 тирозинкиназы, такие как лапатиниб); ингибиторы семейства факторов роста гепатоцитов; ингибиторы инсулинового семейства факторов роста; ингибиторы семейства тромбоцитарных факторов роста, такие как иматиниб и/или нилотиниб (AMN107); ингибиторы серин/треонинкиназ (например, ингибиторы передачи сигнала Ras/Raf, такие как ингибиторы фарнезилтрансферазы, например сорафениб (BAY 43-9006), типифарниб (R115777) и лонафарниб (SCH66336)), ингибиторы передачи сигнала через MEK- и/или AKT-киназы, ингибиторы c-kit, ингибиторы abl-киназы, ингибиторы PI3-киназы, ингибиторы Plt3-киназы, ингибиторы CSF-1R-киназы, ингибиторы IGF рецепторной (инсулиноподобный фактор роста) киназы; ингибиторы ангиоген-киназы (например, AZD1152, PH739358, VX-680, MLN8054, R763, MP235, MP529, VX-528 и AX39459) и ингибиторы циклин-зависимой киназы, такие как CDK2 и/или CDK4 ингибиторы;

(5) антиангиогенные агенты, такие как агенты, которые ингибируют эффекты сосудистого эндотелиального фактора роста [например, антитело против сосудистого эндотелиального фактора роста бевацизумаб [Avastin™] и, например, ингибитор тирозинкиназы VEGF-рецептора, такие как вандетаниб (ZD6474), ваталаниб (PTK787), сунитиниб (SU11248), акситиниб (AG-013736), пазопаниб (GW 786034) и 4-(4-фтор-2-метиллиндол-5-илокси)-6-метокси-7-(3-пирролидин-1-илпропокси)хиназолин (AZD2171; Пример 240 в заявке WO 00/47212), соединения, такие как соединения, раскрытые в публикациях международных заявок WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 и WO 98/13354), и соединения с другими механизмами действия (например, линомид, ингибиторы функции $\alpha\text{v}\beta 3$ интегрина и ангиостатин);

(6) сосудоповреждающие агенты, такие как Комбретастин A4 и соединения, раскрытые в публи-

кациях международных заявок WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 и WO 02/08213;

(7) антагонист рецептора эндотелина, например зиботентан (ZD4054) или атрасентан;

(8) антисмысловые терапии, например такие, которые направлены на мишени, перечисленные выше, такие как ISIS 2503, антисмысловая anti-ras;

(9) подходы генной терапии, включая, например, подходы для замещения аберрантных генов, таких как аберрантный p53, или аберрантный BRCA1 или BRCA2, подходы GDEPT (ген-направленная фермент-пролекарственная терапия), такие как подходы, использующие цитозиндеаминазу, тимидинкиназу или бактериальный фермент нитроредуктазу, и подходы увеличения толерантности пациента к химиотерапии или радиотерапии, такие как генная терапия множественной лекарственной устойчивости; и

(10) иммунотерапевтические подходы, включая, например, ex-vivo и in-vivo подходы для увеличения иммуногенности опухолевых клеток пациента, такие как трансфекция цитокинами, такими как интерлейкин 2, интерлейкин 4 или гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, подходы для уменьшения энергии Т-клеток, подходы, использующие трансфицированные иммунные клетки, такие как цитокин-трансфицированные дендритные клетки, подходы, использующие цитокин-трансфицированные опухолевые клеточные линии, подходы, использующие анти-идиотипические анти-тела, подходы к снижению функции иммуносупрессивных клеток, таких как регуляторные Т-клетки, миелоидные супрессорные клетки или IDO (индоламин-2,3,-дезоксигеназа)-экспрессирующие дендритные клетки, и подходы, использующие вакцины против рака, состоящие из белков или пептидов, имеющих происхождение из опухолеассоциированных антигенов, таких как NY-ESO-1, MAGE-3, WT1 или Her2/neu.

Таким образом, в дополнительном аспекте изобретения предложен фармацевтический продукт, содержащий соединение формулы (I), как определено выше, и дополнительное противоопухолевое вещество, как определено выше, для совместного лечения рака.

В таком аспекте изобретения предложен фармацевтический продукт, содержащий соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, как определено выше, и дополнительное противоопухолевое вещество, как определено выше, для совместного лечения рака.

В данном описании, когда термин "совместное лечение" используют со ссылкой на комбинированное лечение, следует понимать, что это может относиться к одновременному, разделному или последовательному введению. Ссылки на "совместное введение" следует интерпретировать аналогичным образом. В одном аспекте изобретения "совместное лечение" относится к одновременному введению. В другом аспекте изобретения "совместное лечение" относится к разделному введению. В еще одном аспекте изобретения "совместное лечение" относится к последовательному введению. Когда введение является последовательным или разделным, время выдержки перед введением второго компонента не должно быть таким, чтобы утрачивалось преимущество эффекта, возникающее в результате применения комбинации. Таким образом, в одном воплощении последовательное введение включает введение каждого компонента комбинации в течение периода 11 суток. В другом воплощении этот период составляет 10 суток. В еще одном воплощении этот период составляет 9 суток. В еще одном воплощении этот период составляет 8 суток. В еще одном воплощении этот период составляет 7 суток. В еще одном воплощении этот период составляет 6 суток. В еще одном воплощении этот период составляет 5 суток. В еще одном воплощении этот период составляет 4 суток. В еще одном воплощении этот период составляет 3 суток. В еще одном воплощении этот период составляет 2 суток. В еще одном воплощении этот период составляет 24 ч. В еще одном воплощении этот период составляет 12 ч.

Таким образом, в одном воплощении изобретения предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как определено в данном описании, и дополнительного противоопухолевого вещества для совместного лечения рака.

В одном воплощении изобретения предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как определено в данном описании, и дополнительного противоопухолевого вещества для одновременного, разделного или последовательного лечения рака.

В одном воплощении предложен способ продуцирования противоракового эффекта у теплокровного животного, такого как человек, который нуждается в таком лечении, включающий введение указанному животному соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и совместное введение дополнительного противоопухолевого вещества указанному животному, где количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и дополнительного противоопухолевого вещества являются в совокупности эффективными в продуцировании противоракового эффекта.

В одном воплощении предложен способ продуцирования противоракового эффекта у теплокровного животного, такого как человек, который нуждается в таком лечении, включающий введение указанному животному соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и одновременное, разделное или последовательное введение дополнительного противоопухолевого вещества указанному животному, где количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и дополнительного противоопухолевого вещества являются в совокупности эффективными в продуцировании противоракового эффекта.

При изготовлении лекарственных композиций важной для лекарственного вещества является фор-

ма, в которой оно может быть удобным образом обработано и переработано. Это является важным не только с точки зрения проведения промышленно приемлемого способа производства, но и с точки зрения последующего производства фармацевтических препаратов (например, пероральных лекарственных форм, таких как таблетки), содержащих активное соединение.

Различные физические свойства кристаллических форм относительно друг друга и относительно некристаллического состояния могут оказывать значительное влияние на химическую и фармацевтическую обработку соединения, особенно когда соединение готовят или используют в промышленном масштабе.

Кроме того, в изготовлении пероральных лекарственных композиций важно, чтобы достоверный и воспроизводимый профиль концентрации лекарства в плазме достигался после введения пациенту. Вариабельность профиля абсорбции лекарства у разных пациентов в желудке, кишечнике или кровотоке может влиять на безопасность и эффективность лекарства.

Химическая стабильность, стабильность в твердом состоянии и "срок годности" активных ингредиентов также являются очень важными факторами. Лекарственное вещество и содержащее его композиции должны быть способны сохранять эффективность в течение приемлемых периодов времени без существенного изменения физико-химических характеристик активного компонента (например, его химического состава, плотности, гигроскопичности и растворимости).

Более того, важным является способность предложить лекарственное средство в форме, которая является как можно более химически чистой.

Аморфные материалы могут представлять проблемы в этом отношении. Например, такие материалы, как правило, сложны в обработке и изготовлении, проявляют недостоверную растворимость и, как часто обнаруживают, являются нестабильными и химически загрязненными.

Специалисту в данной области понятно, что если лекарственное средство может быть легко получено в стабильной кристаллической форме, вышеупомянутые проблемы могут быть решены.

Таким образом, в изготовлении промышленно пригодных и фармацевтически приемлемых лекарственных композиций, важно предложить там, где это возможно, лекарственное средство в кристаллической и стабильной форме.

Следует отметить, однако, что эта цель не всегда достижима. Действительно, обычно невозможно предсказать, исходя только лишь из молекулярной структуры, каким будет поведение соединения при кристаллизации, ни самого по себе, ни в форме соли. Это может быть определено только эмпирически.

В дополнительном аспекте изобретения некоторые соединения и их соли могут быть получены в кристаллических формах. Эти кристаллические формы могут быть охарактеризованы как конкретные полиморфные формы. Когда говорят, что настоящее изобретение относится к кристаллической форме, степень кристалличности составляет предпочтительно более чем примерно 60%, более предпочтительно более чем примерно 80%, предпочтительно более чем примерно 90% и более предпочтительно более чем примерно 95%. Наиболее предпочтительно степень кристалличности составляет более чем примерно 98%.

Конкретные твердые формы, описанные здесь, проявляют картины дифракции рентгеновских лучей на порошке по существу такие же, как картины дифракции рентгеновских лучей на порошке, показанные на фигурах, и имеют индивидуальные значения 2-тета, как показано в таблицах, включенных в данное описание. Следует понимать, что значения 2-тета картины дифракции рентгеновских лучей на порошке могут слегка варьировать в зависимости от оборудования или в зависимости от образца, и такие записанные значения не следует интерпретировать как абсолютные.

Известно, что может быть получена картина дифракции рентгеновских лучей на порошке, имеющая одну или более ошибок измерения в зависимости от условий измерения (таких как используемое оборудование или аппаратура). Например, в целом известно, что интенсивности в картине дифракции рентгеновских лучей на порошке могут отклоняться в зависимости от условий измерения. Таким образом, следует понимать, что твердые формы по настоящему изобретению не ограничены кристаллами, которые дают картины дифракции рентгеновских лучей на порошке, идентичные картинам дифракции рентгеновских лучей на порошке, показанным на фигурах, и любые кристаллы, дающие картины дифракции рентгеновских лучей на порошке по существу такие же, как те, которые показаны на фигурах, входят в объем настоящего изобретения. Специалист в области рентгеновской порошковой дифракции способен оценить сходство по существу картин дифракции рентгеновских лучей на порошке.

Специалисты в области рентгеновской порошковой дифракции понимают, что на относительную интенсивность пиков могут влиять, например, размер зерен выше 30 мкм, а также неунитарные соотношения, которые могут влиять на анализ образцов. Специалисты также понимают, что на позицию отражений может влиять точная высота, на которую образец устанавливают в дифрактометр, а также калибровка нуля дифрактометра. Плоскостность поверхности образца также может оказывать небольшое влияние. Поэтому представляемые данные картин дифракции не следует воспринимать как абсолютные значения (Jenkins, R. & Snyder, R.L. 'Introduction to X-Ray Powder Diffractometry' John Wiley & Sons 1996; Bunn, C.W. (1948), Chemical Crystallography, Clarendon Press, London; Klug, H.P. & Alexander, L.E. (1974), X-Ray Diffraction Procedures).

В общем, ошибка измерений угла дифракции в рентгеновской порошковой дифрактограмме равна приблизительно плюс или минус $0,2^\circ$ 2-тета, и такую степень ошибки измерений следует принимать во внимание при рассмотрении картин дифракции рентгеновских лучей на порошке на фигурах, а также при прочтении данных, содержащихся в таблицах, включенных в данное описание. Более того, следует понимать, что интенсивности могут отклоняться в зависимости от экспериментальных условий и приготовления образца (предпочтительная ориентация).

В данном описании N-{2-{2-диметиламиноэтилметиламино}-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил}проп-2-енамид обозначен как "Соединение X". Было обнаружено, что исходно образуемое соединение X является аморфным твердым веществом. Несколько полезных кристаллических полиморфных форм в результате были получены с использованием условий, описанных здесь в экспериментальном разделе. Во всех воплощениях, относящихся к твердым формам, описанным здесь, пики на картинах дифракции рентгеновских лучей на порошке измерены с использованием CuKa излучения.

Полиморфная форма А соединения X.

Таким образом, в дополнительном аспекте изобретения предложена полиморфная форма А соединения X. Эта полиморфная форма может быть охарактеризована тем, что дает по меньшей мере одно из следующих значений 2θ , измеренных с использованием CuKa излучения: 7,8 и 21,8.

Полиморфная форма А соединения X характеризуется картиной дифракции рентгеновских лучей на порошке, по существу как показано на фиг. 1.

Десять пиков дифракции рентгеновских лучей на порошке для этой полиморфной формы [угол 2-тета (2θ), интенсивность (%)] представляют собой 7,8 (100%), 21,8 (73,4%), 13,3 (59,4%), 6,6 (49,5%), 23,9 (40,5%), 9,6 (38,1%), 14,5 (35,3%), 15,6 (33,2%), 22,7 (31,2%) и 19,1 (29,8%).

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная форма А соединения X, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере одним характеристическим пиком при значении 2-тета примерно равном $7,8^\circ$.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная форма А соединения X, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере одним характеристическим пиком при значении 2-тета примерно равном $21,8^\circ$.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная форма А соединения X, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере двумя характеристическими пиками при значениях 2-тета примерно равных $7,8^\circ$ и $21,8^\circ$.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная форма А соединения X, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с характеристическими пиками при значениях 2-тета примерно равных 7,8, 21,8, 13,3, 6,6, 23,9, 9,6, 14,5, 15,6, 22,7 и $19,1^\circ$.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная форма А соединения X, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке по существу такую же, как картина дифракции рентгеновских лучей на порошке, показанная на фиг. 1.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная форма А соединения X, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере одним характеристическим пиком при значении 2-тета равном $7,8^\circ$ плюс или минус $0,2^\circ$ 2-тета.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная форма А соединения X, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере одним характеристическим пиком при значении 2-тета равном $21,8^\circ$ плюс или минус $0,2^\circ$ 2-тета.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная форма А соединения X, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере двумя характеристическими пиками при значениях 2-тета равных $7,8^\circ$ и $21,8^\circ$, где указанные значения могут отличаться на плюс или минус $0,2^\circ$ 2-тета.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная форма А соединения X, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с характеристическими пиками при значениях 2-тета равных 7,8, 21,8, 13,3, 6,6, 23,9, 9,6, 14,5, 15,6, 22,7 и $19,1^\circ$, где указанные значения могут отличаться на плюс или минус $0,2^\circ$ 2-тета.

Полиморфная форма В соединения X.

В дополнительном аспекте изобретения предложена полиморфная форма В соединения X. Эта полиморфная форма может быть охарактеризована тем, что дает по меньшей мере одно из следующих значений 2θ , измеренных с использованием CuKa излучения: 9,3 и 23,4.

Полиморфная форма В соединения X характеризуется картиной дифракции рентгеновских лучей на порошке, по существу как показано на фиг. 3.

Десять пиков дифракции рентгеновских лучей на порошке для этой полиморфной формы [угол 2-тета (2θ), интенсивность (%)] представляют собой 9,3 (100%), 23,4 (75,0%), 10,5 (63,6%), 17,7 (54,3%), 21,0 (48,1%), 16,1 (46,4%), 26,1 (44,2%), 18,6 (41,8%), 26,7 (32,2%) и 20,6 (30,9%).

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная форма В соединения X, которая име-

ет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере одним характеристическим пиком при значении 2-тета примерно равном $9,3^\circ$.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная форма В соединения Х, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере одним характеристическим пиком при значении 2-тета примерно равном $23,4^\circ$.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная форма В соединения Х, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере двумя характеристическими пиками при значениях 2-тета примерно равных $9,3^\circ$ и $23,4^\circ$.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная форма В соединения Х, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с характеристическими пиками при значениях 2-тета примерно равных $9,3$, $23,4$, $10,5$, $17,7$, $21,0$, $16,1$, $26,1$, $18,6$, $26,7$ и $20,6^\circ$.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная форма В соединения Х, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке по существу такую же, как картина дифракции рентгеновских лучей на порошке, показанная на фиг. 3.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная форма В соединения Х, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере одним характеристическим пиком при значении 2-тета равном $9,3^\circ$ плюс или минус $0,2^\circ$ 2-тета.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная форма В соединения Х, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере одним характеристическим пиком при значении 2-тета равном $23,4^\circ$ плюс или минус $0,2^\circ$ 2-тета.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная форма В соединения Х, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере двумя характеристическими пиками при значениях 2-тета равных $9,3^\circ$ и $23,4^\circ$, где указанные значения могут отличаться на плюс или минус $0,2^\circ$ 2-тета.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная форма В соединения Х, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с характеристическими пиками при значениях 2-тета равных $9,3$, $23,4$, $10,5$, $17,7$, $21,0$, $16,1$, $26,1$, $18,6$, $26,7$ и $20,6^\circ$, где указанные значения могут отличаться на плюс или минус $0,2^\circ$ 2-тета.

Полиморфная форма С соединения Х.

В дополнительном аспекте изобретения предложена полиморфная форма С соединения Х. Эта полиморфная форма может быть охарактеризована тем, что дает по меньшей мере одно из следующих значений 2θ , измеренных с использованием CuK α излучения: $6,0$ и $11,3$.

Полиморфная форма С соединения Х характеризуется картиной дифракции рентгеновских лучей на порошке, по существу как показано на фиг. 5.

Десять пиков дифракции рентгеновских лучей на порошке для этой полиморфной формы [угол 2-тета (2θ), интенсивность (%)] представляют собой $6,0$ (100%), $11,3$ (58,2%), $7,5$ (40,5%), $10,3$ (21,9%), $12,0$ (20,1%), $24,9$ (19,4%), $13,0$ (16,9%), $14,5$ (13,5%), $16,5$ (13,5%) и $18,3$ (11,8%).

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная форма С соединения Х, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере одним характеристическим пиком при значении 2-тета примерно равном $6,0^\circ$.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная форма С соединения Х, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере одним характеристическим пиком при значении 2-тета примерно равном $11,3^\circ$.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная форма С соединения Х, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере двумя характеристическими пиками при значениях 2-тета примерно равных $6,0^\circ$ и $11,3^\circ$.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная форма С соединения Х, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с характеристическими пиками при значениях 2-тета примерно равных $6,0$, $11,3$, $7,5$, $10,3$, $12,0$, $24,9$, $13,0$, $14,5$, $16,5$ и $18,3^\circ$.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная форма С соединения Х, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке по существу такую же, как картина дифракции рентгеновских лучей на порошке, показанная на фиг. 5.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная форма С соединения Х, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере одним характеристическим пиком при значении 2-тета равном $6,0^\circ$ плюс или минус $0,2^\circ$ 2-тета.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная форма С соединения Х, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере одним характеристическим пиком при значении 2-тета равном $11,3^\circ$ плюс или минус $0,2^\circ$ 2-тета.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная форма С соединения Х, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере двумя характеристическими

пиками при значениях 2-тета равных $6,0^\circ$ и $11,3^\circ$, где указанные значения могут отличаться на плюс или минус $0,2^\circ$ 2-тета.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная форма С соединения Х, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с характеристическими пиками при значениях 2-тета равных $6,0$, $11,3$, $7,5$, $10,3$, $12,0$, $24,9$, $13,0$, $14,5$, $16,5$ и $18,3^\circ$, где указанные значения могут отличаться на плюс или минус $0,2^\circ$ 2-тета.

Полиморфная форма D соединения Х.

В дополнительном аспекте изобретения предложена полиморфная форма D соединения Х, которая, как полагают, является моногидратной кристаллической формой. Эта полиморфная форма может быть охарактеризована тем, что дает по меньшей мере одно из следующих значений 2θ , измеренных с использованием CuKa излучения: $9,3$ и $10,5$.

Полиморфная форма D соединения Х характеризуется картиной дифракции рентгеновских лучей на порошке, по существу как показано на фиг. 7.

Десять пиков дифракции рентгеновских лучей на порошке для этой полиморфной формы [угол 2-тета (2θ), интенсивность (%)] представляют собой $9,3$ (100%), $10,5$ (90,6%), $16,1$ (75,8%), $26,1$ (75,2%), $21,0$ (70,9%), $20,6$ (56,9%), $16,8$ (56,5%), $17,7$ (53,3%), $14,7$ (41,3%) и $9,7$ (38,3%).

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная форма D соединения Х, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере одним характеристическим пиком при значении 2-тета примерно равном $9,3^\circ$.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная форма D соединения Х, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере одним характеристическим пиком при значении 2-тета примерно равном $10,5^\circ$.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная форма D соединения Х, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере двумя характеристическими пиками при значениях 2-тета примерно равных $9,3^\circ$ и $10,5^\circ$.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная форма D соединения Х, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с характеристическими пиками при значениях 2-тета примерно равных $9,3$, $10,5$, $16,1$, $26,1$, $21,0$, $20,6$, $16,8$, $17,7$, $14,7$ и $9,7^\circ$.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная форма D соединения Х, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке по существу такую же, как картина дифракции рентгеновских лучей на порошке, показанная на фиг. 7.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная форма D соединения Х, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере одним характеристическим пиком при значении 2-тета равном $9,3^\circ$ плюс или минус $0,2^\circ$ 2-тета.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная форма D соединения Х, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере одним характеристическим пиком при значении 2-тета равном $10,5^\circ$ плюс или минус $0,2^\circ$ 2-тета.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная форма D соединения Х, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере двумя характеристическими пиками при значениях 2-тета равных $9,3^\circ$ и $10,5^\circ$, где указанные значения могут отличаться на плюс или минус $0,2^\circ$ 2-тета.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная форма D соединения Х, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с характеристическими пиками при значениях 2-тета равных $9,3$, $10,5$, $16,1$, $26,1$, $21,0$, $20,6$, $16,8$, $17,7$, $14,7$ и $9,7^\circ$, где указанные значения могут отличаться на плюс или минус $0,2^\circ$ 2-тета.

Полиморфная форма E соединения Х.

В дополнительном аспекте изобретения предложена полиморфная форма E соединения Х, которая, как полагают, является кристаллической 1,25-стехиометрически гидратной формой соединения Х. Эта полиморфная форма может быть охарактеризована тем, что дает по меньшей мере одно из следующих значений 2θ , измеренных с использованием CuKa излучения: $9,2$ и $22,9$.

Полиморфная форма E соединения Х характеризуется картиной дифракции рентгеновских лучей на порошке, по существу как показано на фиг. 10.

Десять пиков дифракции рентгеновских лучей на порошке для этой полиморфной формы [угол 2-тета (2θ), интенсивность (%)] представляют собой: $9,2$ (100%), $22,9$ (84,0%), $14,6$ (80,3%), $12,7$ (77,8%), $16,5$ (66,4%), $26,9$ (60,3%), $9,7$ (95,6%), $14,0$ (52,3%), $10,4$ (49,9%) и $19,5$ (48,3%).

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная форма E соединения Х, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере одним характеристическим пиком при значении 2-тета примерно равном $9,2^\circ$.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная форма E соединения Х, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере одним характеристическим

пиком при значении 2-тета примерно равном $22,9^\circ$.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная форма E соединения X, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере двумя характеристическими пиками при значениях 2-тета примерно равных $9,2^\circ$ и $22,9^\circ$.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная форма E соединения X, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с характеристическими пиками при значениях 2-тета примерно равных $9,2$, $22,9$, $14,6$, $12,7$, $16,5$, $26,9$, $9,7$, $14,0$, $10,4$ и $19,5^\circ$.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная форма E соединения X, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке по существу такую же, как картина дифракции рентгеновских лучей на порошке, показанная на фиг. 10.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная форма E соединения X, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере одним характеристическим пиком при значении 2-тета равном $9,2^\circ$ плюс или минус $0,2^\circ$ 2-тета.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная форма E соединения X, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере одним характеристическим пиком при значении 2-тета равном $22,9^\circ$ плюс или минус $0,2^\circ$ 2-тета.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная форма E соединения X, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере двумя характеристическими пиками при значениях 2-тета равных $9,2^\circ$ и $22,9^\circ$, где указанные значения могут отличаться на плюс или минус $0,2^\circ$ 2-тета.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная форма E соединения X, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с характеристическими пиками при значениях 2-тета равных $9,2$, $22,9$, $14,6$, $12,7$, $16,5$, $26,9$, $9,7$, $14,0$, $10,4$ и $19,5^\circ$, где указанные значения могут отличаться на плюс или минус $0,2^\circ$ 2-тета.

Полиморфная форма F соединения X.

В дополнительном аспекте изобретения предложена полиморфная форма F соединения X, которая, как полагают, является 0,25-стехиометрически гидратной формой соединения X. Эта полиморфная форма может быть охарактеризована тем, что дает по меньшей мере одно из следующих значений 2θ , измеренных с использованием CuK α излучения: $18,7$ и $8,99$.

Полиморфная форма F соединения X характеризуется картиной дифракции рентгеновских лучей на порошке, по существу как показано на фиг. 13.

Десять пиков дифракции рентгеновских лучей на порошке для этой полиморфной формы [угол 2-тета (2θ), интенсивность (%)] представляют собой: $18,7$ (100%), $8,9$ (87,7%), $15,1$ (80,3%), $25,4$ (74,6%), $14,5$ (72,3%), $22,9$ (69,6%), $9,9$ (51,1%), $28,2$ (42,0%), $8,2$ (24,2%) и $11,9$ (22,3%).

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная форма F соединения X, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере одним характеристическим пиком при значении 2-тета примерно равном $18,7^\circ$.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная форма F соединения X, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере одним характеристическим пиком при значении 2-тета примерно равном $8,9^\circ$.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная форма F соединения X, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере двумя характеристическими пиками при значениях 2-тета примерно равных $18,7^\circ$ и $8,9^\circ$.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная форма F соединения X, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с характеристическими пиками при значениях 2-тета примерно равных $18,7$, $8,9$, $15,1$, $25,4$, $14,5$, $22,9$, $9,9$, $28,2$, $8,2$ и $11,9^\circ$.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная форма F соединения X, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке по существу такую же, как картина дифракции рентгеновских лучей на порошке, показанная на фиг. 13.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная форма F соединения X, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере одним характеристическим пиком при значении 2-тета равном $18,7^\circ$ плюс или минус $0,2^\circ$ 2-тета.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная форма F соединения X, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере одним характеристическим пиком при значении 2-тета равном $8,9^\circ$ плюс или минус $0,2^\circ$ 2-тета.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная форма F соединения X, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере двумя характеристическими пиками при значениях 2-тета равных $18,7^\circ$ и $8,9^\circ$, где указанные значения могут отличаться на плюс или минус $0,2^\circ$ 2-тета.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная форма F соединения X, которая име-

ет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с характеристическими пиками при значениях 2-тета равных 18,7, 8,9, 15,1, 25,4, 14,5, 22,9, 9,9, 28,2, 8,2 и 11,9°, где указанные значения могут отличаться на плюс или минус 0,2° 2-тета.

Полиморфная форма К соединения X

В дополнительном аспекте изобретения предложена полиморфная форма К соединения X. Эта полиморфная форма может быть охарактеризована тем, что дает по меньшей мере одно из следующих значений 2 θ , измеренных с использованием CuKa излучения: 8,4 и 9,7.

Полиморфная форма К соединения X характеризуется картиной дифракции рентгеновских лучей на порошке, по существу как показано на фиг. 16.

Десять пиков дифракции рентгеновских лучей на порошке для этой полиморфной формы [угол 2-тета (2 θ), интенсивность (%)] представляют собой: 8,4 (100%), 9,7 (37,7%), 12,2 (32,4%), 15,1 (25,2%), 24,7 (20,7%), 9,0 (16,8%), 21,9 (13,9%), 19,5 (13,9%), 24,2 (13,8%) и 18,3 (11,8%).

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная форма К соединения X, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере одним характеристическим пиком при значении 2-тета примерно равном 8,4°.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная форма К соединения X, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере одним характеристическим пиком при значении 2-тета примерно равном 9,7°.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная форма К соединения X, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере двумя характеристическими пиками при значениях 2-тета примерно равных 8,4° и 9,7°.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная форма К соединения X, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с характеристическими пиками при значениях 2-тета примерно равных 8,4, 9,7, 12,2, 15,1, 24,7, 9,0, 21,9, 19,5, 24,2 и 18,3°.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная форма К соединения X, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке по существу такую же, как картина дифракции рентгеновских лучей на порошке, показанная на фиг. 16.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная форма К соединения X, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере одним характеристическим пиком при значении 2-тета равном 8,4° плюс или минус 0,2° 2-тета.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная форма К соединения X, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере одним характеристическим пиком при значении 2-тета равном 9,7° плюс или минус 0,2° 2-тета.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная форма К соединения X, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере двумя характеристическими пиками при значениях 2-тета равных 8,4° и 9,7°, где указанные значения могут отличаться на плюс или минус 0,2° 2-тета.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная форма К соединения X, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с характеристическими пиками при значениях 2-тета равных 8,4, 9,7, 12,2, 15,1, 24,7, 9,0, 21,9, 19,5, 24,2 и 18,3°, где указанные значения могут отличаться на плюс или минус 0,2° 2-тета.

В данном описании мезилатная соль N-(2-{2-диметиламиноэтилметиламино}-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндолил)пиридин-2-ил]амино}фенил)проп-2-енамида обозначена как "Мезилатная соль Y".

Полиморфная форма А мезилатной соли Y.

В дополнительном аспекте изобретения предложена полиморфная форма А мезилатной соли Y. Эта полиморфная форма может быть охарактеризована тем, что дает по меньшей мере одно из следующих значений 2 θ , измеренных с использованием CuKa излучения: 5,6 и 6,5.

Полиморфная форма А мезилатной соли Y характеризуется картиной дифракции рентгеновских лучей на порошке, по существу как показано на фиг. 18.

Десять пиков дифракции рентгеновских лучей на порошке для этой полиморфной формы [угол 2-тета (2 θ), интенсивность (%)] представляют собой: 5,6 (100%), 6,5 (66,7%), 10,2 (97,2%), 21,0 (96,2%), 13,5 (91,7%), 22,7 (89,6%), 19,3 (80,6%), 27,3 (75,7%), 15,7 (71,2%) и 19,9 (66,7%).

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная форма А мезилатной соли Y, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере одним характеристическим пиком при значении 2-тета примерно равном 5,6°.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная форма А мезилатной соли Y, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере одним характеристическим пиком при значении 2-тета примерно равном 6,5°.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная форма А мезилатной соли Y, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере двумя характеристиче-

скими пиками при значениях 2-тета примерно равных $5,6^\circ$ и $6,5^\circ$.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная форма А мезилатной соли Y, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с характеристическими пиками при значениях 2-тета примерно равных 5,6, 6,5, 10,2, 21,0, 13,5, 22,7, 19,3, 27,3, 15,7 и $19,9^\circ$.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная форма А мезилатной соли Y, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке по существу такую же, как картина дифракции рентгеновских лучей на порошке, показанная на фиг. 18.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная форма А мезилатной соли Y, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере одним характеристическим пиком при значении 2-тета равном $5,6^\circ$ плюс или минус $0,2^\circ$ 2-тета.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная форма А мезилатной соли Y, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере одним характеристическим пиком при значении 2-тета равном $6,5^\circ$ плюс или минус $0,2^\circ$ 2-тета.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная форма А мезилатной соли Y, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере двумя характеристическими пиками при значениях 2-тета равных $5,6^\circ$ и $6,5^\circ$, где указанные значения могут отличаться на плюс или минус $0,2^\circ$ 2-тета.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная форма А мезилатной соли Y, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с характеристическими пиками при значениях 2-тета равных 5,6, 6,5, 10,2, 21,0, 13,5, 22,7, 19,3, 27,3, 15,7 и $19,9^\circ$, где указанные значения могут отличаться на плюс или минус $0,2^\circ$ 2-тета.

Полиморфная форма В мезилатной соли Y.

В дополнительном аспекте изобретения предложена полиморфная форма В мезилатной соли Y. Эта полиморфная форма может быть охарактеризована тем, что дает по меньшей мере одно из следующих значений 2 θ , измеренных с использованием CuK α излучения: 7,2 и 8,6.

Полиморфная форма В мезилатной соли Y характеризуется картиной дифракции рентгеновских лучей на порошке, по существу как показано на фиг. 20.

Десять пиков дифракции рентгеновских лучей на порошке для этой полиморфной формы [угол 2-тета (2θ), интенсивность (%)] представляют собой: 7,2 (50,2%), 8,6 (55,2%), 15,3 (100%), 10,4 (92,6%), 25,7 (74,0%), 26,1 (63,9%), 16,4 (55,2%), 9,5 (47,5%), 22,1 (46,9%) и 18,8 (47,7%).

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная форма В мезилатной соли Y, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере одним характеристическим пиком при значении 2-тета примерно равном $7,2^\circ$.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная форма В мезилатной соли Y, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере одним характеристическим пиком при значении 2-тета примерно равном $8,6^\circ$.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная форма В мезилатной соли Y, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере двумя характеристическими пиками при значениях 2-тета примерно равных $7,2^\circ$ и $8,6^\circ$.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная форма В мезилатной соли Y, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с характеристическими пиками при значениях 2-тета примерно равных 7,2, 8,6, 15,3, 10,4, 25,7, 26,1, 16,4, 9,5, 22,1 и $18,8^\circ$.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная форма В мезилатной соли Y, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке по существу такую же, как картина дифракции рентгеновских лучей на порошке, показанная на фиг. 20.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная форма В мезилатной соли Y, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере одним характеристическим пиком при значении 2-тета равном $7,2^\circ$ плюс или минус $0,2^\circ$ 2-тета.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная форма В мезилатной соли Y, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере одним характеристическим пиком при значении 2-тета равном $8,6^\circ$ плюс или минус $0,2^\circ$ 2-тета.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная форма В мезилатной соли Y, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с по меньшей мере двумя характеристическими пиками при значениях 2-тета равных $7,2^\circ$ и $8,6^\circ$, где указанные значения могут отличаться на плюс или минус $0,2^\circ$ 2-тета.

Согласно настоящему изобретению предложена полиморфная форма В мезилатной соли Y, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с характеристическими пиками при значениях 2-тета равных 7,2, 8,6, 15,3, 10,4, 25,7, 26,1, 16,4, 9,5, 22,1 и $18,8^\circ$, где указанные значения могут отличаться на плюс или минус $0,2^\circ$ 2-тета.

Перечень фигур

Все чертежи относятся к твердым формам соединения N-{2-{2-диметиламиноэтилметиламино}-4-метокси-5-[[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)проп-2-енамида ("Соединение X") или его мезилатной соли, когда указано ("Мезилатная соль Y").

- Фиг. 1 - картина дифракции рентгеновских лучей на порошке формы А.
- Фиг. 2 - термограмма ДСК формы А.
- Фиг. 3 - картина дифракции рентгеновских лучей на порошке формы В.
- Фиг. 4 - термограмма ДСК формы В.
- Фиг. 5 - картина дифракции рентгеновских лучей на порошке формы С.
- Фиг. 6 - термограмма ДСК формы С.
- Фиг. 7 - картина дифракции рентгеновских лучей на порошке формы D (моногидрат).
- Фиг. 8 - термограмма ДСК формы D моногидрата.
- Фиг. 9 - термограмма ТГА формы D моногидрата.
- Фиг. 10 - картина дифракции рентгеновских лучей на порошке формы E (гидратированная форма).
- Фиг. 11 - термограмма ДСК формы E (гидратированная форма).
- Фиг. 12 - термограмма ТГА формы E (гидратированная форма).
- Фиг. 13 - картина дифракции рентгеновских лучей на порошке формы F (гидратированная форма).
- Фиг. 14 - термограмма ДСК формы F (гидратированная форма).
- Фиг. 15 - термограмма ТГА формы F (гидратированная форма).
- Фиг. 16 - картина дифракции рентгеновских лучей на порошке формы К.
- Фиг. 17 - термограмма ДСК формы К.
- Фиг. 18 - картина дифракции рентгеновских лучей на порошке формы А мезилатной соли.
- Фиг. 19 - термограмма ДСК формы А мезилатной соли.
- Фиг. 20 - картина дифракции рентгеновских лучей на порошке формы В мезилатной соли.
- Фиг. 21 - термограмма ДСК формы В мезилатной соли.

Методики химического синтеза и биологического анализа.

Следующие сокращения могут быть использованы: THF означает тетрагидрофуран; DIPEA означает диизопропилэтиламин; насыщ. означает насыщенный водный раствор; FCC означает флэш-колоночную хроматографию с использованием диоксида кремния; TFA означает трифторуксусную кислоту; к.т. означает комнатную температуру; DMF означает N,N-диметилформамид; DMSO означает диметилсульфоксид; DMA означает N,N-диметилацетамид; EtOAc означает этилацетат; ч. означает час(ы); протонный ЯМР: (¹H ЯМР) определяли с использованием дейтерированного диметилсульфоксида при 400 или 500 МГц при примерно 20-30°C, если не указано иное. Использованы стандартные сокращения для ЯМР (s означает синглет; d означает дублет; dd означает дублет дублетов; t означает триплет; q означает квартет; r означает пентет; m означает мультиплет; br означает широкий; и так далее). Когда железо упоминается в качестве реагента, оно представляет собой порошок железа, 325 меш и восстановленный водород. Приведенные значения анализа (мкМ) для данного примера представляют собой значения концентрации, при которой наблюдается 50%-ное ингибирование (IC₅₀). Дифракцию рентгеновских лучей на порошке (XRPD) осуществляли с использованием оборудования Bruker D4. Рентгеновскую порошковую дифрактограмму определяли путем закрепления образца кристаллического материала на монокристаллической кремниевой пластинке (SSC) Bruker и разравнивания образца в тонкий слой с помощью предметного стекла. Образец вращали со скоростью 30 об/мин (для улучшения статистических подсчетов) и облучали рентгеновскими лучами, генерируемыми медной длинно-тонкофокусной трубкой, работающей при 40 кВ и 40 мА, с длиной волны 1,5418 Ангстрем (CuKα излучение). Коллимированный пучок рентгеновских лучей от источника пропускали через установку с автоматически регулируемой расходимостью щелей при V20 (длина пути 20 мм), и отраженное излучение направляли через антирассеивающую щель 5,89 мм и детекторную щель 9,55 мм. Образец подвергали воздействию в течение 0,03 с с шагом 2-тета 0,00570° (непрерывный режим сканирования) в интервале углов 2-тета от 2 до 40° в режиме тета-тета. Время прогона составляло 3 мин 36 с. Этот прибор был оснащен детектором, определяющим изменение положения (Lynxeye). Контроль и сбор данных осуществляли с помощью Dell Optiplex 686 NT 4.0 Workstation, работающего с программным продуктом Diffra+. Дифференциальную сканирующую калориметрию (ДСК) осуществляли с использованием дифференциального сканирующего калориметра "TA Instruments Q1000. Как правило, менее чем 5 мг материала, помещенного в стандартный алюминиевый тигель с крышкой, нагревали в диапазоне температур от 25°C до 300°C с постоянной скоростью нагревания 10°C в 1 мин. Использовали продувку газообразным азотом со скоростью потока 50 мл в 1 мин. Любую кристаллическую форму, которая дает дифрактограммы XRPD или термограммы ДСК по существу идентичные тем, которые здесь описаны, входят в объем настоящих изобретений. Специалист в данной области техники способен определить сходство по существу дифрактограмм и термограмм.

Анализ 1. Анализ клеточного фосфорилирования EGFR с делецией в экзоне 19 (активирующий одиночный мутант).

Линию клеток легких человека PC9 (EGFR с делецией в экзоне 19) получали из Американской коллекции типовых культур. PC9 сохраняли в среде RPMI 1640, содержащей 10%-ную эмбриональную телячью сыворотку и 2 mM глутамин. Клетки выращивали в увлажняемом инкубаторе при 37°C с 5% CO₂. Анализы для измерения клеточного фосфорилирования эндогенного p-EGFR в клеточных лизатах осуществляли согласно протоколу, описанному в R&D Systems DuoSet IC Human Phospho-EGF RELISA (R&D Systems, номер по каталогу #DYC1095).

40 мкл клеток высевали (10000 клеток/лунка) в ростовую среду в черных 384-луночных планшетах Corning с прозрачным дном и инкубировали при 37°C с 5% CO₂ в течение ночи. Клетки акустически дозировали с использованием Echo 555, при этом соединения серийно разбавляли в 100%-ном DMSO. Планшеты инкубировали в течение дополнительных 2 ч, затем среду отсасывали и в каждую лунку добавляли 40 мкл 1x буфера для лизиса. Черные 384-луночные планшеты Greiner с высоким связыванием покрывали иммобилизованным антителом и затем блокировали 3%-ным BSA. После удаления блока 15 мкл лизата переносили в черные 384-луночные планшеты Greiner с высоким связыванием и инкубировали в течение 2 ч. После аспирации и промывки планшетов PBS добавляли 20 мкл детектируемого антитела и инкубировали в течение 2 ч. После аспирации и промывки планшетов PBS добавляли 20 мкл флуорогенного пероксидазного субстрата QuantaBlu (Thermo Fisher Scientific, номер по каталогу 15169) и инкубировали в течение 1 ч. В планшеты добавляли 20 мкл раствора, блокирующего QuantaBlu, и флуоресценцию считывали на планшет-ридере Envision с использованием длины волны возбуждения 352 нм и длины волны излучения 460 нм. Данные, полученные с каждым соединением, вводили в программный пакет (такой как Origin) для аналитической аппроксимации кривых. Исходя из этих данных получали значения IC₅₀, определенные путем расчета концентрации соединения, которое требуется для получения 50% эффекта.

Анализ 2. Анализ клеточного фосфорилирования L858R/T790M EGFR (двойной мутант).

Линии клеток легких человека NCI-H1975 получали из Американской коллекции типовых культур. NCI-H1975 сохраняли в среде RPMI 1640, содержащей 10%-ную эмбриональную телячью сыворотку и 2 mM глутамин. Клетки выращивали в увлажняемом инкубаторе при 37°C с 5% CO₂. Анализы для измерения клеточного фосфорилирования эндогенного p-EGFR в клеточных лизатах осуществляли согласно протоколу, описанному в R&D Systems DuoSet IC Human Phospho-EGF R ELISA (R&D Systems, номер по каталогу #DYC1095). 40 мкл клеток высевали (10000 клеток/лунка) в ростовую среду в черных 384-луночных планшетах Corning с прозрачным дном и инкубировали при 37°C с 5% CO₂ в течение ночи. Клетки акустически дозировали с использованием Echo 555, при этом соединения серийно разбавляли в 100%-ном DMSO. Планшеты инкубировали в течение дополнительных 2 ч, затем среду отсасывали и в каждую лунку добавляли 40 мкл 1x буфера для лизиса. Черные 384-луночные планшеты Greiner с высоким связыванием покрывали иммобилизованным антителом и затем блокировали 3%-ным BSA. После удаления блока, 15 мкл лизата переносили в черные 384-луночные планшеты Greiner с высоким связыванием и инкубировали в течение 2 ч. После аспирации и промывки планшетов PBS добавляли 20 мкл детектируемого антитела и инкубировали в течение 2 ч. После аспирации и промывки планшетов PBS добавляли 20 мкл флуорогенного пероксидазного субстрата QuantaBlu (Thermo Fisher Scientific, номер по каталогу 15169) и инкубировали в течение 1 ч. В планшеты добавляли 20 мкл раствора, блокирующего QuantaBlu, и флуоресценцию считывали на планшет-ридере Envision с использованием длины волны возбуждения 352 нм и длины волны излучения 460 нм. Данные, полученные с каждым соединением, вводили в программный пакет (такой как Origin) для аналитической аппроксимации кривых. Исходя из этих данных получали значения IC₅₀, определенные путем расчета концентрации соединения, которое требуется для получения 50% эффекта.

Анализ 3. Анализ клеточного фосфорилирования EGFR дикого типа.

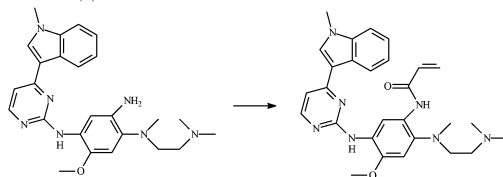
Линию клеток толстой кишки человека LoVo получали из Американской коллекции типовых культур. LoVo сохраняли в среде RPMI 1640, содержащей 3%-ную обедненную эмбриональную телячью сыворотку и 2 mM глутамин. Клетки выращивали в увлажняемом инкубаторе при 37°C с 5% CO₂. Анализы для измерения клеточного фосфорилирования эндогенного p-EGFR в клеточных лизатах осуществляли согласно протоколу, описанному в R&D Systems DuoSet IC Human Phospho-EGF R ELISA (R&D Systems, номер по каталогу #DYC1095). 40 мкл клеток высевали (15000 клеток/лунка) в ростовую среду в черных 384-луночных планшетах Corning с прозрачным дном и инкубировали при 37°C с 5% CO₂ в течение ночи. Клетки акустически дозировали с использованием Echo 555, при этом соединения серийно разбавляли в 100%-ном DMSO. Планшеты инкубировали в течение дополнительных 2 ч, затем стимулировали 100 нг/мл в течение 10 мин и среду отсасывали и в каждую лунку добавляли 40 мкл 1x буфера для лизиса. Черные 384-луночные планшеты Greiner с высоким связыванием покрывали иммобилизованным антителом и затем блокировали 3%-ным BSA. После удаления блока, 15 мкл лизата переносили в черные 384-луночные планшеты Greiner с высоким связыванием и инкубировали в течение 2 ч. После аспирации

и промывки планшетов PBS добавляли 20 мкл детектируемого антитела и инкубировали в течение 2 ч. После аспирации и промывки планшетов PBS добавляли 20 мкл флуорогенного пероксидазного субстрата QuantaBlu (Thermo Fisher Scientific, номер по каталогу 15169) и инкубировали в течение 1 ч. В планшеты добавляли 20 мкл раствора, блокирующего QuantaBlu, и флуоресценцию считывали на планшет-ридере Envision с использованием длины волны возбуждения 352 нм и длины волны излучения 460 нм. Данные, полученные с каждым соединением, вводили в программный пакет (такой как Origin) для аналитической аппроксимации кривых. Исходя из этих данных получали значения IC_{50} , определенные путем расчета концентрации соединения, которое требуется для получения 50% эффекта.

Данные анализа (мкМ) для соединений примеров этой заявки показаны в таблице ниже. Хотя данные анализа изложены с определенным количеством значащих цифр, это не следует воспринимать как представление того, что данные определяют с точностью именно до этого количества значащих цифр.

№ Примера	Анализ 1	Анализ 2	Анализ 3
28	0,01292	0,01144	0,4938
28A	0,01975	0,01271	1,443
29	0,001228	0,0008846	0,04652
30	0,07375	0,05211	1,613
31	0,03746	0,00734	2,506
32	0,138	0,02378	10,53
33	0,8916	1,158	11,86
34	0,009044	0,003767	0,1526
35	0,008571	0,006772	0,2623
36	0,04329	0,03272	1,051
37	0,002112	0,001814	0,04859
38	0,005092	0,004405	0,5384
39	0,002336	0,001005	0,2484
40	0,0124	0,01477	>30
41	0,02863	0,0295	1,841
42	0,005192	0,005161	0,4542
43	0,01817	0,01055	1,34
44	0,03329	0,0256	3,64
45	0,1102	0,041	7,396
46	0,1289	0,09293	7,091
47	0,1939	0,1192	15,45
48	0,03988	0,03098	1,579
49	0,0742	0,05097	3,093
50	0,1145	0,1297	7,626
51	0,01296	0,007713	0,4622
52	0,02603	0,01501	1,4
53	0,03537	0,02824	2,638
54	0,003217	0,002803	0,1832
55	0,006433	0,002863	0,5066
56	0,04433	0,02922	3,504
57	0,006455	0,01452	0,08931
58	0,007085	0,01683	0,1786
59	0,002266	0,003021	0,02816
60	0,0146	0,04886	0,6241

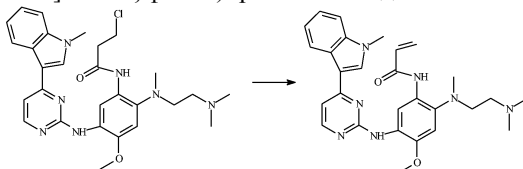
Пример 28. N-(2-{2-Диметиламиноэтилметиламино}-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино} фенил)проп-2-енамид



Раствор акрилоилхлорида (34,5 мг, 0,38 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) добавляли по каплям к перемешиваемой смеси N^1 -(2-диметиламиноэтил)-5-метокси- N^1 -метил- N^4 -[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]бензол-1,2,4-триамина (промежуточное соединение 100, 170 мг, 0,38 ммоль) и DIPEA (0,073 мл, 0,42 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл), которую охлаждали в бане лед/вода. Смесь перемешивали в течение 1,5 ч и затем разбавляли CH_2Cl_2 (25 мл) и промывали насыщ. $NaHCO_3$ (50 мл). Водные промывки экстрагировали

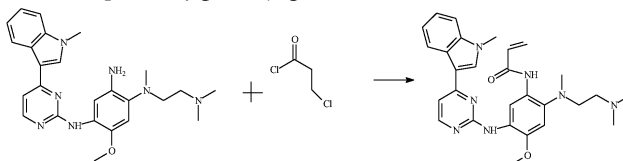
CH_2Cl_2 (2×25 мл). Объединенные органические растворы сушили (MgSO_4) и концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC с элюированием 0-4% 7 н. метанольного аммиака в CH_2Cl_2 и после растирания с диэтиловым эфиром получали указанное в заголовке соединение (75 мг, 39%) в виде твердого вещества кремового цвета; ^1H ЯМР: 2.21 (6H, s), 2.29 (2H, t), 2.72 (3H, s), 2.89 (2H, t), 3.86 (3H, s), 3.92 (3H, s), 5.77 (1H, dd), 6.27 (1H, dd), 6.43 (1H, dd), 7.04 (1H, s), 7.15 (1H, t), 7.20-7.27 (2H, m), 7.53 (1H, d), 7.91 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.33 (1H, d), 8.68 (1H, s), 9.14 (1H, s), 10.22 (1H, s); m/z: $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 500,42.

Пример 28 (альтернативный синтез 1). N-(2-{2-Диметиламиноэтилметиламино}-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)проп-2-енамид



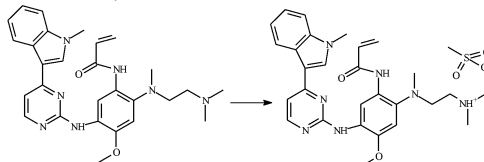
К перемешиваемому раствору 3-хлор-N-[2-[2-диметиламиноэтил(метил)амино]-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил]пропанамида (промежуточное соединение 174, 31,5 г, 58,76 ммоль) в ацетонитриле (310 мл) при к.т. добавляли триэтиламин (17,84 г, 176,28 ммоль). Полученную смесь нагревали до 80°C в течение 6 ч, затем охлаждали до к.т. Затем добавляли воду (130 мл) и смесь перемешивали в течение 12 ч. Смесь затем фильтровали, промывали смесью воды и ацетонитрила (160 мл, 1:1) и сушили при 50°C в течение ночи с получением указанного в заголовке соединения (19,2 г, 94%) в виде твердой формы, идентифицированной как полиморфная форма D. ^1H ЯМР: 2.69 (3H, s), 2.83 (6H, d), 3.35 (4H, s), 3.84 (3H, s), 3.91 (3H, s), 5.75 (1H, d), 6.28 (1H, d), 6.67 (1H, dd), 7.05-7.23 (2H, m), 7.29 (1H, t), 7.43 (1H, d), 7.56 (1H, d), 8.21 (2H, s), 8.81 (1H, s), 9.47 (1H, s), 9.52 (1H, s), m/z: $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 500,26.

Пример 28 (альтернативный синтез 2). N-(2-{2-Диметиламиноэтилметиламино}-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)проп-2-енамид



К перемешиваемому раствору N¹-(2-диметиламиноэтил)-5-метокси-N¹-метил-N⁴-[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]бензол-1,2,4-триамина (промежуточное соединение 100, 10 г, 21,32 ммоль) в THF (95 мл) и воде (9,5 мл) при 0°C добавляли 3-хлорпропаноилхлорид (3,28 г, 25,59 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 15 мин, затем добавляли NaOH (3,48 г, 85,28 ммоль). Полученную смесь нагревали до 65°C в течение 10 ч. Смесь затем охлаждали до к.т. и добавляли CH_3OH (40 мл) и воду (70 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием, промывали водой (25 мл) и сушили при 50°C в течение 12 ч с получением указанного в заголовке соединения (7,0 г, 94%) в виде твердой формы, идентифицированной как полиморфная форма D. ^1H ЯМР: 2.69 (3H, s), 2.83 (6H, d), 3.35 (4H, s), 3.84 (3H, s), 3.91 (3H, s), 5.75 (1H, d), 6.28 (1H, d), 6.67 (1H, dd), 7.05-7.23 (2H, m), 7.29 (1H, t), 7.43 (1H, d), 7.56 (1H, d), 8.21 (2H, s), 8.81 (1H, s), 9.47 (1H, s), 9.52 (1H, s), $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 500,26.

Пример 28А. N-(2-{2-Диметиламиноэтилметиламино}-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)проп-2-енамид, соль мезилат



Процедура 1. К перемешиваемому раствору N-[2-[2-диметиламиноэтил(метил)амино]-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил]проп-2-енамида (пример 28, 20 г, 36,63 ммоль) в этаноле (120 мл) и EtOAc (80 мл) при 70°C добавляли метансульфоновую кислоту (3,59 г, 36,63 ммоль) в виде раствора в EtOAc (40 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 1,5 ч. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием и сушили при 80°C под вакуумом в течение ночи с получением указанной в заголовке соли (20,5 г, 94%) в твердой форме, определенной как полиморфная форма В для этой соли.

Процедура 2. К перемешиваемому раствору N-[2-[2-диметиламиноэтил(метил)амино]-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил]проп-2-енамида (пример 28, 5 г, 9,11 ммоль) в ацетоне (45,5 мл) и воде (4,55 мл) при 50°C добавляли метансульфоновую кислоту (0,893 г, 9,11 ммоль) в виде раствора в ацетоне (4,55 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 1,5 ч. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием и сушили при 80°C под вакуумом в течение ночи с получением ука-

занной заголовке соли (4,9 г, 94%) в твердой форме, определенной как полиморфная форма В для этой соли; ^1H ЯМР (ацетон- d_6): 2.72 (3H, s), 2.96 (3H, s), 3.01 (6H, s), 3.58 (3H, t), 3.87-3.90 (7H, m), 5.76 (1H, dd), 6.38-6.53 (2H, m), 7.12 (1H, t), 7.20 (1H, t), 7.29 (1H, s), 7.40 (2H, t), 8.07-8.16 (3H, m), 8.56 (1H, s), 9.30 (1H, s), 9.60 (1H, s), 9.66 (1H, s); m/z: $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 500,26.

Процедура 3. Полиморфную форму А соли мезилат N-(2-{2-диметиламиноэтилметиламино}-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндо-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)проп-2-енамида получали аналогично тому, как описано выше в масштабе приблизительно 50 мг, за исключением того, что в качестве растворителя использовали ацетонитрил. Более конкретно, приблизительно 9,6 мг метансульфоновой кислоты растворяли в минимальном объеме ацетонитрила. Приблизительно 50 мг N-(2-{2-диметиламиноэтилметиламино}-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндо-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)проп-2-енамида также растворяли в минимальном объеме ацетонитрила и затем полученный раствор добавляли к раствору метансульфоновой кислоты. При добавлении происходило образование твердого вещества. Это твердое вещество собирали фильтрованием и подвергали воздушной сушке и затем анализировали. Конкретную твердую форму, полученную в этом эксперименте, обозначали как полиморфная форма А этой соли.

Промежуточное соединение 11. 3-(2,5-Дихлорпиримидин-4-ил)-1Н-индол.

CH_3MgBr (3,2 М в 2-метилтетрагидрофуране, 3,37 мл, 10,79 ммоль) при 0°C добавляли по каплям в течение 10 мин к раствору индола (1,28 г, 10,79 ммоль) в THF (6 мл). Раствор затем перемешивали при 0-2°C в течение 0,5 ч. Затем по каплям добавляли 2,4,5-трихлорпиримидин (1 г, 5,40 ммоль), что привело к получению желтого раствора. Ледяную баню удаляли, затем раствор перемешивали при к.т. в течение 1 ч, получая красный раствор. Смесь нагревали до 60°C и затем перемешивали при 60°C в течение 1,5 ч. Смесь затем охлаждали до к.т. и по каплям добавляли уксусную кислоту (634 мкл, 11,06 ммоль). Добавляли воду (9,90 мл) и THF (2 мл), затем смесь перемешивали в течение 20 мин при 60°C, получая двухфазный раствор. Слои разделяли и к органическому раствору добавляли гептан (11 мл), что приводило к кристаллизации твердого вещества. Твердое вещество собирали фильтрованием, промывали гептаном (2 мл) и сушили в вакуумной печи с получением указанного в заголовке соединения (1,015 г, 66%) в виде желтого твердого вещества; ^1H ЯМР: 7.24-7.32 (2H, m), 7.55-7.58 (1H, m), 8.52-8.55 (1H, m), 8.71-8.73 (2H, m), 12.24 (1H, s); m/z: $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 264, 266.

Промежуточное соединение 23. 4-Фтор-2-метокси-5-нитроанилин.

4-Фтор-2-метоксианилин (2,4 г, 17,00 ммоль) добавляли порциями к концентрированной H_2SO_4 (15 мл), которую охлаждали в бане лед/вода, и где в процессе добавления температуру поддерживали ниже 15°C. Смесь перемешивали до тех пор, пока не растворялось все твердое вещество, которое образовалось. Порциями добавляли KNO_3 (0,815 г, 17,00 ммоль) так, чтобы температура поддерживалась ниже 10°C. Смесь перемешивали в течение ночи и затем вливали в смесь лед/вода. Смесь подщелачивали концентрированным NH_4OH . Полученное твердое вещество отфильтровывали и затем растворяли в CH_2Cl_2 , промывали водой, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали на диоксиде кремния. В результате очистки посредством FCC с элюированием 50-0% гептана в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединения (2,450 г, 77%) в виде желтого кристаллического твердого вещества; ^1H ЯМР: 3.91 (3H, s), 5.21 (2H, s), 7.03 (1H, d), 7.35 (1H, d); m/z: $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 187,4.

Промежуточное соединение 87. 5-Хлор-N-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофенил)-4-(1-метилиндо-3-ил)пиримидин-2-амин.

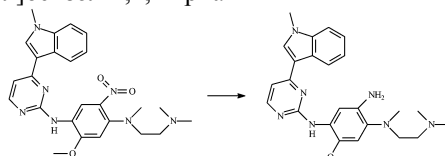
Смесь 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-1-метилиндола (промежуточное соединение 88, 1281 мг, 4,60 ммоль), моногидрата п-толуолсульфоновой кислоты (964 мг, 5,07 ммоль) и 4-фтор-2-метокси-5-нитроанилина (промежуточное соединение 23, 900 мг, 4,84 ммоль) в 2-пентаноле (50 мл) нагревали при 125°C в течение 18 ч. При охлаждении из раствора выпадал осадок. Осадок собирали фильтрованием, промывали CH_3OH (10 мл) и диэтиловым эфиром (20 мл) и сушили на фильтре с получением указанного в заголовке соединения (1,42 г, 72%) в виде желто-коричневого твердого вещества, которое использовали без дальнейшей очистки; ^1H ЯМР: 3.91 (3H, s), 3.96 (3H, s), 7.05 (1H, t), 7.23-7.3 (1H, m), 7.39 (1H, d), 7.53 (1H, d), 8.33 (1H, d), 8.47 (1H, s), 8.58 (1H, s), 8.65 (1H, d), 8.76 (1H, s); m/z: $\text{ES}^+ \text{MH}^+$ 428,10.

Промежуточное соединение 88. 3-(2,5-Дихлорпиримидин-4-ил)-1-метилиндо-3-ил.

NaNH_2 (0,795 г, 19,88 ммоль) при 0°C под N_2 добавляли к 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-1Н-индолу (промежуточное соединение 11, 5,0 г, 18,9 ммоль) в THF (200 мл) и смесь перемешивали при 0°C в течение 0,25 ч. Затем добавляли CH_3I (1,243 мл, 19,88 ммоль) и смесь оставляли нагреваться до к.т. и перемешивали в течение 1 ч. Смесь снова охлаждали в ледяной бане и добавляли дополнительное количество NaNH_2 (0,795 г, 19,88 ммоль). Суспензию перемешивали при 0°C в течение 10 мин, затем добавляли CH_3I (1,243 мл, 19,88 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч. Смесь затем разбавляли водой (100 мл), что приводило к образованию некоторого количества твердого вещества. Твердое вещество собирали фильтрованием и промывали водой и EtOAc и затем сушили с получением указанного в заголовке соединения (3,67 г, 70%) в виде бежевого твердого вещества. Органический раствор дополнительно промывали водой и насыщ. раствором и затем сушили (MgSO_4) и концентрировали в вакууме. В результате растирания остатка с диэтиловым эфиром получали твердое вещество, которое собирали фильтрованием и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (477 мг, 9%) в виде коричневого твердого ве-

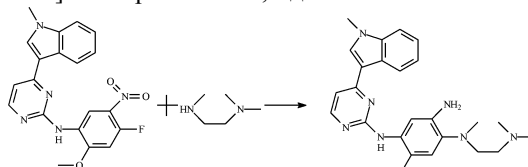
щества. Этот материал имел чистоту только 71%, поэтому его хранили отдельно от более ранней партии; ^1H ЯМР: 3.97 (3H, s), 7.34 (2H, dtd), 7.59-7.65 (1H, m), 8.56 (1H, dd), 8.73 (1H, s), 8.79 (1H, s); m/z: ES^+MH^+ 278,06.

Промежуточное соединение 100. N^1 -(2-Диметиламиноэтил)-5-метокси- N^1 -метил- N^4 -[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]бензол-1,2,4-триамин



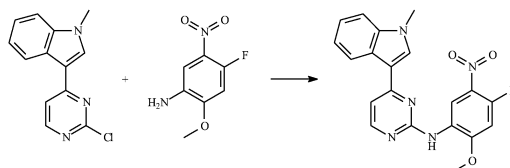
Смесь N^1 -(2-диметиламиноэтил)-2-метокси- N^1 -метил- N^4 -[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]-5-нитробензол-1,4-диамина (промежуточное соединение 101, 220 мг, 0,46 ммоль), железа (155 мг, 2,78 ммоль) и NH_4Cl (17,32 мг, 0,32 ммоль) в этаноле (12 мл) и воде (4 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Неочищенную смесь очищали посредством ионообменной хроматографии, используя колонку SCX. Целевой продукт элюировали из колонки, используя 7 М метанольный аммиак, и соответствующие фракции объединяли и концентрировали в вакууме на диоксиде кремния. В результате очистки посредством FCC с элюированием 0-5% 7 н. метанольного аммиака в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (175 мг, 85%) в виде бежевой пены; ^1H ЯМР: 2.17 (6H, s), 2.36 (2H, t), 2.63 (3H, s), 2.88 (2H, t), 3.74 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.58 (2H, br s), 6.76 (1H, s), 7.12-7.19 (2H, m), 7.21-7.27 (1H, m), 7.48 (1H, s), 7.51 (1H, d), 7.78 (1H, s), 8.27 (1H, d), 8.30 (1H, s), 8.42 (1H, d); m/z: ES^+MH^+ 446,32.

Промежуточное соединение 101. N^1 -(2-Диметиламиноэтил)-2-метокси- N^1 -метил- N^4 -[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]-5-нитробензол-1,4-диамин



$\text{N}^1, \text{N}^1, \text{N}^2$ -Триметилэтан-1,2-диамин (80 мг, 0,79 ммоль) добавляли к суспензии N -(4-фтор-2-метокси-5-нитрофенил)-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-амина (промежуточное соединение 129 (которое может быть получено способом, описанным для Промежуточного соединения 87); 350 мг, 0,79 ммоль) и DIPEA (0,342 мл, 1,97 ммоль) в 2,2,2-трифторэтанол (5 мл). Смесь нагревали в условиях микроволнового излучения при 140°C в течение 1 ч. Охлажденную реакционную смесь очищали посредством ионообменной хроматографии, используя колонку SCX. Целевой продукт элюировали из колонки, используя 7 М метанольный аммиак, и соответствующие фракции объединяли и концентрировали в вакууме на диоксиде кремния. В результате очистки посредством FCC с элюированием 0-4% 7 н. метанольного аммиака в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (230 мг, 62%) в виде оранжевого твердого вещества; ^1H ЯМР: 2.16 (6H, s), 2.45-2.49 (2H, t, скрыт пиком DMSO), 2.86 (3H, s), 3.26 (2H, t), 3.87 (3H, s), 3.95 (3H, s), 6.85 (1H, s), 7.11 (1H, t), 7.21 (1H, d), 7.25 (1H, t), 7.52 (1H, d), 8.10 (1H, s), 8.31 (1H, d), 8.33 (1H, s), 8.36 (1H, d), 8.62 (1H, s); m/z: ES^+MH^+ 476,40.

Промежуточное соединение 129. N -(4-Фтор-2-метокси-5-нитрофенил)-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-амин



Гидрат п-толуолсульфоновой кислоты (22,73 г, 119,5 ммоль) одной порцией добавляли к смеси 3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-1-метилиндола (промежуточное соединение 130, 24,27 г, 99,58 ммоль) и 4-фтор-2-метокси-5-нитроанилина (промежуточное соединение 23, 18,54 г, 99,58 ммоль) в 2-пентаноле (500 мл). Полученную смесь перемешивали при 105°C в течение 2,5 ч и затем охлаждали до к.т. Полученный осадок собирали фильтрованием, промывали 2-пентанолом (50 мл) и сушили под вакуумом с получением некоторого количества целевого продукта в виде желтого твердого вещества. Фильтрат охлаждали и полученный осадок собирали фильтрованием и промывали 2-пентанолом (10 мл). Две партии продукта объединяли и растирали с CH_3CN с получением твердого вещества, которое собирали фильтрованием и сушили под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (37,4 г, 95%) в виде желтого твердого вещества; ^1H ЯМР: 3.92 (3H, s), 4.01 (3H, s), 7.13 (1H, dd), 7.27-7.36 (1H, m), 7.40-7.51 (2H, m), 7.59 (1H, d), 8.26 (1H, t), 8.35 (1H, d), 8.61 (1H, s), 8.85 (1H, d), 9.46 (1H, s); m/z: ES^+M^+ 392.

Промежуточное соединение 130. 3-(2-Хлорпиримидин-4-ил)-1-метилиндол.

NaN (1,707 г, 42,68 ммоль, 40%-ная дисперсия в минеральном масле) небольшими порциями добавляли к охлажденной (0°C) смеси 3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-1Н-индола (промежуточное соединение 131,

8,168 г, 35,57 ммоль) в THF (250 мл). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч и затем добавляли CH_3I (2,67 мл, 42,68 ммоль) и смесь перемешивали при 0°C в течение 3 дополнительных часов. Реакционную смесь гасили путем добавления насыщ. NaHCO_3 (25 мл). Затем смесь разбавляли EtOAc (100 мл) и полученный раствор промывали насыщ. NaHCO_3 (50 мл), водой (50 мл) и насыщ. раствором (50 мл). Затем органический раствор концентрировали в вакууме. В результате очистки посредством FCC с элюированием 0-20% CH_3OH в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (8,35 г, 96%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^1H ЯМР: 3.90 (3H, s), 7.30 (2H, pd), 7.54-7.60 (1H, m), 7.82 (1H, d), 8.38-8.44 (1H, m), 8.49 (1H, s), 8.53 (1H, d); m/z: ES^+MH^+ 244.

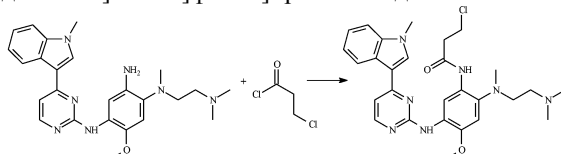
Промежуточное соединение 130. 3-(2-Хлорпиримидин-4-ил)-1-метилиндол (альтернативный синтез).

AlCl_3 (197 г, 1,477 моль) порциями добавляли к раствору 2,4-дихлорпиримидина (200 г, 1342 ммоль) в диметоксиэтаноле (2 л), поддерживая температуру ниже 30°C, и смесь перемешивали в течение 10 мин. Затем добавляли 1-метилиндол (0,172 л, 1,342 моль) и смесь нагревали до 80°C в течение 2 ч и затем оставляли охлаждаться в течение ночи. Затем смесь вливали в перемешиваемую воду (20 л) и затем перемешивали в течение 1 дополнительного часа. Затем смесь фильтровали и полученное твердое вещество промывали водой (3 л). Затем твердое вещество сушили на воздухе в течение 16 ч с получением розового твердого вещества (315 г). Затем это твердое вещество перемешивали в CH_3CN (6,3 л, при кипячении с обратным холодильником) в течение 1,5 ч, после чего добавляли воду (630 мл). Затем смесь оставляли охлаждаться до к.т. и перемешивали в течение 18 ч. Затем смесь перемешивали при 5°C в течение 0,5 ч, потом полученное твердое вещество собирали фильтрованием. Затем твердое вещество промывали холодной смесью 10% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{вода}$ (2×1 л) и затем сушили с получением указанного в заголовке соединения (220 г, 67%) в виде твердого вещества кремового цвета.

Промежуточное соединение 131. 3-(2-Хлорпиримидин-4-ил)-1Н-индол.

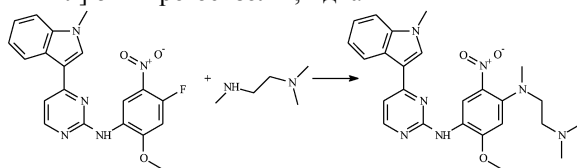
CH_3MgBr (3 М в диэтиловом эфире, 22,68 мл, 68,03 ммоль) добавляли по каплям в течение периода времени 10 мин к перемешиваемому раствору 1Н-индола (7,97 г, 68,03 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (250 мл) при 0°C в атмосфере N_2 . Полученный раствор перемешивали в течение 15 мин и затем одной порцией добавляли 2,4-дихлорпиримидин (15,00 г, 100,69 ммоль). Полученный раствор оставляли нагреваться до к.т. и перемешивали в течение 16 дополнительных часов. Реакционную смесь гасили путем добавления CH_3OH (25 мл), затем смесь концентрировали в вакууме и абсорбировали на диоксиде кремния. В результате очистки посредством FCC с элюированием 0-20% CH_3OH в CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (7,17 г, 46%) в виде желтого твердого вещества; ^1H ЯМР: 7.20-7.28 (2H, m), 7.49-7.53 (1H, m), 7.91 (1H, d), 8.42 (1H, dd), 8.50 (1H, d), 8.53 (1H, d), 12.06 (1H, s); m/z: ES^+MH^+ 230.

Промежуточное соединение 174. 3-Хлор-N-[2-[2-диметиламиноэтил(метил)амино]-4-метокси-5-[[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино]фенил]пропанамид



К перемешиваемой суспензии N^1 -(2-диметиламиноэтил)-5-метокси- N^1 -метил- N^4 -[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]бензол-1,2,4-триамина (промежуточное соединение 175, 33 г, 62,29 ммоль) и K_2CO_3 (6,09 г, 43,6 ммоль) в ацетоне (300 мл) добавляли 3-хлорпропаноилхлорид (9,78 г, 74,74 ммоль) при -50°C. Полученную смесь нагревали до -20°C и перемешивали в течение 0,5 ч. Добавляли CH_3OH (27,75 мл) и раствор NaOH (2,24 г, 56,06 ммоль в 300 мл воды). Полученную смесь перемешивали в течение 3-4 ч при к.т. Твердое вещество собирали фильтрованием и сушили при 50°C с получением указанного в заголовке соединения (32,5 г, 95%). ^1H ЯМР: (CDCl_3) 2.95 (2H, t), 3.04 (6H, d), 3.50 (3H, s), 3.63 (2H, s), 3.81 (2H, t), 4.01 (6H, s), 4.33-4.37 (2H, m), 7.33-7.42 (3H, m), 7.47 (1H, t), 7.51-7.55 (1H, m), 8.11-8.21 (3H, m), 8.48 (1H, s), 8.87 (1H, s), 9.17 (1H, s); m/z: ES^+MH^+ 536,24.

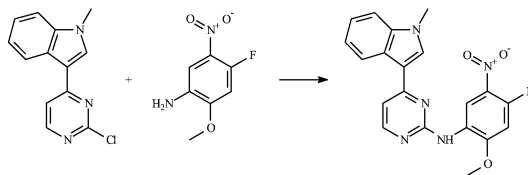
Промежуточное соединение 175. N^4 -(2-Диметиламиноэтил)-2-метокси- N^4 -метил- N^1 -[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]-5-нитро-бензол-1,4-диамин



К перемешиваемому раствору N-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофенил)-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-амина (промежуточное соединение 176, 65 г, 160,28 ммоль) и N,N',N' -триметилэтан-1,2-диамина (19,65 г, 192,3 ммоль) в DMA (630 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (26,93 г, 208,4 ммоль) при к.т. Полученную смесь перемешивали при 85°C в течение 5-6 ч, затем охлаждали до к.т. Затем добавляли воду (630 мл) и смесь перемешивали в течение 3-4 ч. Твердый материал собирали

фильтрованием, промывали водой (315 мл) и сушили при 50°C в течение 12 ч с получением указанного в заголовке соединения (79,4 г, 96%) в виде оранжевого твердого вещества; ^1H ЯМР (CDCl_3): 2.29 (6H, s), 2.60 (2H, t), 2.93 (3H, s), 3.31 (2H, t), 3.96 (3H, s), 4.00 (3H, s), 6.69 (1H, s), 7.21 (1H, d), 7.30-7.38 (2H, m), 7.43 (1H, d), 7.56 (1H, s), 8.18 (1H, d), 8.30 (1H, s), 8.41 (1H, d), 9.59 (1H, s); m/z: ES^+MH^+ 476,23.

Промежуточное соединение 176. N-(4-Фтор-2-метокси-5-нитрофенил)-4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-амин



1,4-Диоксан (585 мл) добавляли к смеси 3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-1-метил-индола (промежуточное соединение 177, 50 г, 160,04 ммоль), 4-фтор-2-метокси-5-нитроанилина (38,03 г, 192,04 ммоль) и моногидрата п-толуолсульфоновой кислоты (37,09 г, 192,04 ммоль) при к.т. Полученную смесь перемешивали при 85°C в течение 3 ч. После охлаждения до к.т. смесь гасили 23%-ным водным аммиаком (39,59 мл, 480,1 ммоль) и водой (195 мл, 510,1 ммоль), и в осадок выпадало твердое вещество.

Полученную суспензию перемешивали при к.т. в течение 3-4 ч. Твердое вещество собирали фильтрованием и сушили при 50°C в вакууме в течение 12 ч с получением указанного в заголовке соединения (74,6 г, 85%) в виде желтого твердого вещества; ^1H ЯМР (CDCl_3): 4.01 (6H, s), 6.90 (1H, d), 7.37-7.48 (4H, m), 8.05-8.12 (2H, m), 8.43 (1H, s), 8.90 (1H, s), 9.34 (1H, s); m/z: ES^+MH^+ 394,12.

Промежуточное соединение 177. 3-(2-Хлорпиримидин-4-ил)-1-метилиндол.

К перемешиваемому раствору 2,4-дихлорпиримидина (70,5 г, 463,76 ммоль) в диметоксиэтаноле (900 мл) добавляли FeCl_3 (77,16 г, 459,12 ммоль) и 1-метилиндол (68,28 г) при 60°C. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 60°C. После охлаждения, путем добавления метанола (345 мл) и воды (900 мл) выпадало в осадок твердое вещество. Полученную суспензию перемешивали в течение 3 ч. Твердое вещество собирали фильтрованием, промывали CH_3OH (1,38 л) и сушили при 50°C в течение ночи с получением указанного в заголовке соединения (138,7 г, 81,5%) в виде фиолетового твердого вещества; ^1H ЯМР (CDCl_3): 3.89 (3H, s), 7.36-7.41 (3H, m), 7.49 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.34 (1H, s), 8.45 (1H, s); m/z: ES^+MH^+ 244,05.

Полезные кристаллические полиморфные формы N-(2-{2-диметиламиноэтилметиламино}-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)проп-2-енамида (называемого в данном описании как "Соединение X") и его мезилатной соли (называемой в данном описании как "Мезилатная соль Y").

Полиморфная форма А соединения X.

Было обнаружено, что первоначально образованное соединение X является аморфным твердым веществом. Затем, взяв некоторое количество этого аморфного соединения X (примерно 20 мг) и суспендируя его в циклогексане (примерно 2 мл) при 50°C и перемешивании с использованием магнитной мешалки в течение примерно 4 суток, получали кристаллическую полиморфную форму А соединения X. Затем образец оставляли охлаждаться, с флакона снимали крышку и образец оставляли сохнуть в условиях окружающей среды с получением формы А соединения X. Картина дифракции рентгеновских лучей на порошке формы А соединения X изображена на фиг. 1. Термограмма ДСК формы А соединения X изображена на фиг. 2, на которой показано исходное событие с началом при 35,1°C и пиком при 50,1°C с последующей эндотермой плавления с началом при 80,2°C и пиком при 88,3°C.

Полиморфная форма В соединения X.

Было обнаружено, что первоначально образованное соединение X является аморфным твердым веществом. Затем, взяв некоторое количество этого аморфного соединения X (примерно 20 мг) и растворив его в минимально требуемом количестве EtOAc для достижения полного растворения, получали кристаллическую полиморфную форму В соединения X. Затем этот раствор оставляли упариваться досуха в условиях окружающей среды с получением формы В соединения X. Картина дифракции рентгеновских лучей на порошке формы В соединения X изображена на фиг. 3. Термограмма ДСК формы В соединения X изображена на фиг. 4, на которой показана эндотерма плавления с началом при 94,1°C и пиком при 113,6°C.

Полиморфная форма С соединения X.

Было обнаружено, что первоначально образованное соединение X является аморфным твердым веществом. Затем, взяв некоторое количество этого аморфного соединения X (примерно 20 мг) и растворив его в минимальном количестве диэтилового эфира, требуемом для достижения полного растворения, получали кристаллическую полиморфную форму С соединения X. Затем этот раствор оставляли упариваться досуха в условиях окружающей среды с получением формы С соединения X. Картина дифракции рентгеновских лучей на порошке формы С соединения X изображена на фиг. 5. Термограмма ДСК формы С соединения X изображена на фиг. 6, на которой показана эндотерма плавления с началом при 91,1°C и пиком при 103,8°C.

Полиморфная форма D соединения X.

Полиморфную форму D соединения X, которая, как полагали, является кристаллической моногидратной формой соединения X, получали способом, описанным выше для примера 28, - альтернативные синтезы 1 и 2. Картина дифракции рентгеновских лучей на порошке формы D соединения X изображена на фиг. 7. Термограмма ДСК формы C соединения X изображена на фиг. 8, на которой показана эндотерма плавления с началом при 108,8°C и пиком при 117,7°C. Термогравиметрический анализ показал потерю массы приблизительно 3,3%, которая говорит о моногидратной форме (теоретический моногидрат означает 3,5%). Термограмма ТГА изображена на фиг. 9.

Полиморфная форма E соединения X.

Полиморфную форму E соединения X, которая, как полагали, является 1,25-стехиометрически гидратной формой соединения X, получали суспендированием соединения X [154 г, полученного, как описано для примера 28 (с использованием акрилоилхлорида)] в смеси метанола (150 мл) и воды (600 мл). Добавляли 10 г соединения X (форма D) и суспензию перемешивали при к.т. в течение 4 суток. Затем полученное твердое вещество собирали фильтрованием и промывали водой и оставляли сохнуть. Картина дифракции рентгеновских лучей на порошке формы E соединения X изображена на фиг. 10. Термограмма ДСК формы E соединения X изображена на фиг. 11, на которой показано исходное событие с началом при 66,1°C и пиком при 77,2°C с последующим дополнительным событием с началом при 93,6°C и пиком при 101,5°C и последующей эндотермой плавления с началом при 130,9°C и пиком при 135,3°C. Термогравиметрический анализ показал потерю массы приблизительно 4,7%, которая говорит о том, что гидратная форма эквивалентна 1,25-стехиометрическому гидрату (теоретический 1,25 гидрат означает 4,3%). Термограмма ТГА изображена на фиг. 12.

Полиморфная форма F соединения X.

Полиморфную форму F соединения X, которая, как полагали, является 0,25-стехиометрически гидратной формой соединения X, получали путем сушки некоторого количества формы E соединения X в вакуумной печи при к.т. до постоянной массы. Картина дифракции рентгеновских лучей на порошке формы F соединения X изображена на фиг. 13. Термограмма ДСК формы F соединения X изображена на фиг. 14, на которой показано исходное событие с началом при 80,9°C и пиком при 92,8°C с последующей эндотермой плавления с началом при 130,7°C и пиком при 135,7°C. Термогравиметрический анализ показал потерю массы приблизительно 0,7%, которая говорит о том, что частично гидратная форма эквивалентна 0,25-стехиометрическому гидрату (теоретический 0,25 гидрат означает 0,89%). Термограмма ТГА изображена на фиг. 15.

Полиморфная форма K соединения X.

Эту полиморфную форму соединения X получали следующим способом.

Раствор акрилоилхлорида (0,026 л, 318,48 ммоль) в CH_2Cl_2 (290 мл) добавляли по каплям в течение 25 мин к перемешиваемой суспензии N¹-(2-(диметиламино)этил)-5-метокси-N¹-метил-N⁴-(4-(1-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)бензол-1,2,4-триамина (129 г, 289,52 ммоль) в CH_2Cl_2 (2,9 л), которую охлаждали до -5°C. Добавление является экзотермическим, но смеси в процессе добавления не позволяли нагреваться более чем на 1°C. Полученную смесь перемешивали при -5°C в течение 2 ч. Затем по каплям добавляли холодный насыщ. раствор NaHCO_3 (1 л), поддерживая температуру ниже -2°C. Затем смесь оставляли нагреваться до к.т. Фазы разделяли и полученный органический раствор промывали водой (100 мл) и насыщенным рассолом (100 мл). Затем раствор сушили (MgSO_4) и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в 5% CH_3OH в CH_2Cl_2 (60 мл) и затем фильтровали. Фильтрованный раствор очищали посредством FCC с элюированием 5% CH_3OH в CH_2Cl_2 и чистые фракции объединяли и концентрировали с получением загрязненного соединения X в виде коричневой смолы (96 г). В результате дополнительной очистки посредством хиральной препаративной HPLC получали образец соединения X, который суспендировали в CH_3OH (50 мл). Не все соединение X смогло раствориться. Затем добавляли воду (250 мл) и полученную смесь суспендировали в течение ночи при перемешивании с использованием магнитной мешалки. Затем полученное твердое вещество собирали фильтрованием и сушили в вакуумной печи в течение выходных дней с получением 16,2 г соединения X в полиморфной форме, определенной в данном описании как форма K. ¹H ЯМР: 2.20 (6H, s), 2.28 (2H, m), 2.71 (3H, s), 2.88 (2H, m), 3.85 (3H, s), 3.90 (3H, s), 5.76 (1H, d), 6.27 (1H, d), 6.43 (1H, m), 7.03 (1H, s), 7.15 (1H, m), 7.22 (2H, m), 7.51 (1H, d), 7.87 (1H, s), 8.23 (1H, m), 8.33 (1H, m), 8.68 (1H, s), 9.18 (1H, s), 10.16 (1H, s).

Картина дифракции рентгеновских лучей на порошке формы K соединения X изображена на фиг. 16. Термограмма ДСК формы K соединения X изображена на фиг. 17, на которой показана эндотерма плавления с началом при 129,3°C и пиком при 133,4°C.

Полиморфная форма A мезилатной соли Y.

Полиморфную форму A мезилатной соли Y получали способом, описанным ранее (пример 28A, Процедура 3). Картина дифракции рентгеновских лучей на порошке формы A мезилатной соли Y изображена на фиг. 18. Термограмма ДСК формы A мезилатной соли Y изображена на фиг. 19, на которой показано исходное событие с началом при 28,1°C и пиком при 62,2°C с последующей эндотермой плавления с началом при 258,8°C и пиком при 262,0°C.

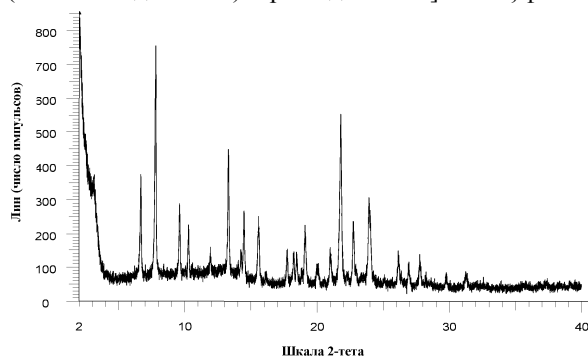
Полиморфная форма В мезилатной соли Y.

Полиморфную форму В мезилатной соли Y получали способом, описанным ранее (пример 28А, процедуры 1 и 2). Картина дифракции рентгеновских лучей на порошке формы В мезилатной соли Y изображена на фиг. 20. Термограмма ДСК формы В мезилатной соли Y изображена на фиг. 21, на которой показана эндотерма плавления с началом при 245,0°C и пиком при 246,5°C.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

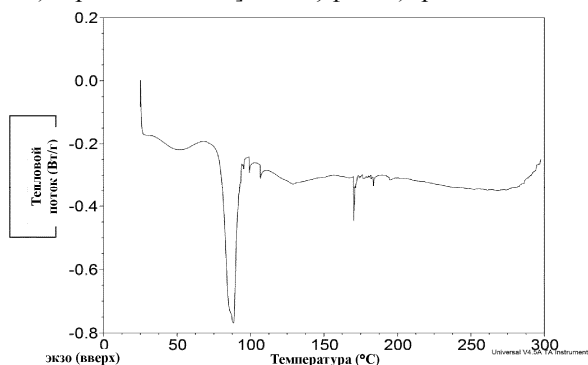
Полиморфная форма мезилатной соли N-(2-{2-диметиламиноэтилметиламино}-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)проп-2-енамида, которая имеет картину дифракции рентгеновских лучей на порошке с характеристическими пиками при значениях 2-тета, равных 7,2; 8,6; 9,5; 10,4; 15,3; 16,4; 18,8; 22,1; 25,7 и 26,1°, где указанные значения могут отличаться на плюс или минус 0,2° 2-тета, измеренными с использованием CuKa излучения.

Картина дифракции рентгеновских лучей на порошке формы А N-(2-{2-диметиламиноэтилметиламино}-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)проп-2-енамида



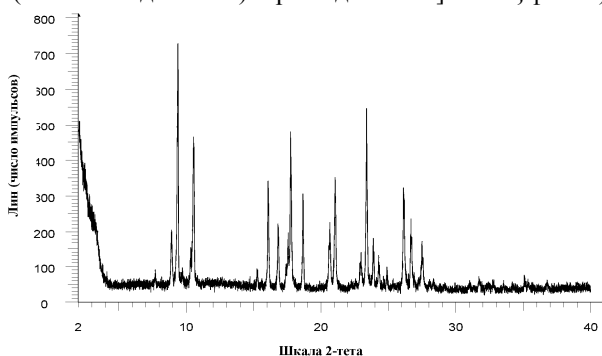
Фиг. 1

Термограмма ДСК формы А N-(2-{2-диметиламиноэтилметиламино}-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)проп-2-енамида



Фиг. 2

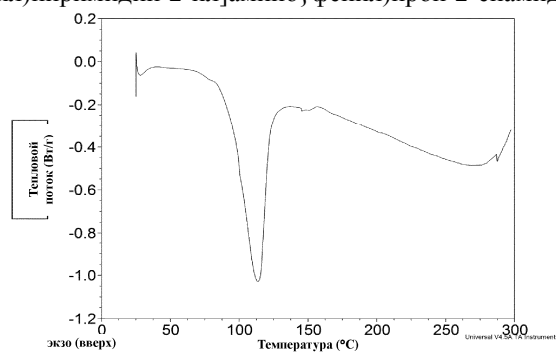
Картина дифракции рентгеновских лучей на порошке формы В N-(2-{2-диметиламиноэтилметиламино}-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)проп-2-енамида



Фиг. 3

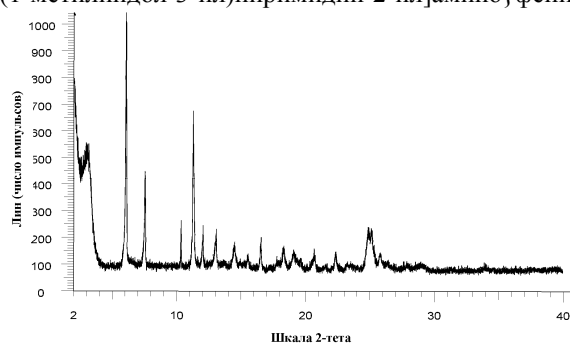
Термограмма ДСК формы В N-(2-{2-диметиламиноэтилметиламино}-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-

ил)пиримидин-2-ил]амино} фенил)проп-2-енамида



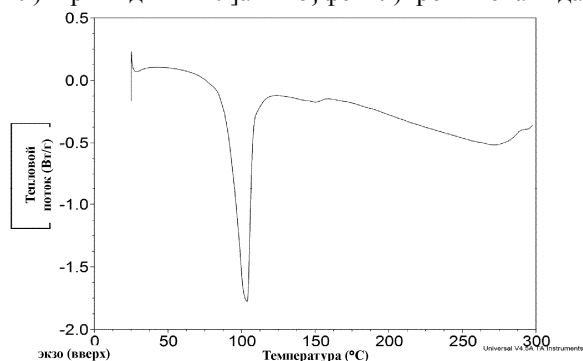
Фиг. 4

Картина дифракции рентгеновских лучей на порошке формы С N-(2-{2-диметиламиноэтилметиламино}-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино} фенил)проп-2-енамида



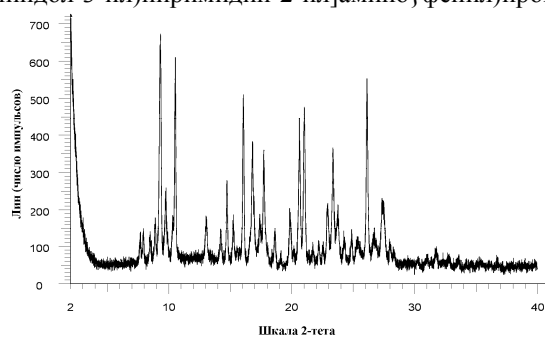
Фиг. 5

Термограмма ДСК формы С N-(2-{2-диметиламиноэтилметиламино}-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино} фенил)проп-2-енамида



Фиг. 6

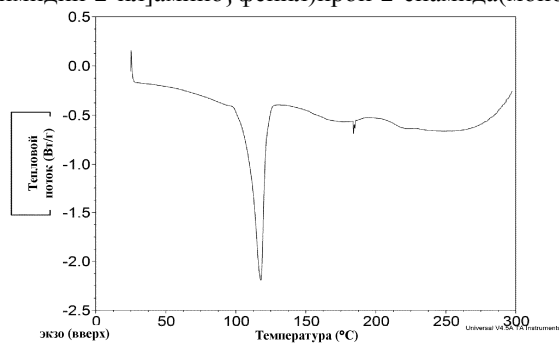
Картина дифракции рентгеновских лучей на порошке формы D N-(2-{2-диметиламиноэтилметиламино}-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино} фенил)проп-2-енамида (моногидрат)



Фиг. 7

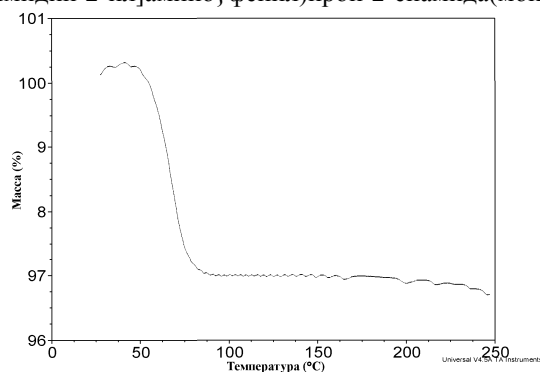
Термограмма ДСК формы D N-(2-{2-диметиламиноэтилметиламино}-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-

ил)пиримидин-2-ил]амино} фенил)проп-2-енамида(моногидрат)



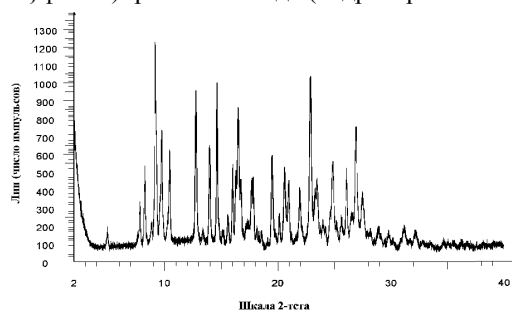
Фиг. 8

Термограмма ТГА формы D N-(2-{2-диметиламиноэтилметиламино}-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино} фенил)проп-2-енамида(моногидрат)



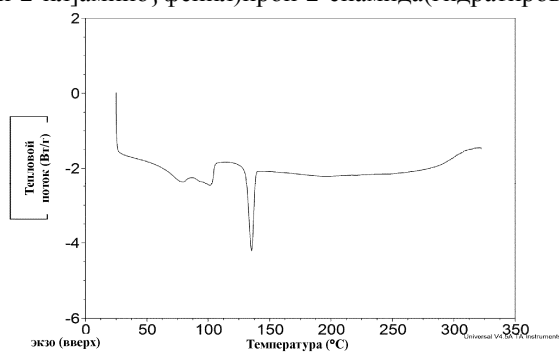
Фиг. 9

Картина дифракции рентгеновских лучей на порошке формы E N-(2-{2-диметиламиноэтилметиламино}-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино} фенил)проп-2-енамида (гидратированной формы)



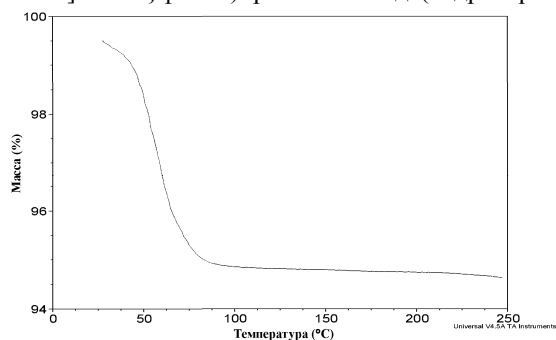
Фиг. 10

Термограмма ДСК формы E N-(2-{2-диметиламиноэтилметиламино}-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино} фенил)проп-2-енамида(гидратированной формы)



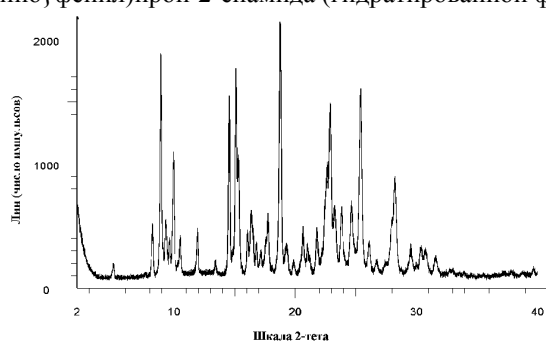
Фиг. 11

Термограмма ТГА формы Е N-(2-{2-диметиламиноэтилметиламино}-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино} фенил)проп-2-енамида(гидратированной формы)



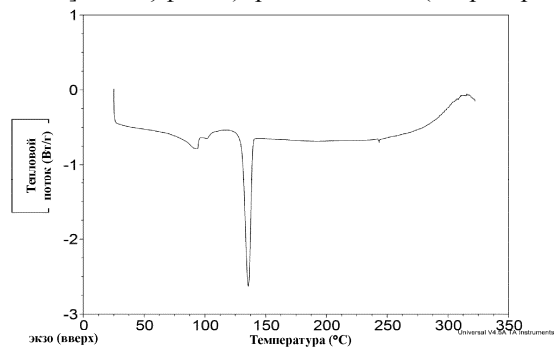
Фиг. 12

Картина дифракции рентгеновских лучей на порошке формы F N-(2-{2-диметиламиноэтилметиламино}-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино} фенил)проп-2-енамида (гидратированной формы)



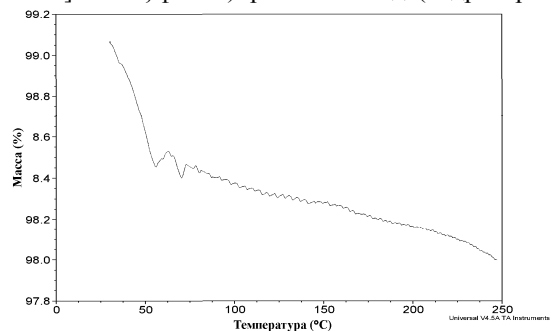
Фиг. 13

Термограмма ДСК формы F N-(2-{2-диметиламиноэтилметиламино}-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино} фенил)проп-2-енамида(гидратированной формы)



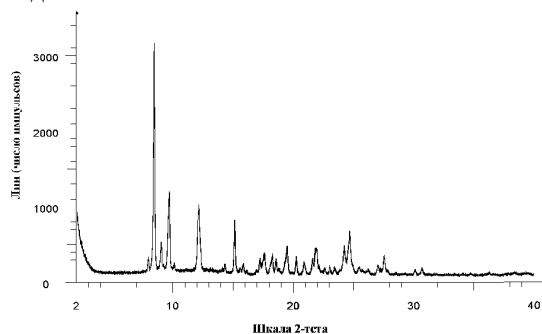
Фиг. 14

Термограмма ТГА формы F N-(2-{2-диметиламиноэтилметиламино}-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино} фенил)проп-2-енамида(гидратированной формы)



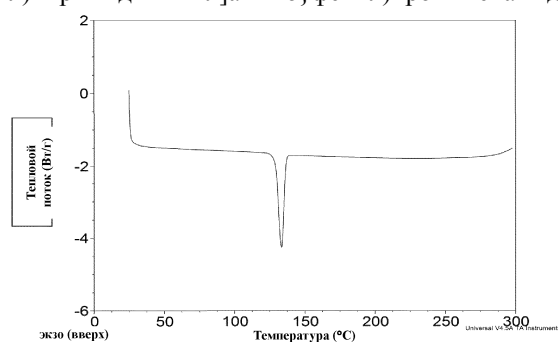
Фиг. 15

Картина дифракции рентгеновских лучей на порошке формы К N-(2-{2-диметиламиноэтилметиламино}-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино} фенил)проп-2-енамида



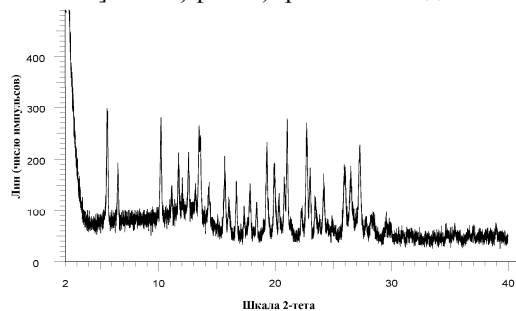
Фиг. 16

Термограмма ДСК формы К N-(2-{2-диметиламиноэтилметиламино}-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино} фенил)проп-2-енамида



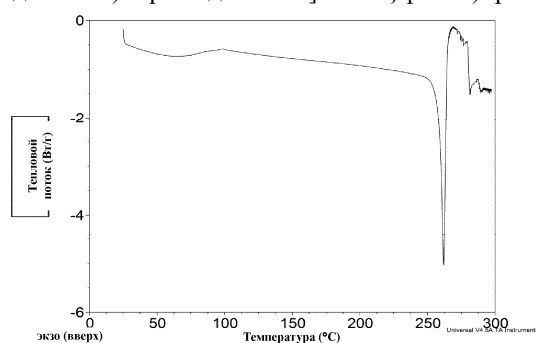
Фиг. 17

Картина дифракции рентгеновских лучей на порошке формы А мезилатной соли N-(2-{2-диметиламиноэтилметиламино}-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино} фенил)проп-2-енамида



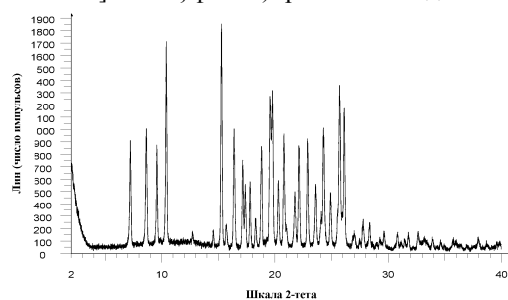
Фиг. 18

Термограмма ДСК формы А мезилатной соли N-(2-{2-диметиламиноэтилметиламино}-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино} фенил)проп-2-енамида



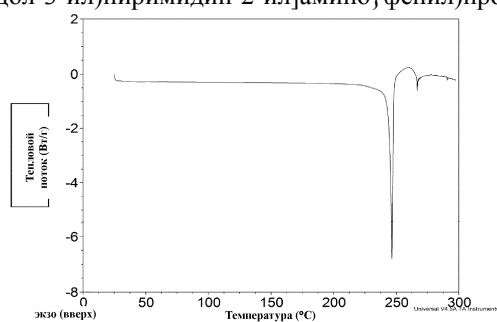
Фиг. 19

Картина дифракции рентгеновских лучей на порошке формы В мезилатной соли N-(2-{2-диметиламиноэтилметиламино}-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино} фенил)проп-2-енамида



Фиг. 20

Термограмма ДСК формы В мезилатной соли N-(2-{2-диметиламиноэтилметиламино}-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино} фенил)проп-2-енамида



Фиг. 21

