

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202292551 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.03.15

(51) Int. Cl. A61K 31/415 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.02.16

(54) СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ AG-10, ЕГО ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ И ИХ СОЛЕЙ

(31) 62/460,576

(32) 2017.02.17

(33) US

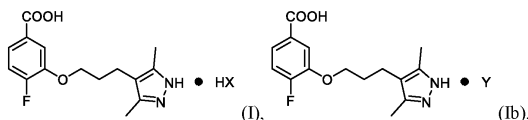
(62) 201991921; 2018.02.16

(71) Заявитель:
ЭЙДОС ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

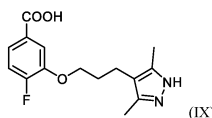
(72) Изобретатель:
Чанд Пуран, Гупта Йогеш Кумар,
Кумават Ракеш Кума, Альхамадшех
Мамун, Замбони Роберт (US)

(74) Представитель:
Фелицына С.Б. (RU)

(57) Предложены улучшенные способы получения соединения формулы (IX) (AG-10). Также представлены фармацевтически приемлемые соли формулы (I) и (Ib)



и кристаллические формы формулы (IX) (AG-10). Способы, описанные в изобретении, обеспечивают улучшенные выходы и эффективность, в то время как фармацевтически приемлемые соли и кристаллические формы обеспечивают неожиданные фармакокинетические свойства.



A1

202292551

202292551

A1

СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ AG-10, ЕГО ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ И ИХ СОЛЕЙ

Предшествующий уровень техники

Аберрантное взаимодействие и агрегация белка, либо через неправильное сворачивание белка, либо через активацию сигнального пути является основной причиной большого числа дегенеративных заболеваний человека. Таким образом, направленное воздействие на белок-белковые взаимодействия (PPI) представляет терапевтический интерес.

На сегодняшний день одобренными ингибиторами PPI являются белки, а не низкомолекулярные ингибиторы. Например, терапевтические моноклональные антитела (mAb) используются для лечения онкологических, аутоиммунных, инфекционных и нейродегенеративных заболеваний. Терапевтические mAb являются дорогостоящими в производстве, требуют введения путем инъекции и могут вызывать иммунный ответ у пациента. По этим причинам разработка низкомолекулярных ингибиторов PPI представляет интерес.

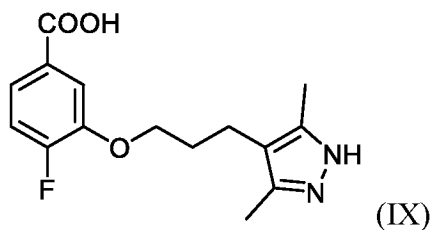
Одним из таких примеров аберрантной агрегации белков представляет собой растворимый белок транстиретин (TTR или преальбумин). TTR представляет собой гомотетрамерный белок с молекулярной массой 55 кДа, присутствующий в крови и спинномозговой жидкости. Когда димеры TTR диссоциируют от своей гомотетрамерной формы, они могут превратиться в амилоидогенные мономеры. Это наблюдалось с TTR дикого типа, и с более чем со 100 различными мутированными вариантами. Исследования показали, что стабилизация тетрамерной формы TTR ингибирует неправильное складывание амилоидогенных мономеров и последующее образование амилоида TTR.

Недавние исследования идентифицировали 3-(3-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)пропокси)-4-фторбензойную кислоту (AG-10) в качестве перспективного кандидата для лечения заболеваний, связанных с TTR-амилоидом, таких как TTR-амилоидная кардиомиопатия. Это соединение было раскрыто в WO 2014/100227. Примечательно, что раскрытие не предоставляет каких-либо дополнительных форм AG-10, и описанный способ синтеза не подходит для промышленного производства.

Таким образом, существует необходимость в получении усовершенствованных методов синтеза AG-10 и обеспечения дополнительных форм AG-10, которые обеспечивают выгодные фармакокинетические свойства. Настоящее раскрытие направлено на удовлетворение этих потребностей, и предлагает соответствующие преимущества.

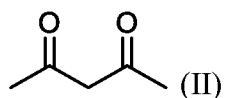
Краткое описание

В одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает улучшенный способ получения соединения формулы IX



включающий:

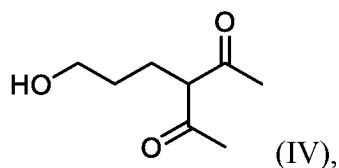
(a) контактирование соединения формулы II



с соединением формулы III

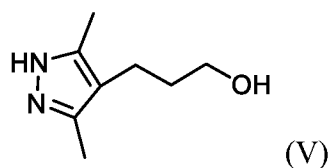


первым основанием и первым органическим растворителем с получением соединения формулы IV

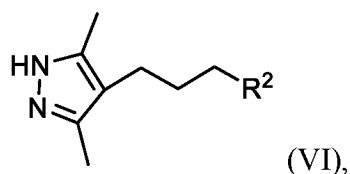


где каждый R¹ независимо представляет собой галоген или эфир сульфокислоты;

(b) контактирование соединения формулы IV с гидразином и вторым органическим растворителем с получением соединения формулы V

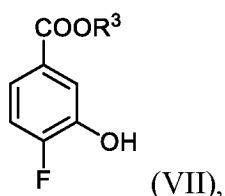


(c) контактирование соединения формулы V с сульфонирующим агентом или галогенирующим агентом с получением соединения формулы VI

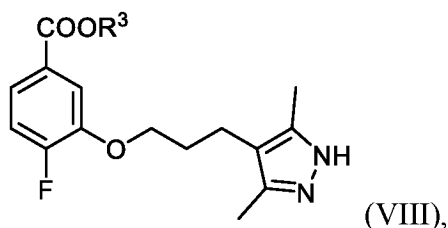


где R² представляет собой галоген или эфир сульфокислоты;

(d) контактирование соединения формулы VI с соединением формулы VII



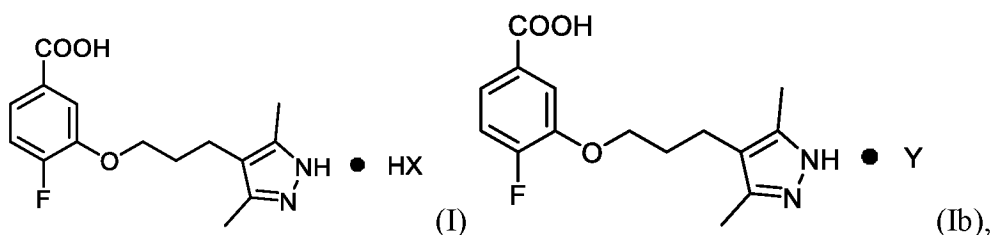
вторым основанием и третьим органическим растворителем с получением соединения формулы VIII



где R³ выбран из группы, состоящей из C₁₋₁₂ алкила, C₂₋₁₂ алкенила, C₂₋₁₂ алкинила, C₃₋₈ циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила, каждый из которых является необязательно замещенным;

(е) контактирование соединения формулы VIII с третьим основанием с получением соединения формулы IX.

Во втором аспекте настоящее раскрытие относится к фармацевтически приемлемой соли, представленной формулой I или Ib



где X представляет собой фармацевтически приемлемый анион протонсодержащей кислоты, а Y представляет собой мультипротонную кислоту.

В третьем аспекте, настоящее изобретение обеспечивает кристаллические формы A-K формулы IX.

Другие особенности, элементы и аспекты настоящего изобретения будут очевидны из сопроводительных чертежей и из подробного описания, которое следует далее.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 представлена схема описанного в данном документе получения AG-10 и его промежуточных соединений.

На фиг. 2 показаны фармакокинетические результаты, демонстрирующие высокую биодоступность AG-10 во множестве видов.

На фиг. 3 показаны фармакокинетические результаты, демонстрирующие высокую биодоступность AG-10 у собак мужского и женского пола при разных уровнях

дозирования.

На фиг. 4 показан паттерн порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) мезилатной соли формулы IX.

На фиг. 5 показаны графики термогравиметрического анализа (TGA) и дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) мезилатной соли формулы IX.

На фиг. 6 показан паттерн порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) эдизилатной соли формулы IX.

На фиг. 7 показаны графики термогравиметрического анализа (TGA) и дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) эдизилатной соли формулы IX.

На фиг. 8 показан паттерн порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) безилатной соли формулы IX.

На фиг. 9 показаны графики термогравиметрического анализа (TGA) и дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) безилатной соли формулы IX.

На фиг. 10 показан паттерн порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) тозилатной соли формулы IX.

На фиг. 11 показаны графики термогравиметрического анализа (TGA) и дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) тозилатной соли формулы IX.

На фиг. 12 показан паттерн порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) эзилатной соли формулы IX.

На фиг. 13 показаны графики термогравиметрического анализа (TGA) и дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) эзилатной соли формулы IX.

На фиг. 14 показан паттерн порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) бромидной соли формулы IX.

На фиг. 15 показаны графики термогравиметрического анализа (TGA) и дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) бромидной соли формулы IX.

На фиг. 16 показан паттерн порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) формы а нитратной соли формулы IX.

На фиг. 17 показаны графики термогравиметрического анализа (TGA) и дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) формы а нитратной соли формулы IX.

На фиг. 18 показан паттерн порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) формы б нитратной соли формулы IX.

На фиг. 19 показан паттерн порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) сульфатной соли формулы IX.

На фиг. 20 показаны графики термогравиметрического анализа (TGA) и

дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) сульфатной соли формулы IX.

На фиг. 21 показан паттерн порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) оксалатной соли формулы IX.

На фиг. 22 показаны графики термогравиметрического анализа (TGA) и дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) оксалатной соли формулы IX.

На фиг. 23 показан паттерн порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) формы а малеатной соли формулы IX.

На фиг. 24 показаны графики термогравиметрического анализа (TGA) и дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) формы а малеатной соли формулы IX.

На фиг. 25 показан паттерн порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) формы b малеатной соли формулы IX.

На фиг. 26 показаны графики термогравиметрического анализа (TGA) и дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) формы b малеатной соли формулы IX.

На фиг. 27 показан паттерн порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) соли уксусной кислоты формулы IX.

На фиг. 28 показаны графики термогравиметрического анализа (TGA) и дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) соли уксусной кислоты формулы IX.

На фиг. 29 показан паттерн порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) соли L-яблочной кислоты формулы IX.

На фиг. 30 показаны графики термогравиметрического анализа (TGA) и дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) соли L-яблочной кислоты формулы IX.

На фиг. 31 показан паттерн порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) кристаллической формы А формулы IX (3 разных образца).

На фиг. 32, фиг. 33, фиг. 34 показаны графики термогравиметрического анализа (TGA) и дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) кристаллической формы А формулы IX.

На фиг. 35 показывает изображение поляризованной световой микроскопии (PLM) кристаллической формы А формулы IX.

На фиг. 36 показана асимметричная единица кристаллической формы А формулы IX.

На фиг. 37 показаны данные динамической сорбции паров (DVS) кристаллической

формы А формулы IX.

На фиг. 38 показаны паттерны порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) кристаллической формы А формулы IX до (внизу) и после (вверху) DVS.

На фиг. 39 показывает диаграмму, суммирующую взаимные преобразования между идентифицированными кристаллическими формами А, В, С, Е, G, H, I, J.

На фиг. 40 показан паттерн порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) кристаллической формы В формулы IX.

На фиг. 41 показывает графики термогравиметрического анализа (TGA) и дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) кристаллической формы В формулы IX.

На фиг. 42 показаны паттерны порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) кристаллической формы В формулы IX перед нагреванием (вверху), нагреванием до 100°C (второй сверху), нагреванием до 170°C (второй снизу) и сылочной кристаллической формой I (внизу). При нагревании форма В преобразуется в форму I.

На фиг. 43 показан паттерн порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) кристаллической формы С формулы IX.

На фиг. 44 показаны графики термогравиметрического анализа (TGA) и дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) кристаллической формы С формулы IX.

На фиг. 45 показан паттерн порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) кристаллической формы D формулы IX (верхний график) и кристаллической формы F формулы IX (нижний график).

На фиг. 46 показан паттерн порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) кристаллической формы Е формулы IX.

На фиг. 47 показывает графики термогравиметрического анализа (TGA) и дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) кристаллической формы Е формулы IX.

На фиг. 48 показывает рентгенограммы порошковой рентгенограммы (XRPD) кристаллической формы Е Формулы IX перед нагревом (вверху), при нагревании до 195°C (в центре) и сылочной кристаллической формы I (внизу). При нагревании форма Е преобразуется в форму I.

На фиг. 49 показан паттерн порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) кристаллической формы G формулы IX.

На фиг. 50 показаны графики термогравиметрического анализа (TGA) и дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) кристаллической формы G

формулы IX.

На фиг. 51 показан паттерн порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) кристаллической формы H формулы IX.

На фиг. 52 показаны графики термогравиметрического анализа (TGA) и дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) кристаллической формы H формулы IX.

На фиг. 53 показан спектр ^1H ЯМР кристаллической формы H формулы IX.

На фиг. 54 показаны паттерны порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) кристаллической формы H формулы IX перед нагревом (вверху), при нагревании до 120°C (в центре) и ссылочной кристаллической формы I (внизу). При нагревании форма H превращается в форму I.

На фиг. 55 показан паттерн порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) кристаллической формы I формулы IX.

На фиг. 56 показаны графики термогравиметрического анализа (TGA) и дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) кристаллической формы I формулы IX.

На фиг. 57 показаны паттерны порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) кристаллической формы I формулы IX (ссылочный образец, сверху), до продувки N_2 (второй сверху), после продувки N_2 в течение 1,5 часов (вторая снизу) и ссылочной кристаллической формы B (внизу). После продувки N_2 форма I превращается в форму B.

На фиг. 58 показывает график термогравиметрического анализа (TGA) кристаллической формы I формулы IX.

На фиг. 59 показан паттерн порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) кристаллической формы J формулы IX.

На фиг. 60 показаны графики термогравиметрического анализа (TGA) и дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) кристаллической формы J формулы IX.

На фиг. 61 показан спектр ^1H ЯМР кристаллической формы J формулы IX.

На фиг. 62 показаны паттерны порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) кристаллической формы J формулы IX перед нагреванием (вверху), нагреванием до 130°C (второй сверху), ссылочной кристаллической формы A (второй снизу) и ссылочной кристаллической формы I (внизу). При нагревании форма J превращается в смесь формы A и формы I.

На фиг. 63 показан паттерн порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) кристаллической формы K формулы IX.

На фиг. 64 показаны графики термогравиметрического анализа (TGA) и дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) кристаллической формы К формулы IX.

Подробное описание

I. Общее

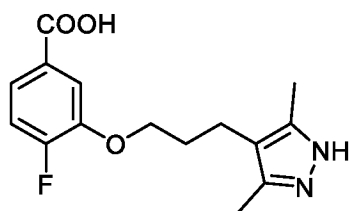
В настоящем раскрытие, в частности, предлагается улучшенный способ получения соединения формулы IX (AG-10) и его промежуточных соединений. Вновь описанный процесс обеспечивает высокие выходы и улучшенную эффективность.

В то время как полная сводная схема приведена в кратком изложении изобретения, и на Схеме 1 (фиг. 1), специалист в данной области поймет, что выбранные стадии настоящего процесса являются новыми и могут выполняться независимо от происхождения исходного материала или промежуточных соединений.

В настоящем документе также предлагается фармацевтически приемлемая соль формулы I и формулы Ib. Фармацевтически приемлемые соли формулы I и формулы Ib обладают удивительными фармакокинетическими свойствами, которые улучшают биодоступность соединения формулы IX. Не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, полагаем, что фармацевтически приемлемая соль формулы I и формулы Ib обеспечивает протонированный пиразол в соединении формулы IX, который соединяется с анионом протонсодержащей кислоты или мультипротоновой кислоты. В отличие от фармацевтически приемлемых солей формулы I и формулы Ib, соли, полученные из щелочных гидроксидов, таких как NaOH, или цвиттериона соединения формулы IX, не обеспечивают преимущественных признаков, описанных в данном документе. В конкретных воплощениях соединение формулы I представлено соединением формулы Ia, HCl-солью формулы I.

II. Определения

Термин «соединение формулы IX» относится к 3-(3-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)пропокси)-4-фторбензойной кислоте, также известной как AG-10, соединение со следующей структурой



Термины «a», «an» или «the», используемые в данном документе (на английском языке), включают не только аспекты с одним элементом, но также включают аспекты, с более чем одним элементом. Например, формы единственного числа «a», «an» и «the»

включают множественные определяемые объекты, если контекст явно не указывает иное. Таким образом, например, ссылка на «клетку» включает множество таких клеток, а ссылка на «агент» включает ссылку на один или несколько агентов, известных специалистам в данной области, и так далее.

Термин «алкил» относится к линейному или разветвленному, насыщенному, алифатическому радикалу, имеющему указанное число атомов углерода. Алкил может включать любое количество атомов углерода, таких как C₁₋₂, C₁₋₃, C₁₋₄, C₁₋₅, C₁₋₆, C₁₋₇, C₁₋₈, C₁₋₉, C₁₋₁₀, C₂₋₃, C₂₋₄, C₂₋₅, C₂₋₆, C₃₋₄, C₃₋₅, C₃₋₆, C₄₋₅, C₄₋₆ и C₅₋₆. Например, C₁₋₆ алкил включает, без ограничения указанным, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изопентил, гексил и т.д. Алкил может также относиться к алкилу группы, содержащие до 20 атомов углерода, такие как, без ограничения указанным, гептил, октил, нонил, децил и т.д. Алкильные группы могут быть замещенными или незамещенными. Конкретные заместители включают гидроксильные, галогеновые, алкокси и аминокгруппы. Специалист в данной области поймет, что ряд заместителей может быть добавлен к алкильным группам без отклонения от приведенных в данном документе идей.

Термин «алкенил» относится к неразветвленной или разветвленной цепи углеводорода, имеющего, по меньшей мере, 2 атома углерода, и, по меньшей мере, одну двойную связь. Алкенил может включать любое количество атомов углерода, таких как C₂, C₂₋₃, C₂₋₄, C₂₋₅, C₂₋₆, C₂₋₇, C₂₋₈, C₂₋₉, C₂₋₁₀, C₃, C₃₋₄, C₃₋₅, C₃₋₆, C₄, C₄₋₅, C₄₋₆, C₅, C₅₋₆ и C₆. Алкенильные группы могут иметь любое подходящее число двойных связей, включая, без ограничения указанным, 1, 2, 3, 4, 5 или более. Примеры алкенильных групп включают, без ограничения указанным, винил (этен), пропен, изопропен, 1-бутен, 2-бутен, изобутен, бутадиил, 1-пентен, 2-пентен, изопентен, 1,3-пентадиден, 1, 4-пентадиден, 1-гексен, 2-гексен, 3-гексен, 1,3-гексидиден, 1,4-гексидиден, 1,5-гексидиден, 2,4-гексидиден или 1,3,5-гексатриен. Алкенильные группы, подобно описанным выше алкильным группам, могут быть замещенными или незамещенными.

Термин «алкинил» относится либо к неразветвленной или разветвленной цепи углеводорода, имеющего, по меньшей мере, 2 атома углерода и, по меньшей мере, одну тройную связь. Алкинил может включать любое количество атомов углерода, таких как C₂, C₂₋₃, C₂₋₄, C₂₋₅, C₂₋₆, C₂₋₇, C₂₋₈, C₂₋₉, C₂₋₁₀, C₃, C₃₋₄, C₃₋₅, C₃₋₆, C₄, C₄₋₅, C₄₋₆, C₅, C₅₋₆ и C₆. Примеры алкинильных групп включают, без ограничения указанным, ацетилен, пропин, 1-бутин, 2-бутин, изобутин, втор-бутин, бутадиил, 1-пентин, 2-пентин, изопентин, 1,3-пентадиден, 1, 4-пентадиден, 1-гексин, 2-гексин, 3-гексин, 1,3-гексидиден, 1,4-гексидиден, 1,5-гексидиден, 2,4-гексидиден или 1,3,5-

гексатрийнил. Алкинильные группы, подобно описанным выше алкильным группам, могут быть замещенными или незамещенными.

Термин «циклоалкил» относится к насыщенной или частично ненасыщенной, моноциклической, конденсированной бициклической или мостиковой полициклической кольцевой системе, содержащей от 3 до 12 кольцевых атомов, или указанное число атомов. Циклоалкил может включать любое количество атомов углерода, таких как C₃₋₆, C₄₋₆, C₅₋₆, C₃₋₈, C₄₋₈, C₅₋₈, C₆₋₈, C₃₋₉, C₃₋₁₀, C₃₋₁₁ и C₃₋₁₂. Насыщенные моноциклические циклоалкильные кольца включают, например, циклопропил, циклобутил, цикlopентил и циклогексил. Циклоалкильные группы также могут быть частично ненасыщенными, имея одну или несколько двойных или тройных связей в кольце. Когда циклоалкил представляет собой насыщенный моноциклический C₃₋₈ циклоалкил, примерные группы включают, без ограничения указанным, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Циклоалкильные группы могут быть замещенными или незамещенными. Как будет понятно специалисту в данной области, многие различные заместители циклоалкильных групп могут быть включены без отклонения от приведенных в данном документе идей.

Термин «гетероциклоалкил» относится к насыщенной циклической системе, имеющей от 3 до 12 кольцевых членов и от 1 до 4 гетероатомов N, O и S. Дополнительные гетероатомы могут быть также полезны, в том числе, без ограничения указанным, B, Al, Si и P. Гетероатомы также могут быть окислены, например, без ограничения указанным, -S(O)- и -S(O)₂-. Гетероциклоалкильные группы могут включать любое количество атомов кольца, например от 3 до 6, от 4 до 6, от 5 до 6, от 3 до 8, от 4 до 8, от 5 до 8, от 6 до 8, от 3 до 9, от 3 до 10, 3 до 11 или от 3 до 12 элементов кольца. В гетероциклоалкильные группы может быть включено любое подходящее количество гетероатомов, такое как 1, 2, 3 или 4, или от 1 до 2, от 1 до 3, от 1 до 4, от 2 до 3, от 2 до 4 или от 3 до 4. Гетероциклоалкильные группы, такие как циклоалкильные группы, описанные выше, могут быть замещенными или незамещенными.

Термин «арил» относится к ароматической кольцевой системе, имеющей любое подходящее число атомов в кольце и любое подходящее количество колец. Арильные группы могут включать любое подходящее количество кольцевых атомов, такое как 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16 кольцевых атомов, и от 6 до 10, от 6 до 12, или от 6 до 14 элементов кольца. Арильные группы могут быть моноциклическими, конденсированными с образованием бициклических или трициклических групп или связанными связью с образованием биарильной группы. Типичные арильные группы включают фенил, нафтил и бифенил. Другие арильные группы включают бензил, имеющий метиленовую

связующую группу. Некоторые арильные группы имеют от 6 до 12 элементов цикла, такие как фенил, нафтил или бифенил. Другие арильные группы имеют от 6 до 10 элементов в цикле, такие как фенил или нафтил. Некоторые другие арильные группы имеют 6 элементов цикла, такие как фенил. Арильные группы, такие как циклоалкильные группы, описанные выше, могут быть замещенными или незамещенными.

Термин «гетероарил» относится к моноциклической или конденсированной бициклической или трициклической ароматической кольцевой сборке, содержащей от 5 до 16 кольцевых атомов, где от 1 до 5 атомов кольца представляют собой гетероатом, такой как N, O или S. Дополнительные гетероатомы могут также быть полезны, включая, без ограничения указанным, B, Al, Si и P. Гетероатомы также могут быть окислены, например, $-S(O)-$ и $-S(O)_2-$, без ограничения указанным. Гетероарильные группы могут включать любое количество атомов кольца, например от 3 до 6, от 4 до 6, от 5 до 6, от 3 до 8, от 4 до 8, от 5 до 8, от 6 до 8, от 3 до 9, от 3 до 10, 3 до 11 или от 3 до 12 элементов кольца. Любое подходящее количество гетероатомов может быть включено в гетероарильные группы, например, 1, 2, 3, 4 или 5, или от 1 до 2, от 1 до 3, от 1 до 4, от 1 до 5, от 2 до 3, от 2 до 4 от 2 до 5, от 3 до 4 или от 3 до 5. Гетероарильные группы могут иметь от 5 до 8 элементов цикла и от 1 до 4 гетероатомов, или от 5 до 8 элементов цикла и от 1 до 3 гетероатомов, или от 5 до 6 элементов цикла и от 1 до 4 гетероатомов, или от 5 до 6 элементов цикла и от 1 до 3 гетероатомов. Гетероарильная группа может включать такие группы, как пиррол, пиридин, имидазол, пиразол, триазол, тетразол, пиразин, пиримидин, пиридазин, триазинтиофен, фуран, тиазол, изотиазол, оксазол и изоксазол. Гетероарильные группы, такие как циклоалкильные группы, описанные выше, могут быть замещенными или незамещенными.

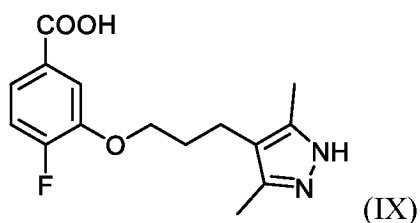
Термин «галоген» означает фтор, хлор, бром и йод.

Термин «гидратированный» относится к химическому реагенту, который включает воду. Гидратированный в контексте химической конверсии на стадии (a) относится к химическому реагенту с достаточным количеством воды для завершения указанной химической конверсии. В конкретных воплощениях гидратированный реагент включает, по меньшей мере, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15% или 20% по массе содержания воды.

III. Воплощения изобретения

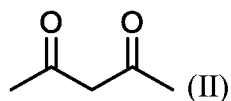
A. Способ получения соединения формулы IX

В одном из аспектов настоящего изобретения обеспечивается улучшенный способ получения соединения формулы IX

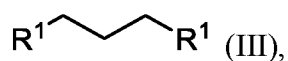


включающий

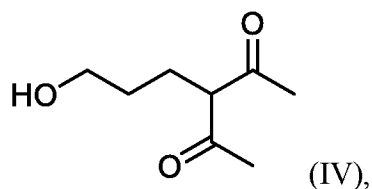
а) контактирование соединения формулы XIII:



с соединением формулы III

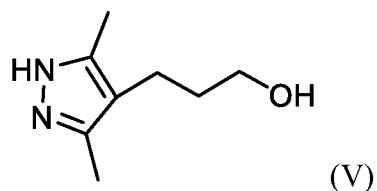


первым основанием и первым органическим растворителем с получением соединения формулы IV

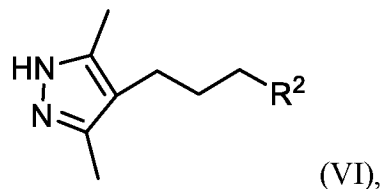


где каждый R¹ независимо представляет собой галоген или эфир сульфокислоты;

(b) контактирование соединения формулы IV с гидразином и вторым органическим растворителем с получением соединения формулы V

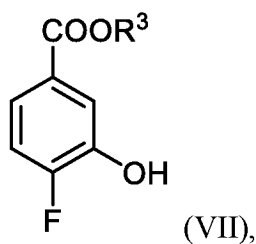


(c) контактирование соединения формулы V с сульфонирующим агентом или галогенирующим агентом с получением соединения формулы VI

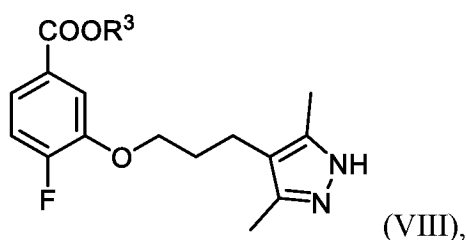


где R² представляет собой галоген или эфир сульфокислоты;

(d) контактирование соединения формулы VI с соединением формулы VII



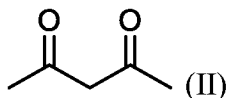
вторым основанием и третьим органическим растворителем с получением соединения формулы VIII



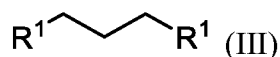
где R³ выбран из группы, состоящей из C₁₋₁₂ алкила, C₂₋₁₂ алкенила, C₂₋₁₂ алкинила, C₃₋₈ циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила, каждый из которых является необязательно замещенным;

(е) контактирование соединения формулы VIII с третьим основанием с получением соединения формулы IX.

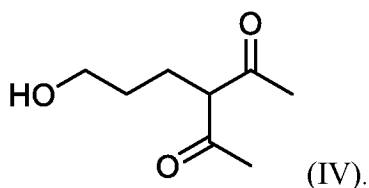
Стадия (а), включает контактирование первого основания и органического растворителя, с соединением формулы II



и соединением формулы III

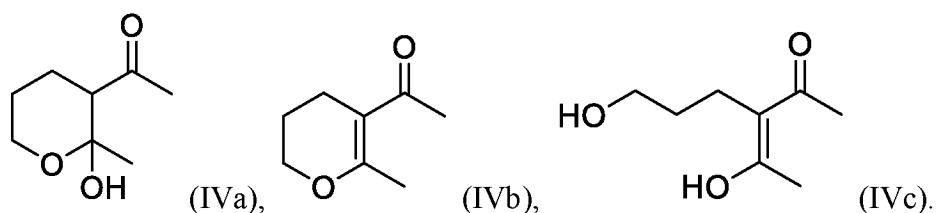


с получением соединения формулы IV



Специалисту в данной области техники будет понятно, что соединение формулы IV имеет как электрофильные и нуклеофильные участки и что в зависимости от условий реакции возможны внутримолекулярные превращения. Например, в некоторых условиях спиртовая группа формулы IV может присоединяться к одному из карбонильных атомов углерода с образованием шестичленного кольца (формула IVa). Когда вышеупомянутое добавление сочетается с последующей реакцией элиминирования, соединение формулы IV имеет структуру формулы IVb. Специалисту в данной области также очевидно, что

соединение формулы IV также может существовать в виде енольного таутомера формулы IVc.



Соединения формулы IV, формулы IVa, формулы IVb, формулы IVc взаимопревращаются, и в зависимости от условий реакции присутствуют различные концентрации этих веществ. В некоторых воплощениях присутствует только одна разновидность.

Существует много подходящих оснований, которые могут быть использованы в этой конверсии. Например, в некоторых воплощениях первое основание представляет собой карбонат щелочного металла, бикарбонат щелочного металла или их комбинацию. Карбонаты щелочных металлов могут включать, без ограничения указанным, Li_2CO_3 , Na_2CO_3 , и K_2CO_3 , а бикарбонаты щелочных металлов могут включать, без ограничения указанным, LiHCO_3 , NaHCO_3 и KHCO_3 . В некоторых воплощениях карбонат щелочного металла представляет собой K_2CO_3 .

Органический растворитель на стадии (a) является тем, в котором соответствующим образом будут растворяться оба соединения, формулы II и формулы III, и который будет смешиваться с используемым основанием. Специалист в данной области поймет, что существует ряд органических растворителей, которые соответствуют этим характеристикам. В некоторых воплощениях первый органический растворитель представляет собой полярный органический растворитель. В некоторых воплощениях полярный органический растворитель выбран из группы, состоящей из ацетона, этилацетата, дихлорметана, тетрагидрофурана, диметилформамида и ацетонитрила. В некоторых воплощениях органический растворитель представляет собой ацетон.

Преобразование на стадии (a) также включает, по меньшей мере, 1 эквивалент воды для получения гидроксил-содержащего соединения формулы IV. Часто этот эквивалент воды обеспечивается реагентами или растворителями в реакции, такими как первое основание или органический растворитель, а не прямым добавлением воды. Было обнаружено, что использование гидратированного основания при химической конверсии на стадии (a) обеспечивает исключительно эффективную конверсию. По существу, в некоторых воплощениях первое основание при конверсии на стадии (a) представляет собой гидратированное основание. В некоторых воплощениях первое основание представляет собой гидратированный карбонат щелочного металла. В некоторых

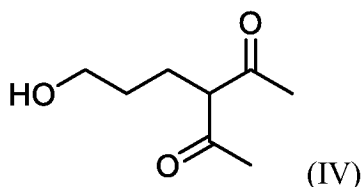
воплощениях первое основание представляет собой гидратированный K_2CO_3 .

Соединение формулы III включает две группы R^1 , каждая из которых независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из хлорида, бромида, тозилата и мезилата. В некоторых воплощениях каждый R^1 представляет собой бромид.

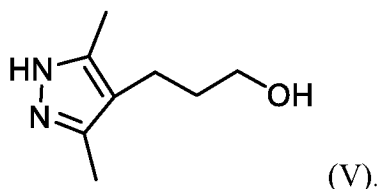
Можно видеть, что каждая группа R^1 действует как уходящая группа при конверсии на стадии (a); таким образом, специалист в данной области техники поймет, что другие уходящие группы полезны в настоящем изобретении и не отступают от приведенных в данном документе идей.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения соединение формулы IV, полученное на стадии (a), используют непосредственно в конверсии на стадии (b) без дополнительной очистки.

Возвращаясь к стадии (b), описанная химическая конверсия включает реакцию соединения формулы IV



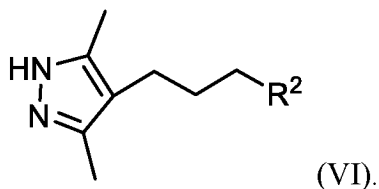
с гидразином (N_2H_4) и вторым органическим растворителем, с получением соединения формулы V



Специалисту в данной области техники будет понятно, что в качестве второго органического растворителя в этой конверсии может быть использовано множество различных растворителей. В некоторых воплощениях второй органический растворитель представляет собой полярный протонный органический растворитель. В некоторых воплощениях полярный протонный органический растворитель представляет собой C_{1-8} -ОН. В некоторых воплощениях полярный протонный органический растворитель представляет собой этанол.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения соединение формулы V, полученное на стадии (b) используют непосредственно в конверсии стадии (c) без очистки.

Химическая конверсия стадии (c) включает замену гидроксильного фрагмента в соединении формулы (V) на галоген или конверсию гидроксильной группы в эфир сульфокислоты с получением соединения формулы (VI)



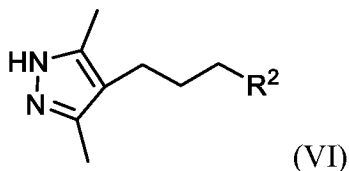
Несмотря на то, что в этой конверсии сульфонирующие агенты или агенты галогенирования специально предусмотрены в качестве исходных материалов, специалисту в данной области техники будет понятно, что многие различные уходящие группы за пределами галогенов и сульфатных эфиров являются подходящими заместителями для R^2 . Таким образом, любой исходный материал, который будет давать подходящую уходящую группу в положении R^2 , входит в объем данного изобретения.

Существует ряд растворителей, которые подходят для этой конверсии; однако специалист в данной области поймет, что растворитель, выбранный для этой химической конверсии, будет зависеть от выбранного сульфонирующего агента или галогенирующего агента, поскольку конкретные растворители могут не подходить для всех исходных материалов. Например, при контакте соединения формулы V с галогенирующим агентом особенно полезны полярные органические растворители. В некоторых воплощениях полярный органический растворитель представляет собой 1,2-дихлорэтан.

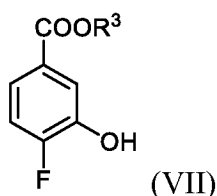
Галогенирующие агенты, пригодные для превращения на стадии (с), включают, без ограничения указанным, PBr_3 , PCl_3 , PCl_5 , $SOBr_2$, PBr_5 и $SOCl_2$. Сульфонирующие агенты конверсии на стадии (с) включают, без ограничения указанным, мезилхлорид ($MsCl$) и тозилхлорид ($TsCl$). В некоторых воплощениях галогенирующий агент представляет собой PBr_3 .

Следует понимать, что идентичность R^2 зависит от исходного материала, выбранного для химической конверсии на стадии (с). Например, если выбирается сульфонирующий агент, идентичность R^2 соответствует соответствующему сульфату. В некоторых воплощениях R^2 представляет собой хлорид, бромид, тозилат и мезилат. В некоторых воплощениях R^2 представляет собой Br.

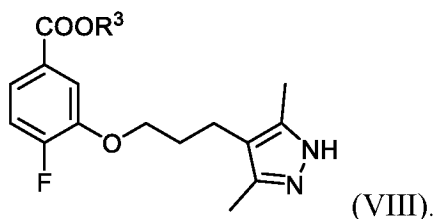
Сосредоточив внимание на стадии (d), соединения формулы VI



и формулы VII



приводят в контакт в присутствии основания и третьего органического растворителя, с получением соединения формулы VIII



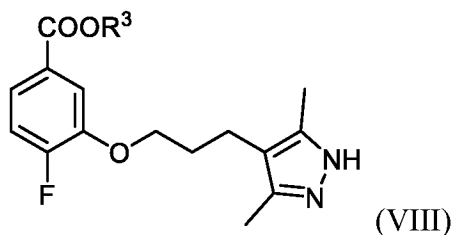
Химическая конверсия стадии (d) может быть выполнена с множеством различных оснований. Например, в некоторых воплощениях второе основание представляет собой карбонат щелочного металла, бикарбонат щелочного металла или их комбинацию. Карбонаты щелочных металлов могут включать, без ограничения указанным, Li_2CO_3 , Na_2CO_3 и K_2CO_3 , а бикарбонаты щелочных металлов могут включать, без ограничения указанным, LiHCO_3 , NaHCO_3 и KHCO_3 . В некоторых воплощениях карбонат щелочного металла представляет собой K_2CO_3 .

Органическим растворителем на стадии (d) является тот, который будет соответствующим образом растворять оба соединения формулы VI и формулы VII в растворе, и смешиваться с используемым основанием. Специалист в данной области поймет, что существует ряд органических растворителей, которые соответствуют этим характеристикам. В некоторых воплощениях третий органический растворитель представляет собой полярный апротонный органический растворитель. В некоторых воплощениях полярный органический растворитель выбран из группы, состоящей из ацетона, этилацетата, дихлорметана, тетрагидрофурана, диметилформамида, диметилсульфоксида и ацетонитрила. В некоторых воплощениях третий органический растворитель представляет собой диметилформамид. В некоторых воплощениях третий органический растворитель представляет собой диметилсульфоксид.

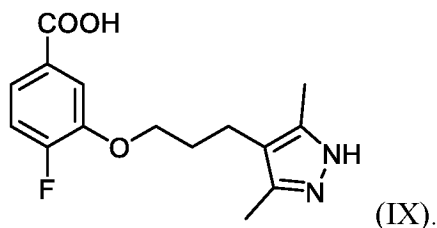
Подходящие заместители для группы R^3 включают заместители, которые не будут препятствовать химической конверсии на стадии (e), более подробно обсуждаемой ниже. Такие заместители включают, без ограничения указанным, C_{1-8} алкил, C_{3-8} циклоалкил, C_{3-12} гетероциклоалкил, арил, гетероарил и т.д. Специалисту в данной области будет понятно, что многие другие сложноэфирные заместители R^3 являются подходящими, не отступая от приведенных в данном документе идей. В некоторых воплощениях R^3 представляет собой C_{1-8} алкил. В некоторых воплощениях R^3 представляет собой метил.

В некоторых воплощениях процесс стадии (d) обеспечивает соединение формулы VIII с, по меньшей мере, с выходом 70% (моль/моль) по отношению к количеству формулы VII.

Что касается стадии (e), то соединение формулы VIII



приводят в контакт с третьим основанием, с получением соединения формулы IX



Третье основание в химической конверсии на стадии (e) может быть некоторыми из числа различных оснований. Например, в некоторых воплощениях третье основание представляет собой гидроксид металла. В некоторых воплощениях гидроксид металла представляет собой гидроксид щелочного металла. В некоторых воплощениях гидроксид щелочного металла выбран из группы, состоящей из LiOH, NaOH, KOH, RbOH и CsOH. В некоторых воплощениях гидроксид щелочного металла представляет собой LiOH. В некоторых воплощениях гидроксид щелочного металла представляет собой NaOH.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что множество различных растворителей можно использовать в качестве растворителя в конверсии на стадии (e). Например, в некоторых воплощениях второй органический растворитель представляет собой полярный протонный органический растворитель или воду. В некоторых воплощениях полярный протонный органический растворитель представляет собой C₁₋₈-ОН. В некоторых воплощениях полярный протонный органический растворитель представляет собой метанол. В некоторых воплощениях растворитель представляет собой воду. В некоторых воплощениях растворитель представляет собой комбинацию метанола и воды.

В некоторых воплощениях процесс на стадии (e) дополнительно включает

- (e-i) удаление растворителя с получением остатка;
- (e-ii) растворение остатка в воде с образованием раствора;
- (e-iii) подкисление раствора с образованием осадка; и
- (e-iv) фильтрацию раствора для получения выделенной формулы IX,

причем стадии (e-i) - (e-iv) выполняются после стадии (e).

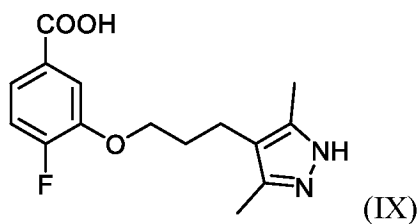
Стадия (e) может быть выполнена с использованием любой подходящей стадии удаления, такой как пониженное давление, повышение температуры, или комбинации обоих. В некоторых воплощениях растворитель удаляли при пониженном давлении. В некоторых воплощениях твердое вещество получали на стадии (e), а растворитель удаляли фильтрацией. Кроме того, добавление воды на стадии (e-ii) может быть выполнено перед стадией (e-i). В таком случае удаление растворителя при пониженном давлении обеспечивает концентрированный водный компонент (т.е. вода не удаляется). Понятно, что перестановка стадий (e-i) и (e-ii) не отступает от процессов, описанных в данном документе.

Стадия (e-iii) может быть подкислена любой подходящей кислотой. В некоторых воплощениях подходящей кислотой является HCl. В некоторых воплощениях раствор подкисляли до pH ниже 3, 0-3 или 2-3. В некоторых воплощениях раствор подкисляли до раствора с pH около 2. В некоторых воплощениях раствор подкисляли до pH ниже 2, 0-2 или 1-2. В некоторых воплощениях раствор подкисляли до pH около 1,4-1,6.

Значение pH на стадии подкисления (e-iii) определяет, преобладающие производимые разновидности. В некоторых воплощениях pH стадии подкисления находится в диапазоне 5-6, и получали цвиттер-ионную форму формулы IX. В некоторых воплощениях pH подкисляли с помощью HCl до уровня менее чем около 2 или в диапазоне от 1,4 до 1,6, и получали HCl-соль формулы IX (то есть соединение формулы Ia).

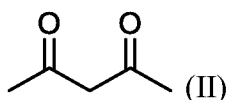
Способ, описанный на стадии (e), может давать соединение формулы IX с высоким выходом и чистотой. В некоторых воплощениях выход на стадии (e) превышает 85%, 90%, 93% или 95% (моль/моль) относительно формулы VIII. В некоторых воплощениях чистота соединения формулы IX, полученного на стадии (e), составляет более 80%, 85%, 90%, 95% или 97% (моль/моль).

В другом аспекте в настоящем документе предлагается способ получения соединения формулы IX

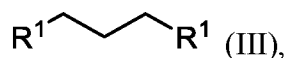


включающий

(a) контактирование соединения формулы II

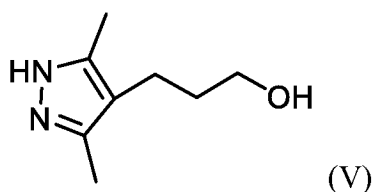


с соединением формулы III

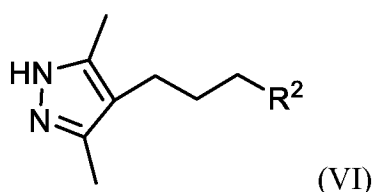


первым основанием и первым органическим растворителем с получением аддукта, где каждый R¹ независимо представляет собой галоген или эфир сульфокислоты;

(b) контактирование аддукта с гидразином и вторым органическим растворителем с получением соединения формулы V

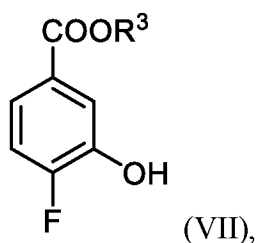


(c) контактирование соединения формулы V с сульфонирующим агентом или галогенирующим агентом с получением соединения формулы VI

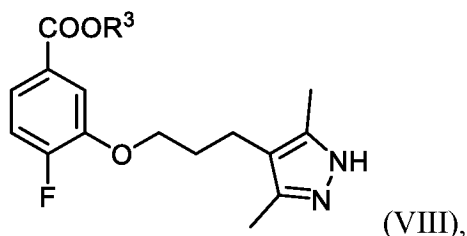


где R² представляет собой галоген или эфир сульфокислоты;

(d) контактирование соединения формулы VI с соединением формулы VII



вторым основанием и третьим органическим растворителем с получением соединения формулы VIII

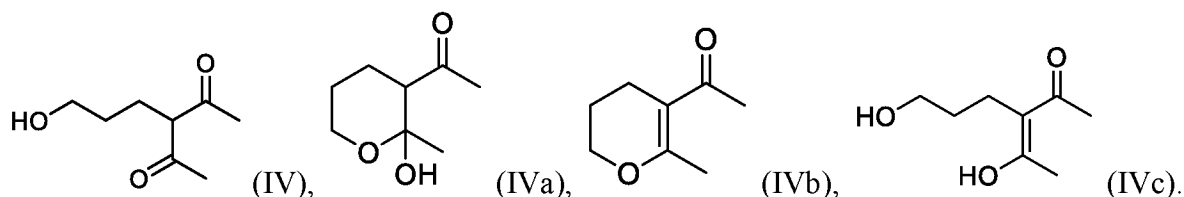


где R³ выбран из группы, состоящей из C₁₋₁₂ алкила, C₂₋₁₂ алкенила, C₁₋₁₂ алкинила, C₃₋₈ циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила, каждый из которых является необязательно замещенным;

(e) контактирование соединения формулы VIII с третьим основанием с получением

соединения формулы IX.

В некоторых воплощениях аддукт, полученный на стадии (а), представляет собой соединение формулы IV, Формулы IVa, Формулы IVb и/или формулы IVc.

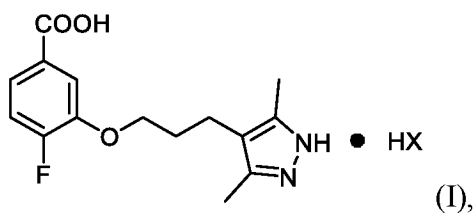


Специалист в данной области поймет, что соединения, показанные выше, могут взаимопревращаться и что относительные количества каждого соединения зависят от условий эксперимента.

Как отмечено выше, специалист в данной области поймет, что выбранные стадии в процессе могут проводиться независимо от происхождения исходного материала или промежуточных соединений.

В. Фармацевтически приемлемые соли формулы I

Во втором аспекте настоящее раскрытие относится к фармацевтически приемлемой соли, представленной формулой I



где X представляет собой фармацевтически приемлемый анион протонсодержащей кислоты.

Различные протонсодержащие кислоты являются подходящими для получения фармацевтически приемлемой соли формулы I. Можно видеть, что фармацевтически приемлемый анион протонсодержащей кислоты зависит от используемой протонсодержащей кислоты. Например, протонсодержащие кислоты, используемые в настоящем описании, включают соляную кислоту, бромистоводородную кислоту, сульфоновую кислоту, тозилую кислоту (п-толуолсульфоновую кислоту), метансульфоновую кислоту, азотную кислоту или уксусную кислоту. Таким образом, фармацевтически приемлемые анионы протонсодержащей кислоты включают хлорид (Cl^-), бромид (Br^-), сульфонат ($\text{HS}(\text{O})_2\text{O}^-$), тозилат (TsO^-), мезилат (MsO^-), безилат (BeO^-), этансульфонат (EtSO_3^-), нитрат (NO_3^-), ацетат ($\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{O}^-$), гликолят ($\text{HO}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{O}^-$) или их комбинации.

В некоторых воплощениях фармацевтически приемлемый анион протонсодержащей кислоты представляет собой мезилат. В некоторых воплощениях

мезилатная соль формулы IX характеризуется паттерном порошковой рентгеновской дифракции, по существу, в соответствии с фиг. 4.

В некоторых воплощениях фармацевтически приемлемый анион протонсодержащей кислоты представляет собой безилат. В некоторых воплощениях мезилатная соль формулы IX характеризуется паттерном порошковой рентгеновской дифракции, по существу, в соответствии с фиг. 8.

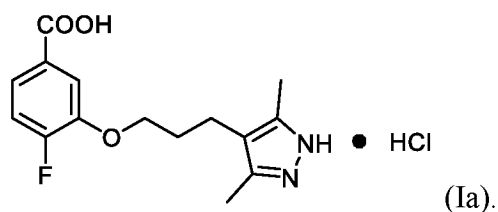
В некоторых воплощениях фармацевтически приемлемый анион протонсодержащей кислоты представляет собой тозилат. В некоторых воплощениях тозилатная соль формулы IX характеризуется паттерном порошковой рентгеновской дифракции, по существу, в соответствии с фиг. 10.

В некоторых воплощениях фармацевтически приемлемый анион протонсодержащей кислоты представляет собой эзилат. В некоторых воплощениях, эзилатная соль формулы IX характеризуется паттерном порошковой рентгеновской дифракции, по существу, в соответствии с фиг. 12.

В некоторых воплощениях фармацевтически приемлемый анион протонсодержащей кислоты представляет собой бромид. В некоторых воплощениях бромидная соль формулы IX характеризуется паттерном порошковой рентгеновской дифракции, по существу, в соответствии с фиг. 14.

В некоторых воплощениях фармацевтически приемлемый анион протонсодержащей кислоты представляет собой нитрат. В некоторых воплощениях нитратная соль характеризуется рентгенограммой, по существу, в соответствии с фиг. 16. В некоторых воплощениях нитратная соль характеризуется паттерном XRPD, по существу, в соответствии с фиг. 18.

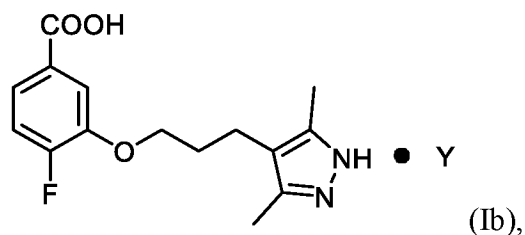
В некоторых воплощениях фармацевтически приемлемый анион протонсодержащей кислоты представляет собой хлорид, и его фармацевтически приемлемая соль формулы I представлена формулой (Ia).



В некоторых воплощениях соль формулы Ia представляет собой кристаллическая форма А. В некоторых воплощениях кристаллическая форма А формулы Ia характеризуется паттерном порошковой рентгеновской дифракции, включающим пики при 12,0, 21,8, 25,9, 26,7 и 27,9 градусах 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ). В некоторых воплощениях паттерн порошковой рентгеновской дифракции дополнительно включает один или

несколько пиков при 7,0, 10,3, 13,9, 15,6 и/или 17. Кристаллическая форма А формулы Ia, характеризуется паттерном порошковой рентгеновской дифракции, по существу в соответствии с фиг. 31.

В некоторых воплощениях мультипротонные кислоты, такие как двухпротонные или трипротонные кислоты, используют для получения фармацевтически приемлемых солей формулы IX. В таких воплощениях фармацевтически приемлемая соль представлена формулой Ib



где Y - мультипротонная кислота.

В некоторых воплощениях, Y выбран из группы, состоящая из этан-1,2, -дисульфоновой кислоты, серной кислоты, лимонной кислоты, малеиновой кислоты, яблочной кислоты, винной кислоты и щавелевой кислоты. В некоторых воплощениях Y представляет собой L-яблочную кислоту или L-винную кислоту.

В некоторых воплощениях Y представляет этан-1,2, -дисульфоновую кислоту. В некоторых воплощениях эдизилатная соль формулы IX характеризуется паттерном XRPD, по существу, в соответствии с фиг. 6.

В некоторых воплощениях Y представляет собой серную кислоту. В некоторых воплощениях сульфатная соль формулы IX характеризуется паттерном XRPD, по существу, в соответствии с фиг. 19.

В некоторых воплощениях Y представляет собой щавелевую кислоту. В некоторых воплощениях оксалатная соль формулы IX характеризуется паттерном XRPD, по существу, в соответствии с фиг. 21.

В некоторых воплощениях Y представляет малеиновую кислоту. В некоторых воплощениях малеатная соль формулы IX характеризуется паттерном XRPD, по существу, в соответствии с фиг. 23. В некоторых воплощениях малеатная соль формулы IX характеризуется паттерном XRPD, по существу, в соответствии с фиг. 25.

В некоторых воплощениях Y представляет собой уксусную кислоту. В некоторых воплощениях соль уксусной кислоты формулы IX характеризуется паттерном XRPD, по существу, в соответствии с фиг. 27.

В некоторых воплощениях Y представляет собой L-яблочную кислоту. В некоторых воплощениях соль L-яблочной кислоты формулы IX характеризуется паттерном XRPD, по существу, в соответствии с фиг. 29.

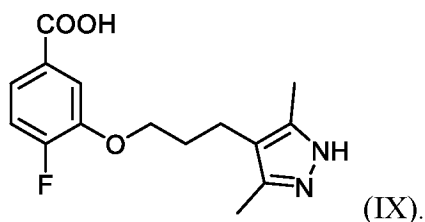
Молярные соотношения AG-10 и Y в формуле Ib могут варьировать в зависимости от используемой мультипротоновой кислоты. Например, когда Y представляет собой малеиновую кислоту, молярное отношение AG-10 к Y составляет 1:1; когда Y представляет собой эдизилат, молярное отношение AG-10 к Y составляет 2: 1; и когда Y представляет собой яблочную кислоту, молярное отношение AG-10 к Y составляет 1,8: 1.

Фармацевтически приемлемые соли формулы I могут быть получены с использованием ряда обычных средств в данной области техники. Например, форма свободной кислоты соединения формулы I может контактировать со стехиометрическим количеством подходящей кислоты в воде, органическом растворителе или их смеси. В некоторых воплощениях фармацевтически приемлемые соли формулы I получали в неводных средах, таких как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. В некоторых воплощениях фармацевтически приемлемые соли формулы I получали путем растворения соединения формулы IX в воде, добавления подходящего количества HX для образования смеси и добавления неводного растворителя, такого как неводная среда, описанная выше, для кристаллизации соли. В некоторых воплощениях подходящее количество HX представляет собой стехиометрическое количество. Понятно, что HX включает водород, а X представляет собой фармацевтически приемлемый анион протонсодержащей кислоты, как определено выше.

Как и в случае фармацевтически приемлемых солей формулы I, фармацевтически приемлемые соли формулы Ib также могут быть получены с использованием ряда обычных средств в данной области техники. В качестве неограничивающего примера, форма свободной кислоты соединения формулы Ib может контактировать со стехиометрическим или субстехиометрическим количеством подходящей мультипротоновой кислоты в воде, органическом растворителе или их смеси для получения фармацевтически приемлемой соли формулы Ib.

С. Кристаллические формы формулы IX

В еще одном аспекте в данном документе предлагаются кристаллические формы формулы IX



В настоящее время раскрытие описывает одиннадцать кристаллических форм формулы IX, шесть форм HCl-солей (форма A, форма B, форма E, форма H, форма I и форма J), три формы свободных оснований (форма K, форма C и форма G) и две

неопознанные формы (форма D и форма F). Краткое описание свойств идентифицированных форм приведено в таблице 1 и таблице 2.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения кристаллические формы формулы IX, представленные в данном документе, являются по существу свободными от других кристаллических форм. Термин «по существу свободный» относится к количеству 10% или менее другой формы, предпочтительно 8%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5% или менее другой формы.

Таблица 1. Результаты характеристики кристаллических форм солей HCl

Кристаллическая форма № партии	Потеря массы %	Эндотерм (пик, °C)	HPLC-чистота (% площади)	Стехиометрия (кислота: FB)*	Предполагаемая форма
форма A	1,3	111,7, 212,6, 237,3	98,76	0,91	Ангидрат
форма B	1,2	161,4, 232,2, 262,3	97,86	0,86	
форма E	1,5	182,0, 242,7	98,60	0,91	
форма I	3,0	62,0, 158,4, 215,7	97,94	0,86	Гидрат
форма H	4,6	90,4, 200,5, 232,3	98,47	0,91	Сольват MeOH
форма J	21,5	120,8, 197,8, 221,5	91,69	0,90	Сольват DMAc

*: стехиометрия была определена методом HPLC/IC с использованием свободного основания формы A (TRM-01658-2) в качестве стандартного образца. Использовали рутинный способ и не проводили системную разработку и валидацию.

Таблица 2. Результаты характеристики форм свободных оснований

Кристаллическая форма № партии	Потеря массы %	Эндотерм (пик, °C)	HPLC-чистота (% площади)	Содержание Cl ⁻ (%) *
форма K (Моногидрат)	6,1	159,3, 176,2, 278,4	99,12	--
форма C	3,1	91,2, 173,0	--	0,17
форма G	3,7	231,1	99,46	0,14

--: данные недоступны.

*: теоретическое содержание Cl⁻ соли моно-HCl составляет 10,8 %. На основании результатов содержания Cl⁻ формы C и G были определены как формы свободных оснований.

В некоторых воплощениях предлагаемое в данном документе представляет собой кристаллическую форму A формулы IX. В некоторых воплощениях кристаллическая форма A формулы IX характеризуется паттерном порошковой рентгеновской дифракции,

содержащем пики при 7,0, 10,4, 12,0, 13,0 и 13,9 градуса 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ). В некоторых воплощениях кристаллическая форма А формулы IX характеризуется паттерном порошковой рентгеновской дифракции, включающей пики при 12,0, 21,8, 25,9, 26,7 и 27,9 градуса 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ). В некоторых воплощениях паттерн порошковой рентгеновской дифракции дополнительно включает один или несколько пиков при 7,0, 10,3, 13,9, 15,6 и/или 17. В некоторых воплощениях кристаллическая форма А формулы IX, характеризуется паттерном порошковой рентгеновской дифракции, по существу, в соответствии с фиг. 31. В некоторых воплощениях кристаллическая форма А формулы IX по существу не включает других кристаллических форм.

В некоторых воплощениях изобретения, кристаллическая форма А формулы IX характеризуется потерей массы в интервале от около 0,7% до около 1,9% при нагревании до около 150°C, что измерено термогравиметрическим анализом. В некоторых воплощениях потеря массы составляет около 1,3%, что измерено термогравиметрическим анализом.

В некоторых воплощениях кристаллическая форма А формулы IX характеризуется поглощением воды около 1,6% при 25°C/относительной влажности 80% (RH) после прохождения цикла динамической сорбции паров, который включает предварительное уравнивание при 0% RH. В некоторых воплощениях кристаллическая форма А Формулы IX характеризуется увеличением менее чем 2,5 масс.% после прохождения цикла динамической сорбции паров при относительной влажности (RH) от около 0% до около 90% RH. В некоторых воплощениях кристаллическая форма А формулы IX имеет профиль динамической сорбции паров, по существу, как показано на фиг. 37.

В некоторых воплощениях изобретения, кристаллическая форма А формулы IX характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащей эндотермические пики около 211-214 и 237-239°C. В некоторых воплощениях термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии включает эндотермические пики около 11,7, 212,6 и 237,3°C.

В некоторых воплощениях предлагаемое в данном документе представляет собой кристаллическую форму В формулы IX. В некоторых воплощениях кристаллическая форма В формулы IX характеризуется паттерном порошковой рентгеновской дифракции, содержащим пики при 12,0, 13,8, 17,2, 17,7 и 19,8 градуса 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ). В некоторых воплощениях кристаллическая форма В формулы IX характеризуется паттерном порошковой рентгеновской дифракции, содержащим пики при 12,1, 13,9, 19,8, 23,3 и 24,4 градуса 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ). В некоторых воплощениях кристаллическая форма В формулы IX характеризуется паттерном порошковой рентгеновской дифракции,

по существу, в соответствии с фиг. 40. В некоторых воплощениях кристаллическая форма В формулы IX по существу не включает других кристаллических форм.

В некоторых воплощениях изобретения, кристаллическая форма В формулы IX характеризуется потерей массы от около 0,6% до около 2,0% при нагревании до около 150°C, что измерено термогравиметрическим анализом. В некоторых воплощениях кристаллическая форма В формулы IX характеризуется потерей массы около на 1,2% при нагревании до около 150°C, что измерено термогравиметрическим анализом.

В некоторых воплощениях изобретения, кристаллическая форма В формулы IX характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащей эндотермические пики около 161,4, 232,2 и 262,3°C.

В некоторых воплощениях предлагаемое в данном документе представляет собой кристаллическую форму Е формулы IX. В некоторых воплощениях кристаллическая форма Е формулы IX характеризуется паттерном порошковой рентгеновской дифракции, содержащим пики при 11,8, 14,0, 15,1, 19,9 и 24,0 градуса 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ). В некоторых воплощениях кристаллическая форма Е формулы IX характеризуется паттерном порошковой рентгеновской дифракции, содержащим пики при 11,9, 14,0, 15,1 и 25,8 градуса 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ). В некоторых воплощениях кристаллическая форма Е формулы IX характеризуется паттерном порошковой рентгеновской дифракции, по существу, в соответствии с фиг. 46. В некоторых воплощениях кристаллическая форма Е формулы IX по существу не включает других кристаллических форм.

В некоторых воплощениях изобретения, кристаллическая форма Е формулы IX характеризуется потерей массы от около 0,5% до около 2,5% при нагревании до около 150°C, что измерено термогравиметрическим анализом. В некоторых воплощениях кристаллическая форма Е формулы IX характеризуется потерей массы около на 1,5% при нагревании до около 150°C, что измерено термогравиметрическим анализом.

В некоторых воплощениях изобретения, кристаллическая форма Е формулы IX характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащей эндотермические пики около 182,0 и 242,7°C.

В некоторых воплощениях предлагаемое в данном документе представляет собой кристаллическую форму I формулы IX. В некоторых воплощениях кристаллическая форма I формулы IX характеризуется паттерном порошковой рентгеновской дифракции, содержащим пики при 11,4, 12,1, 12,4, 13,6 и 13,9 градуса 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ). В некоторых воплощениях кристаллическая форма I формулы IX характеризуется паттерном порошковой рентгеновской дифракции, содержащим пики при 12,5, 17,3, 23,4, 25,0 и 25,4 градуса 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ). В некоторых воплощениях кристаллическая

форма I формулы IX характеризуется паттерном порошковой рентгеновской дифракции, по существу соответствующей фиг. 55. В некоторых воплощениях кристаллическая форма I формулы IX по существу не включает других кристаллических форм.

В некоторых воплощениях изобретения, кристаллическая форма I формулы IX характеризуется потерей массы в диапазоне приблизительно от 2,5% до 3,5% при нагревании до около 120°C, что измерено термогравиметрическим анализом. В некоторых воплощениях кристаллическая форма I формулы IX характеризуется потерей массы около 3,0% при нагревании до около 120°C, что измерено термогравиметрическим анализом.

В некоторых воплощениях изобретения, кристаллическая форма I формулы IX характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащей эндотермические пики около 62,0 и 158,4, 215,7°C.

В некоторых воплощениях предлагаемое в данном документе представляет собой кристаллическую форму H формулы IX. В некоторых воплощениях кристаллическая форма H формулы IX характеризуется паттерном порошковой рентгеновской дифракции, содержащим пики при 11,8, 12,3, 13,8, 15,7 и 16,9 градуса 2 θ ($\pm$ 0,2 градуса 2 θ). В некоторых воплощениях кристаллическая форма H формулы IX характеризуется паттерном порошковой рентгеновской дифракции, содержащим пики при 11,9, 12,3, 21,7, 23,3 и 25,8 градуса 2 θ ($\pm$ 0,2 градуса 2 θ). В некоторых воплощениях кристаллическая форма H формулы IX характеризуется паттерном порошковой рентгеновской дифракции, в значительной степени соответствующей фиг. 51. В некоторых воплощениях кристаллическая форма H формулы IX по существу не включает других кристаллических форм.

В некоторых воплощениях кристаллическая форма H формулы IX характеризуется потерей массы в интервале от около 3,5% до около 5,5% при нагревании до около 150°C, что измерено термогравиметрическим анализом. В некоторых воплощениях кристаллическая форма H формулы IX характеризуется потерей массы около 4,6% при нагревании до около 150°C, что измерено термогравиметрическим анализом.

В некоторых воплощениях изобретения, кристаллическая форма H формулы IX характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащей эндотермические пики около 90,4 и 200,5, 232,3°C.

В некоторых воплощениях предлагаемое в данном документе представляет собой кристаллическую форму J формулы IX. В некоторых воплощениях кристаллическая форма J формулы IX характеризуется паттерном порошковой рентгеновской дифракции, содержащим пики при 4,6, 11,8, 12,8, 13,8 и 14,6 градуса 2 θ ($\pm$ 0,2 градуса 2 θ). В некоторых воплощениях кристаллическая форма J формулы IX характеризуется

паттерном порошковой рентгеновской дифракции, содержащим пики при 13,8, 14,7, 22,9, 26,2 и 27,7 градуса 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ). В некоторых воплощениях кристаллическая форма J формулы IX характеризуется паттерном порошковой рентгеновской дифракции, по существу, в соответствии с фиг. 59. В некоторых воплощениях кристаллическая форма J формулы IX по существу не включает других кристаллических форм.

В некоторых воплощениях изобретения, кристаллическая форма J формулы IX характеризуется потерей массы в интервале от около 17,5% до около 24% при нагревании до около 120°C, что измерено термогравиметрическим анализом. В некоторых воплощениях кристаллическая форма J формулы IX характеризуется потерей массы около на 21,5% при нагревании до около 120°C, что измерено термогравиметрическим анализом.

В некоторых воплощениях изобретения, кристаллическая форма J формулы IX характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащей эндотермические пики около 120,8 и 197,8, 221,5°C.

В некоторых воплощениях предлагаемое в данном документе представляет собой кристаллическую форму K формулы IX. В некоторых воплощениях кристаллическая форма K формулы IX характеризуется паттерном порошковой рентгеновской дифракции, содержащим пики при 7,5, 9,8, 13,9, 15,9 и 19,3 градуса 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ). В некоторых воплощениях кристаллическая форма K формулы IX характеризуется паттерном порошковой рентгеновской дифракции, который имеет пики при 7,2, 7,6, 9,9, 14,0 и 19,3 градуса 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ). В некоторых воплощениях кристаллическая форма K формулы IX характеризуется паттерном порошковой рентгеновской дифракции, по существу, в соответствии с фиг. 59. В некоторых воплощениях кристаллическая форма K формулы IX по существу не включает других кристаллических форм.

В некоторых воплощениях изобретения, кристаллическая форма K формулы IX характеризуется потерей массы в интервале от около 5,0% до около 7,0% при нагревании до около 120°C, что измерено термогравиметрическим анализом. В некоторых воплощениях кристаллическая форма K формулы IX характеризуется потерей массы около на 6,1% при нагревании до около 120°C, что измерено термогравиметрическим анализом.

В некоторых воплощениях изобретения, кристаллическая форма K формулы IX характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащей эндотермические пики около 159,3 и 176,2, 278,4°C.

В некоторых воплощениях предлагаемое в данном документе представляет собой кристаллическую форму C формулы IX. В некоторых воплощениях кристаллическая форма C формулы IX характеризуется порошковой дифракционной рентгенограммой,

содержащей пики при 9,5, 11,7, 12,3, 13,4 и 14,6 градуса 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ). В некоторых воплощениях кристаллическая форма С формулы IX характеризуется паттерном порошковой рентгеновской дифракции, содержащим пики при 14,6, 16,8, 19,5, 20,7 и 22,5 градуса 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ). В некоторых воплощениях кристаллическая форма С формулы IX характеризуется паттерном порошковой рентгеновской дифракции, по существу, в соответствии с фиг. 43. В некоторых воплощениях кристаллическая форма С формулы IX по существу не включает других кристаллических форм.

В некоторых воплощениях изобретения, кристаллическая форма С формулы IX характеризуется потерей массы в интервале от около 2,0% до около 4,0% при нагревании до около 150°C, что измерено термогравиметрическим анализом. В некоторых воплощениях кристаллическая форма С формулы IX характеризуется потерей массы около на 3,1% при нагревании до около 150°C, что измерено термогравиметрическим анализом.

В некоторых воплощениях изобретения, кристаллическая форма С формулы IX характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащей эндотермические пики около 91,2 и 173,0°C.

В некоторых воплощениях предлагаемое в данном документе представляет собой кристаллическую форму G формулы IX. В некоторых воплощениях кристаллическая форма G формулы IX характеризуется паттерном порошковой рентгеновской дифракции, содержащим пики при 9,8, 12,2, 13,1, 13,4 и 14,6 градуса 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ). В некоторых воплощениях кристаллическая форма G формулы IX характеризуется паттерном порошковой рентгеновской дифракции, содержащим пики при 12,3, 13,2, 13,4, 17,8 и 26,6 градуса 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ). В некоторых воплощениях кристаллическая форма G формулы IX характеризуется паттерном порошковой рентгеновской дифракции, по существу, в соответствии с фиг. 43. В некоторых воплощениях кристаллическая форма G формулы IX по существу не включает других кристаллических форм.

В некоторых воплощениях кристаллическая форма G формулы IX характеризуется потерей массы в диапазоне от около 1,7% до около 2,7% при нагревании до около 200°C, что измерено термогравиметрическим анализом. В некоторых воплощениях кристаллическая форма G формулы IX характеризуется потерей массы около на 3,7% при нагревании до около 200°C, что измерено термогравиметрическим анализом.

В некоторых воплощениях изобретения, кристаллическая форма G формулы IX характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащей эндотермические пики около 231,1°C.

В некоторых воплощениях предлагаемое в данном документе представляет собой

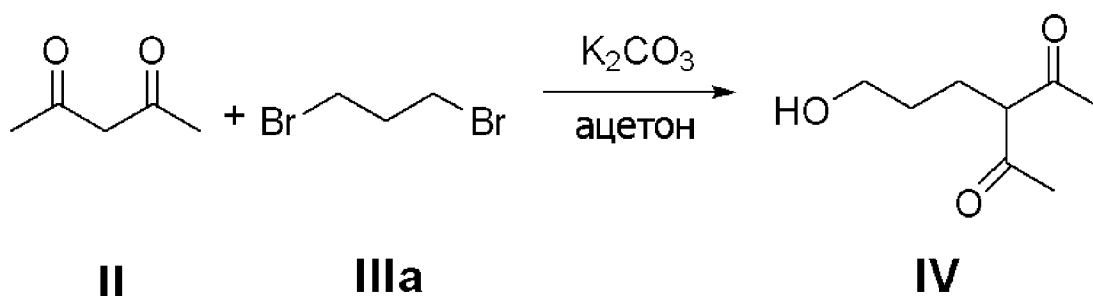
кристаллическую форму D формулы IX. В некоторых воплощениях кристаллическая форма D формулы IX характеризуется паттерном порошковой рентгеновской дифракции, по существу, в соответствии с фиг. 45 (верхний участок). В некоторых воплощениях кристаллическая форма D формулы IX по существу не включает других кристаллических форм.

В некоторых воплощениях предлагаемое в данном документе представляет собой кристаллическую форму F формулы IX. В некоторых воплощениях кристаллическая форма F формулы IX характеризуется паттерном порошковой рентгеновской дифракции, по существу, в соответствии с фиг. 45 (нижний график). В некоторых воплощениях кристаллическая форма F формулы IX по существу не включает других кристаллических форм.

Способы получения описанных кристаллических форм дополнительно подробно представлены в Примерах этой заявки. Условия кристаллизации, используемые для изготовления форм A-K включают добавление антирастворителя, медленное выпаривание, медленное охлаждение, конверсию суспензии при комнатной температуре (RT), конверсию суспензии при 50°C, диффузию твердое вещество-пар, диффузию жидкость-пар.

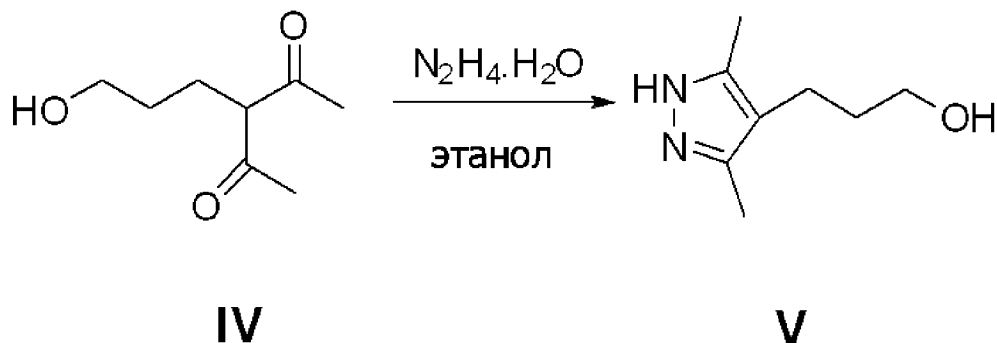
IV. Примеры

Пример 1. Приготовление 3-(3-гидроксипропил) пентан-2,4-диона (соединение формулы IV)



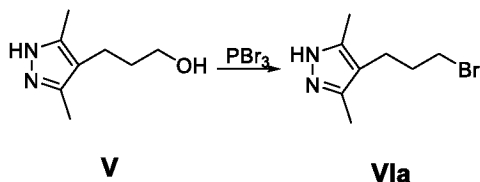
Соединение формулы IIIa (100 г, 495 ммоль 1,0 эквив.) растворяли в ацетоне (1 л). К вышеуказанному раствору добавляли соединение формулы II (49,59 г, 495 ммоль, 1,0 эквив.) с последующим добавлением K_2CO_3 (82,14 г, 594,38 ммоль, 1,2 эквив.) и KI (41,11 г, 247 ммоль, 0,5 эквив.) при комнатной температуре при перемешивании. Реакционную смесь нагревали до $60 \pm 5^\circ\text{C}$ и перемешивали в течение 40 ч при этой температуре. Реакционную смесь фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении, получая соединение формулы IV (102 г) в виде вязкой оранжевой жидкости.

Пример 2. Получение 3 (3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил) пропан-1-ола (соединение формулы V)



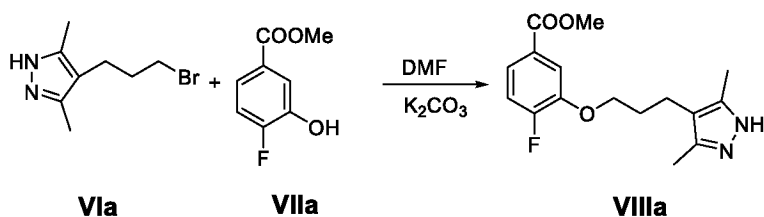
Соединение формулы IV (100 г, 632 ммоль, 1,0 эквив.) растворяли в этаноле (1 л). Гидразингидрат (87 г, 1738 ммоль, 2,75 эквив.) и конц. HCl (4,6 мл, 0,2 эквив.) добавляли к вышеуказанному раствору при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до $75 \pm 5^\circ\text{C}$ и перемешивали в течение 3 ч при этой температуре. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ (70% этилацетат: н-гексан, видимый в йоде) и наблюдения пика продукта в масс-спектре реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении, для получения соединения формулы V (70 г) в виде бесцветного жидкого сиропа, который использовался как таковой для следующей стадии.

Пример 3. Получение 4-(3-бромпропил)-3,5-диметил-1Н-пиразола (соединение формулы VIa)



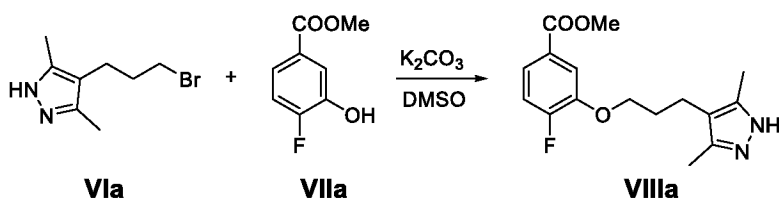
Соединение формулы V (35 г, 227 ммоль, 1,0 эквив.) растворяли в 1, 2-дихлорэтане (525 мл). PBr³ (64,67 мл, 681 ммоль, 3 эквив.) добавляли небольшими порциями при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь нагревали до $75 \pm 5^\circ\text{C}$ и перемешивали в течение 3 ч при этой температуре. После завершения реакции, определенного с помощью ТСХ (50% этилацетат: н-гексан, видимый в йоде) и наблюдения пика продукта в масс-спектре, реакцию смесь разбавляли дихлорметаном (350 мл) и гасили насыщенным раствором NaHCO₃ до pH = от 7 до 8. И органический, и водный слои были отделены и собраны. Органический слой сушили над MgSO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая соединение формулы VIa (38 г) в виде вязкой оранжевой жидкости.

Пример 4. Получение метилового эфира 3- [3-(3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил) пропокси] -4-фторбензойной кислоты (соединение формулы VIIa)



Соединение формулы VIIa (19 г, 111 ммоль, 1,0 эквив.) растворяли в DMF (190 мл). Добавляли соединение формулы VIa (31,5 г, 145,14 ммоль, 1,3 эквив.), а затем K_2CO_3 (38,6 г, 279,18 ммоль, 2,5 эквив.) при комнатной температуре в условиях перемешивания. Реакционную смесь перемешивали в течение 16-18 часов при комнатной температуре. После завершения реакции в ТСХ (50% этилацетат: н-гексан) реакционную смесь разбавляли водой (190 мл) и этилацетатом (95 мл). И органический слой, и водный слой отделяли и собирали. Водный слой экстрагировали этилацетатом (190 мл). Объединенный органический экстракт промывали водой (95 мл), солевым раствором (95 мл), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Отфильтрованный органический слой концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенной вязкой оранжевой жидкости (40 г). Неочищенный продукт дополнительно очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием силикагеля (285 г) и элюировали различным количеством этилацетата в гексане с получением чистого продукта, соединения формулы VIIa (25 г), в виде не совсем белого твердого вещества.

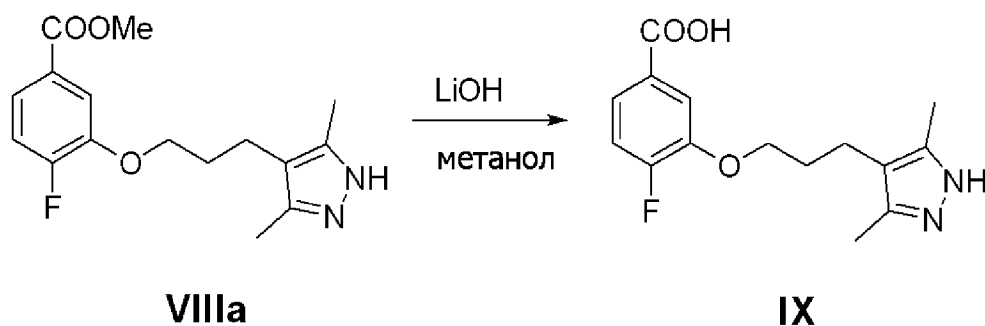
Пример 5. Получение метилового эфира 3- [3-(3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил) пропокси] -4-фторбензойной кислоты (соединение формулы VIIa)



Гидробромид 4-(3-бромпропил)-3,5-диметил-1Н-пиразол (**VIa**) и DMSO загружали в сосуд и перемешивали при $20 \pm 10^\circ\text{C}$ в течение 10 минут. Затем смесь нагревали до $55 \pm 5^\circ\text{C}$ при перемешивании. К этой смеси переносили перемешиваемый раствор, содержащий метиловый эфир 4-фтор-3-гидроксибензойной кислоты (**VIIa**), карбонат калия и безводный DMSO. Раствор алкилбромид в DMSO медленно переносили для поддержания внутренней температуры $55,0 \pm 5^\circ\text{C}$. Добавление было завершено через 6 часов, и смесь перемешивали при $55,0 \pm 5^\circ\text{C}$ в течение дополнительного часа при $55,0 \pm 5^\circ\text{C}$. Смесь охлаждали до $25 \pm 5^\circ\text{C}$ в течение 30 минут и добавляли воду, поддерживая температуру ниже 25°C . Смесь экстрагировали этилацетатом и водный слой снова экстрагировали

этилацетатом. Объединенные этилацетатные растворы промывали рассолом. Объединенные этилацетатные промывки концентрировали в вакууме до минимального объема и добавляли гептан, который осаждает VIIIa. Смесь нагревали до $75 \pm 5^\circ\text{C}$ и выдерживали при перемешивании в течение 1 часа. Смесь охлаждали до $25 \pm 5^\circ\text{C}$ в течение двух часов и полученные твердые вещества собирали фильтрованием. Осадок на фильтре промывали этилацетатом в гептане (30%). Выделенные твердые вещества высушивали потоком азота. Твердые вещества загружали в сосуд и объединяли с этилацетатом и гептаном. Полученную смесь нагревали до $75 \pm 5^\circ\text{C}$ для растворения твердых веществ. Раствор охлаждали до $25 \pm 5^\circ\text{C}$ в течение двух часов и полученные твердые вещества собирали фильтрацией. Твердые вещества промывали смесью растворителей 30% этилацетат/гептан и сушили в вакуумной печи при 55°C , получая VIIIa с чистотой $> 99,5\%$.

Пример 6. Получение 3- [3-(3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил) пропокси] -4-фторбензойной кислоты (соединение формулы IX)

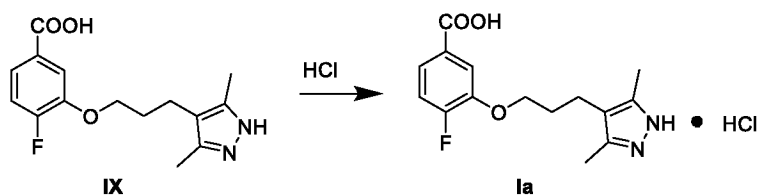


Соединение формулы VIIIa (19 г, 62 ммоль, 1 эквив.) растворяли в метаноле (95 мл, 5 об.) При комнатной температуре. Раствор LiOH.H₂O (6,5 г, 155 ммоль, 2,5 эквив.) в воде (57 мл) добавляли небольшими порциями при комнатной температуре в течение от 10 до 15 минут. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. После определения завершения реакции с помощью ТСХ (70% этилацетат: н-гексан) реакцию смесь концентрировали при температуре ниже 45°C при пониженном давлении, получая твердый остаток формулы IX.

Пример 7. Получение фармацевтически приемлемой соли формулы I

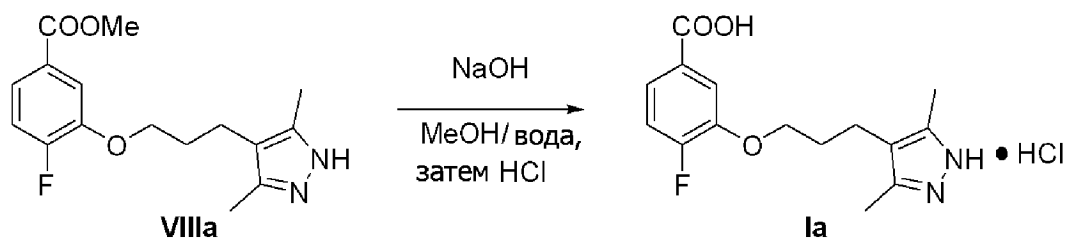
Твердый остаток формулы IX растворяли в воде (57 мл) и перемешивали в течение 10 минут и охлаждали до $0 \pm 5^\circ\text{C}$. Водный раствор подкисляли конц. HCl (20-25 мл) до pH = 2 и перемешивали в течение 30 минут при $0 \pm 5^\circ\text{C}$. Наблюдалось выпадение осадка, который отфильтровывали и сушили при комнатной температуре, получая чистый продукт, соединение формулы Ia (17,5 г) в виде не совсем белого твердого вещества.

Пример 8. Дополнительное получение фармацевтически приемлемой соли формулы I



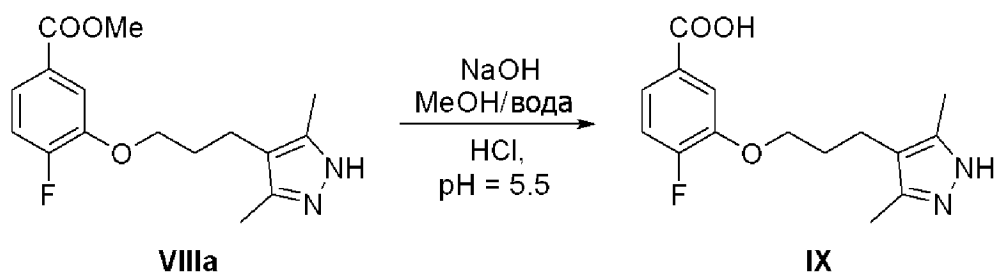
Воду и концентрированную HCl загружали в сосуд и охлаждали при перемешивании до $10 \pm 5^\circ\text{C}$. Соединение формулы IX и воду загружали во второй сосуд и охлаждали при перемешивании до $10 \pm 5^\circ\text{C}$. Раствор HCl в сосуде 1 переносили в сосуд, содержащий соединение формулы IX, в течение не менее 15 минут, поддерживая температуру $\leq 25^\circ\text{C}$. Полученную суспензию выдерживали при перемешивании при $20 \pm 5^\circ\text{C}$ в течение 44 часов. Твердые вещества собирали фильтрацией, промывали 0,2 N HCl (3 раза) и сушили в вакууме при $\geq 55^\circ\text{C}$, чтобы получить Ia в виде белого твердого вещества, с чистотой $> 99,8\%$.

Пример 9. Получение гидрохлоридной соли 3- [3-(3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил) пропокси]-4-фторбензойной кислоты (соединение Ia) из VIIa



В стеклянный сосуд с рубашкой загружали соединение формулы VIIa (1,0 эквив.) и метанол. Смесь охлаждали при перемешивании до $10 \pm 5^\circ\text{C}$ и в течение 20 минут загружали водный раствор гидроксида натрия (3 эквив.). Смесь выдерживали при перемешивании при $20 \pm 5^\circ\text{C}$ в течение 2 часов, после чего реакцию завершали. Прекращали перемешивание и добавляли воду. Затем метанол удаляли вакуумной перегонкой при внутренней температуре не более 35°C . Полученный концентрированный прозрачный водный раствор охлаждали до 10°C и добавляли концентрированную HCl до тех пор, пока pH не снизится до 1,4-1,6 (pH-метр), чтобы осадить соль HCl. Твердые вещества собирали фильтрацией, промывали 0,2 N HCl и сушили в вакууме при 50°C , получая соединение формулы Ia с чистотой не менее 99,5%.

Пример 10. Получение 3- [3-(3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил) пропокси] -4-фторбензойной кислоты (соединение IX) из VIIa



Метилловый эфир 3-(3-(3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил) пропокси) -4-фторбензойной кислоты (соединение формулы VIIIa) и метанола загружали в сосуд, и полученную смесь перемешивали при $20 \pm 5^\circ\text{C}$ до полного растворения. Раствор охлаждали до $10 \pm 5^\circ\text{C}$ и в течение 20 минут добавляли раствор гидроксида натрия, поддерживая температуру $\leq 25^\circ\text{C}$. Температуру смеси доводили до $25 \pm 5^\circ\text{C}$ и выдерживали при перемешивании в течение 18 часов. Реакционную смесь фильтровали. К фильтрату добавляли воду и полученную смесь концентрировали в вакууме до тех пор, пока объем смеси не уменьшался до минимального объема. Снова добавляли воду и полученную смесь концентрировали в вакууме до тех пор, пока объем смеси не уменьшался до минимального объема. pH водной смеси доводили до $5,5 \pm 0,5$ добавлением концентрированной соляной кислоты, затем 0,5 N HCl. Температуру смеси доводили до $7 \pm 5^\circ\text{C}$ и выдерживали при перемешивании в течение дополнительного часа. Твердые вещества собирали фильтрат- ионом, промывали водой и частично сушили в вакууме при $\geq 55^\circ\text{C}$, получая соединение формулы IX в виде белых твердых веществ с чистотой HPLC > 99,5%.

Пример 11. Конверсия гидрохлоридной соли в свободное основание

Гидрохлорид 3-[3-(3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)пропокси]-4-фторбензойной кислоты (10,0 г, 30,4 ммоль, 1,0 эквив.) отбирали в деионизированной воде (30,0 мл) при комнатной температуре и охлаждали до $10 \pm 5^\circ\text{C}$. К этой смеси добавляли насыщенный бикарбонат натрия до pH $\cong 6-7$ и перемешивали в течение 30 мин при этой температуре. Полученный не совсем белый осадок отфильтровывали и промывали деионизированной водой (20 мл). Твердое соединение сушили при комнатной температуре, получая 3-[3-(3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)пропокси]-4-фторбензойную кислоту (соединение формулы IX) (7,40 г, 83,2%) в виде не совсем белого твердого вещества.

Пример 12. Пероральное введение с использованием фармацевтически приемлемой соли формулы I

В следующих примерах описаны фармакокинетические измерения соединения формулы IX в формах различных солей и цвиттерионов. Представленные в данном

документе результаты показывают, что соединения формулы I обладают неожиданно высоким фармакокинетическим профилем.

Крысам или собакам перорально вводили цвиттерион, Na-соль, или HCl-соль AG-10. Используемая форма AG-10 и дозировка указаны в таблице 3. Образцы плазмы от каждой крысы/собаки, в зависимости от случая, измеряли между 0 и 96 часами после введения дозы AG-10 в указанной форме. После выделения от животного каждый образец (50 мкл) осаждали белком путем добавления к образцу 500 мкл 0,1% формамида в ацетонитриле. После добавления раствора формамида образец встряхивали и центрифугировали при 1400 об/мин в течение 15 минут при 4°C. 100 мкл надосадочной жидкости удаляли и разбавляли 100 мкл воды. 5 мкл разведенного образца вводили для анализа LC-MS/MS. Фармакокинетические данные были рассчитаны с использованием имеющихся данных $C_{\max}$ и экспонирования (0-24 нг.ч/мл), указанных в таблице 3.

Таблица 3. Пероральное дозирование фармацевтически приемлемой соли формулы I для нескольких разновидностей

	Разновидность	форма	Доза (мг/кг)	$C_{\max}$ (нг/мл) (мкМ)	Экспонирование (0-24 ч) нг.ч/мл
1	крыса	Цвиттерион	200	26373 (90,3 мкМ)	----
2	крыса	Na-соль	50 мг/кг ежедневно в течение 28 дней	12322 (42,2 мкМ)	----
3	крыса	HCl-соль	200	216333 (741 мкМ)	395503
4	собака	цвиттерион	25	17533 (60 мкМ)	89786
5	собака	HCl-соль	20	16075 (55,1 мкМ)	69088
6	собака	HCl-соль	25	25067 (85,8 мкМ)	128374
7	собака	HCl-соль	60	41800 (143,2 мкМ)	155814
8	собака	HCl-соль	200	154333 (528,5 мкМ)	1020640

Как можно видеть в таблице 3, HCl-соль формулы I показала неожиданное и существенное улучшение значений $C_{\max}$ у собак и крыс по сравнению с цвиттерионом и Na-солью. Сравните строку 3 со строкой 1 и строку 6 со строкой 4. Таким образом, чтобы достичь тех же уровней биологической доступности, требуется значительно меньшая доза HCl-соли формулы I.

Пример 13. Внутривенное дозирование фармацевтически приемлемой соли формулы I

В следующих примерах описаны фармакокинетические измерения соединения формулы IX в формах различных солей и цвиттерионов при внутривенном введении крысам и собакам. Представленные в данном документе результаты показывают, что

соединения формулы I обладают неожиданно высоким фармакокинетическим профилем при введении как перорально, так и внутривенно.

Мышам, крысам и собакам внутривенно вводили цвиттерион, Na-соль, или HCl-соль AG-10. Форма AG-10 и дозировка указаны в таблице 4. Образцы плазмы от каждой мыши/крысы/собаки, в зависимости от обстоятельств, измеряли между 0 и 24 часами после введения дозы в указанной форме AG-10. После выделения от животного в каждом образце (50 мкл) осаждали белки путем добавления к образцу 500 мкл 0,1% формамида в ацетонитриле. После добавления раствора формамида образец встряхивали и центрифугировали при 1400 об/мин в течение 15 минут при 4°C. 100 мкл надосадочной жидкости удаляли и разбавляли 100 мкл воды. 5 мкл разведенных образцов вводили для анализа LC-MS/MS. Фармакокинетические данные были рассчитаны с использованием имеющихся данных $C_{\max}$ и экспонирования (0-24 нг.ч/мл), указанных в таблице 4.

Таблица 4. Внутривенное дозирование фармацевтически приемлемой соли формулы I для нескольких разновидностей

	Разновидность	Форма	Доза (мг/кг)	$C_{\max}$ (нг/мл) (мкМ)
1	мышь	цвиттерион	3	4485 (15,4 мкМ)
2	крыса	цвиттерион	3,43	3093 (10,6 мкМ)
3	крыса	Na-соль	10	3150 (10 мкМ)
4	крыса	HCl-соль	1	4275 (14,6 мкМ) *
5	собака	HCl-соль	1	5,959 (20,4 мкМ) *

* полученный $C_{\max}$ - экстраполированный C_0

Пример 14. Высокая биодоступность нескольких разновидностей AG-10

На фиг. 2 показаны фармакокинетические результаты, демонстрирующие высокую биодоступность AG-10 у собак, крыс и мышей. Среднюю концентрацию AG-10 в плазме измеряли через 0-24 часа после введения 1 мг/кг AG-10 внутривенно и 5 мг/кг AG-10 перорально. Рассчитанные фармакокинетические данные показаны на фиг. 2.

Пример 15. Высокая биодоступность AG-10 у собак

На фиг. 3 показаны фармакокинетические результаты, демонстрирующие высокую биодоступность AG-10 у самок и самцов собак при разных уровнях дозирования. Среднюю концентрацию AG-10 в плазме измеряли через 2-24 часа после перорального введения 5 мг/кг или 20 мг/кг AG-10. Рассчитанные фармакокинетические данные показаны на фиг. 3.

Пример 16. Скриннинг солей и сокристаллов

Были протестированы многочисленные условия солей и сокристаллов, нацеленные на различные фармацевтически приемлемые соли. Детали эксперимента можно найти в таблице 5 и в таблице 6. Эксперименты проводились с использованием различных методов кристаллизации, включая охлаждение, выпаривание, суспендирование и

измельчение с помощью растворителя. Твердые вещества, полученные в результате экспериментов по скринингу солей и сокристаллов, наблюдали с помощью микроскопии в поляризованном свете (PLM) и анализировали с помощью XRPD. Паттерны XRPD выделенных твердых веществ сравнивались с данными известных форм AG10 и противоиона/коформера.

Подтвержденные соли AG10 были идентифицированы из экспериментов, направленных на образование соли с сильными кислотами, в частности, с метансульфоновой кислотой, этан-1,2-дисульфокислотой, бензолсульфоновой кислотой, п-толуолсульфоновой кислотой, этансульфоновой кислотой, серной кислотой, бромистым водородом и азотной кислотой.

Соли или сокристаллы из AG10 были также выделены из экспериментов, направленных на образование солей/сокристаллов с более слабыми органическими кислотами, такие как лимонная кислота, уксусная кислота, малеиновая кислота, щавелевая кислота и яблочной кислота.

Также были проведены эксперименты с использованием L-винной кислоты, гликолевой кислоты и фумаровой кислоты; однако проведенные эксперименты, направленные на выделение этих материалов в виде монокристаллических фаз, не увенчались успехом и привели к получению исходных материалов или физической смеси уникальных дополнительных пиков с исходными материалами.

Попытка получить соли/сокристаллы из AG10 с L-аспарагиновой кислотой, бензойной кислотой, гентизиновой кислотой и янтарной кислотой не увенчалась успехом.

Таблица 5. Получение фармацевтически приемлемых солей формулы I и формулы Ib

Противоион (X:Y) ^a	Условия ^b	Наблюдения	Результаты
Бензолсульфоновая кислота (1: 1)	1. Добавляли 2,0 мл THF к 94,7 мг AG-10 при перемешивании при 60°C 2. Горячая фильтрация 3. Добавляли 52,3 мг кислоты для очистки раствора, оставляли при ЕТ на ~ 15 мин. 4. Охлаждали до комнатной температуры, затем перемешивали в течение ~ 3 дней	1. Мутный раствор 2. Прозрачный раствор 3. Прозрачный раствор 4. Остается раствор с твердым веществом, твердое вещество собирали	Мелкая фракция, В/Е (двулучепреломление и экстинкция), агломераты (PLM)
			Кристаллический, безилат AG10 (XRPD)
HBr (1: 1)	1. Добавляли 2,0 мл нагретого MIBK к 94,2 мг AG-10 при	1. Остается твердое вещество 2. Прозрачный	Мелкая фракция, В/Е, агломераты (PLM)
			Кристаллический,

	перемешивании при 60°C. 2. Добавляли 0,4 мл нагретого DMSO к образцу при перемешивании при 60°C 3. Добавляли 55 мкл HBr к образцу при перемешивании при 60°C 4. Охлаждали до комнатной температуры, затем помещали в VO при комнатной температуре на 3 5. Добавляли 1,0 мл MEK к образцу при обработке ультразвуком и нагревали до 60°C, охлаждали x 2	раствор 3. Образовались желтый раствор и масло 4. Масло с твердыми частицами 5. Остается раствор с твердым веществом, твердое вещество собирали	бромид AG10 (XRPD)
Этансульфоновая кислота (1: 1)	1. Добавляли 3,0 мл THF к 110,9 мг AG-10 при 50°C при перемешивании 2. Горячая фильтрация 3. Добавляли 31 мкл кислоты к образцу при перемешивании при 50°C 4. Охлаждали до RT	1. Белесоватый раствор 2. Прозрачный раствор 3. Твердые вещества осаждаются через ~ 1 мин перемешивания при ET 4. Остается раствор с твердым веществом, твердое вещество собирали	Кристаллический, эзилат AG10 (XRPD)
1,2-этандисульфоновая кислота (1: 1)	1. Добавляли 2,0 мл нагретого ацетона к 101,8 мг AG-10 при перемешивании при 50°C. 2. Добавляли 0,5 мл нагретого DMA к образцу при перемешивании 3. Добавляли 70 мг кислоты к образцу при перемешивании при 50°C 4. Выдерживали при ET в течение ~ 10 мин, охлаждается до комнатной температуры	1. Остается твердое вещество 2. Прозрачный раствор 3. Осаждается твердое вещество 4. Остается раствор с твердым веществом, твердое вещество собирали	Мелкая фракция, агломераты (PLM) Кристаллический, эдизилат AG10 + этандисульфоновая кислота (XRPD)
1,2-	1. 36,7 мг кислоты	1. Прозрачный	Мелкая фракция, В/Е,

этанedisульфоновая кислота (2: 1)	растворяли в 400 мкл ацетона при 60°C 2. 106,5 мг AG-10 растворяли в 2,0 мл DMA при 60°C 3. Кислотный раствор добавляли к раствору AG-10 при ЕТ при перемешивании и затем охлаждали до комнатной температуры. 4. Нагревали до 60°C, затем охлаждали	раствор 2. Прозрачный раствор 3. Мутный раствор 4. Остается раствор с твердым веществом, твердое вещество собирали	агломераты (PLM) Кристаллический, эдизилат AG10 (XRPD)
Метансyльфоновая кислота (1: 1)	1. Добавляли 2,0 мл нагретого MEK к 100,7 мг AG-10 при перемешивании при 50°C 2. Добавляли 0,3 мл нагретого DMF к образцу при перемешивании 3. Добавляли 23 мкл кислоты к образцу при перемешивании при 50°C 4. Выдерживали при ЕТ в течение ~ 20 мин, охлаждали	1. Остается твердое вещество 2. Прозрачный раствор 3. Осаждается твердое вещество 4. Остается раствор с твердым веществом, твердое вещество собирали	Мелкая фракция, агломераты (PLM)
			Кристаллический, Мезилат AG10 (XRPD)
п-толуолсyльфокислoта (1: 1)	1. Добавляли 3,5 мл ACN к 112,0 мг AG-10 при перемешивании при 60°C 2. Добавляли 74,5 мг кислоты к суспензии при ЕТ 3. Увеличивали до 70°C при перемешивании 4. Смешанные твердые вещества обратно в раствор, охлаждали до комнатной температуры	1. Присутствует твердое вещество 2. Раствор становился прозрачным на короткое время, затем выпадал осадок 3. Прозрачный раствор с твердым веществом на стенках 4. Остается раствор с твердым веществом, твердое вещество собирали	Мелкая фракция, агломераты (PLM)
			Кристаллический, Тозилат AG10 (XRPD)
Азотная кислота (1: 1)	1. Добавляли 0,7 мл DMSO к 95,8 мг AG-10 при перемешивании при комнатной температуре. 2. Добавляли 330 мкл кислоты в раствор при комнатной температуре	1. Прозрачный раствор 2. Прозрачный раствор 3. Остается раствор с твердым веществом, твердое вещество собирали	Кристаллический, Форма А Нитрата AG10 (XRPD)

	3. Оставляли при комнатной температуре при перемешивании на 2 дня		
Азотная кислота (1: 1)	1. Добавляли 3,0 мл THF к 97,2 мг AG-10 при перемешивании при комнатной температуре. 2. Добавляли 330 мкл кислоты в раствор при комнатной температуре 3. Оставляли при комнатной температуре при перемешивании на 2 дня 4. Помещали в VO при RT в RT	1. Остается твердое вещество 2. Прозрачный раствор 3. Прозрачный раствор 4. Остается твердое вещество	Кристаллический, Форма В Нитрата AG10 (XRPD)
Серная кислота (1: 1)	1. Добавляли 2,0 мл нагретого EtOH к 108,5 мг AG-10 при перемешивании при 60°C 2. Горячая фильтрация 3. Добавляли 22 мкл кислоты к образцу при сидении при 60°C 4. Охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 дней 5. Помещали при 2-8°C на 5 дней 6. Выпаривание при комнатной температуре в течение 11 дней 7. Выпаривание в атмосфере азота в течение 2 дней	1. Непрозрачный раствор 2. Прозрачный раствор 3. Белесоватый раствор 4. Мутный раствор 5. Остается мутный раствор 6. Прозрачный раствор 7. Остается твердое вещество	Веерные агломераты, В/Е (PLM) Кристаллический, сульфат AG10 (XRPD)

а. X: Y = AG-10: мольное отношение противоионов

б Температура и время приближительны

Таблица 6. Получение фармацевтически приемлемых солей формулы I и формулы

Ib

Коформер (X:Y) ^a	Условия ^b	Наблюдения	Результаты
Уксусная кислота (1:2.2)	1. Добавляли 2,0 мл нагретого EtOH до 85,0 мг AG-10 при перемешивании при 70°C	1. Прозрачный раствор 2. Присутствует твердое вещество 3. Прозрачный раствор	Мелкая фракция, В/Е, агломераты (PLM) Кристаллический AG10 (форма G [2])

	2. Добавляли 37 мкл уксусной кислоты к образцу при перемешивании при 70°C 3. Охлаждали до комнатной температуры, выдерживали в течение ночи и нагревали до 60°C в течение ~ 3 ч. 4. Охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение ~ 2 дней	4. Остается раствор с твердым веществом, твердое вещество собирали	(XRPD)
Уксусная кислота (1:1)	1. Измельчали 102,7 мг AG-10 с 40 мкл уксусной кислоты	1. Твердые вещества превращаются в пасту, затем сушили и собирали белое твердое вещество.	Кристаллический, Форма А соли уксусной кислоты AG10 (XRPD)
Лимонная кислота (избыток)	1. Добавляли 3,0 мл насыщенного раствора лимонной кислоты в IPA к 78,3 мг AG-10 при перемешивании при комнатной температуре. 2. Перемешивали при комнатной температуре в течение 1 дня 3. Помещали при 2-8°C в течение 1 дня 4. Выпаривали при комнатной температуре через 10 дней 5. Возвращали для выпаривания при комнатной температуре в течение 7 дней, а затем помещали в VO на ~ 1 день. 6. Помещали для выпаривания в атмосфере азота на 1 д	1. Присутствует твердое вещество 2. Прозрачный раствор 3. Прозрачный раствор 4. Собирали монокристалл 5. Остается твердое вещество с жидкостью 6. Оставшееся твердое вещество использовали для XRPD	цитрат AG10 (SCXRD)
			Лимонная кислота + цитрат AG10 (XRPD)
Лимонная кислота (1: 1)	1. Добавляли 1,6 мл IPA к 72,9 мг кислоты при 50°C 2. Добавляли раствор кислоты к 110,1 мг AG-10 при перемешивании при 50°C в течение ночи 3. Охлаждали до комнатной температуры при перемешивании, оставляли на ночь	1. Прозрачный раствор 2. Остается твердое вещество 3. Остается раствор с твердым веществом, твердое вещество собирали	Мелкая фракция, агломераты, В/Е (PLM)
			Кристаллический AG10 (XRPD)
Л-яблочная кислота (1: 1)	1. Добавляли 6,0 мл безводного ACN до 81,1 мг AG-10 при перемешивании при 50°C 2. Добавляли 2,0 мл DCM к образцу при перемешивании при 50°C 3. Горячая фильтрация	1. Остается твердое вещество 2. Белесоватый раствор 3. Прозрачный раствор 4. Прозрачный раствор 5. Прозрачный раствор 6. Решение остается	Старберст, агломераты, В/Е с гелем (PLM)

	4. Добавляли кислоту в раствор при перемешивании при 50°C 5. Охлаждали до комнатной температуры и оставляли перемешиваться при комнатной температуре. 6. Выпаривание при комнатной температуре 7. Помещали в VO при RT	7. Остается твердое вещество с гелем	
L-яблочная кислота (Избыток)	1. Добавляли 1,0 мл насыщенного раствора L-яблочной кислоты в ACN до 89,3 мг AG-10 при перемешивании при 60°C 2. Охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение ~ 3 дней 3. Помещали при 2-8°C на 3 д.	1. Прозрачный раствор 2. Прозрачный раствор 3. Густая суспензия, собирали твердое вещество	Мелкая фракция, В/Е, агломераты (PLM)
			Кристаллический AG10, L-яблочная кислота (XRPD)
Малеиновая кислота (1: 2.2)	1. Растворяли 85,7 мг maleиновой кислоты в 1,5 мл нитрометана при перемешивании при 70°C 2. Добавляли раствор кислоты до 87,8 мг AG-10 при перемешивании при ET 3. Охлаждали до комнатной температуры, выдерживали в течение ночи и нагревали до 60°C в течение ~ 3 ч. 4. Охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение ~ 2 дней	1. Прозрачный раствор 2. Остается твердое вещество 3. Остается твердое вещество 4. Остается раствор с твердым веществом, меловое твердое вещество собирается	Мелкая фракция, В/Е, агломераты (PLM)
			Форма В Малеата AG10 + Материал А (XRPD)
Малеиновая кислота	1. LIMS 471312 сушили при 110°C в течение ~ 7 мин. 2. Охлаждали до RT	1. Твердое вещество стало гелеобразным с желтым оттенком 2. Остается твердое вещество	Агломераты с минорным В/Е (PLM)
			Неупорядоченная формы В maleата AG10 + аморфное гало (XRPD)
Малеиновая кислота (1: 1)	1. 2,0 мл п-диоксана добавляли к 49,6 мг кислоты и 122,9 мг AG-10 при комнатной температуре при перемешивании 2. Суспензию нагревали до 50°C и при перемешивании добавляли 4,0 мл п-диоксана при 50°C. 3. перемешивали при 50°C в течение ~ 2 дней	1. Остается твердое вещество 2. Остается твердое вещество 3. Остается раствор с твердым веществом, твердое вещество собирали	Форма В maleата AG10 (XRPD)
Малеиновая кислота (1: 1)	1. Фильтрат суспензии LIMS 474152 оставляли выпариваться при	1. Остается твердое вещество	Форма В maleата AG10 + дополнительный пик 16,4 ° + аморфное гало

	комнатной температуре.		(XRPD)
Щавелевая кислота (1: 1.1)	1. Добавляли 4,0 мл безводного ацетона и 1,0 мл DMA к 96,2 мг AG-10 при перемешивании при 50°C. 2. Горячая фильтрация 3. 34,5 мг кислоты добавляли к образцу при 50°C 4. Охлаждали до RT	1. Белесоватый раствор 2. Прозрачный раствор 3. Прозрачный раствор, затем осаждение твердого вещества 4. Остается раствор с твердым веществом, твердое вещество собирали	Кристаллический оксалат AG10 (XRPD)

a. X: Y = AG-10: мольное отношение противоионов

b Температура и время приблизительны

Пример 17. Получение мезилатной соли формулы IX

Мезилатная соль формулы IX была получена после добавления 1 молярного эквивалента метансульфоновой кислоты к раствору AG-10 MEK: DMF 2: 0,3 об/об при повышенной температуре. Суспензию выдерживали при повышенной температуре в течение ~ 20 минут, охлаждали до комнатной температуры и отделяли твердое вещество.

Паттерн XRPD показан на фиг. 4 и демонстрирует разрешение пиков, указывающих на кристаллический материал. Была предпринята попытка индексации паттерна XRPD; однако индексирующий раствор не был найден, возможно, из-за образца, содержащего смесь кристаллических фаз или низкого разрешения пиков.

^1H ЯМР - спектр согласуется с мезилатной солью AG-10 в соотношении 1:1 моль на основе пика при 2,37 м.д. Также в спектре наблюдались следовые количества DMF и дополнительные неизвестные пики.

Термограмма DSC (фиг. 5) показывает один эндотерм при прим. 233°C (максимальное значение), вероятно, связанный с плавлением. Не наблюдается значительной потери массы в TGA (фиг. 5) до ~ 200°C, что говорит о том, что материал является скорее несольватированным/безводным.

Пример 18. Приготовление эдизилатной соли формулы IX

Эдизилатную соль формулы IX получали при добавлении 1 молярного эквивалента 1,2-этандисульфоновой кислоты к раствору AG10 в ацетоне:DMA при повышенной температуре. Суспензию охлаждали до температуры окружающей среды и выделяли твердое вещество.

С помощью XRPD определили, что эдизилатная соль формулы IX состоит из кристаллического материала (фиг. 6) ^1H -ЯМР - спектр согласуется с эдизилатом AG-10 в соотношении 2:1 моль на основе пика при 2,7 м.д. Также наблюдался приблизительно один моль DMA, что указывало на сольват AG-10 эдизилата DMA (2: 1:1).

Термограмма DSC (фиг. 7) демонстрирует широкий признак при ~ 139°C,

связанный с потерей массы на 11% исходя из TGA (фиг. 7) данные, которые, вероятно, связаны с десольватацией. Наблюдается более острый эндотерм при 313°C (максимальный пик), который, вероятно, связан с плавлением/разложением десольватированного материала. Микроскопия горячей стадии предложена для дальнейшего понимания поведения материала при нагревании.

Образец эдизилатной соли формулы IX сушили при 180°C в течение 10 минут и по результатам XRPD никаких изменений в физической форме не было отмечено.

Пример 19. Получение безилатной соли формулы IX

Безилатную соль формулы IX получали охлаждением раствора THF, содержащего эквимольные эквиваленты AG-10 и бензолсульфоновой кислоты.

Безилатная соль формулы IX состоит из кристаллического материала и паттерн XRPD показан на фиг. 8. Спектр ^1H ЯМР в целом соответствует безилату AG10 в приблизительном соотношении 1:1. Следовые количества THF также наблюдали в спектре на основе пика при 3,6 м.д.

На термограмме DSC наблюдаются два эндотерма с максимумом пика при ~ 158°C и 177°C (фиг. 9) Потеря массы 0,2% наблюдается при температуре от 42 до 127°C (фиг. 9).

Пример 20. Получение тозилатной соли формулы IX

Тозилатная соль формулы IX была получена после добавления 1 молярного эквивалента *n*-толуолсульфоновой кислоты к раствору AG-10 в ацетонитриле при повышенной температуре.

На основании результатов XRPD ясно, что тозилатная соль формулы IX состоит из кристаллического материала (фиг. 10) Паттерн был успешно проиндексирован, и свидетельствует, что данное вещество состоит в основном или исключительно из одной кристаллической фазы. Объем элементарной ячейки, полученный из индексирующего раствора, соответствует тозилатной соли AG10 1:1, исходя из молекулярного объема.

Спектр ^1H ЯМР в целом согласуется с тозилатной солью AG10 в приблизительном соотношении 1:1 моль в расчете на пик при 2,28 м.д.

Термограмма DSC демонстрирует один эндотерм при прибл. 205°C (максимальный пик), вероятно, обусловленный плавлением (фиг. 11). При TGA до ~ 160°C не наблюдается значительной потери массы, что позволяет предположить, что материал является скорее несольватированным/безводным (фиг. 11).

Пример 21. Получение эзилатной соли формулы IX

Эзилатную соль формулы IX осаждали из раствора в THF, содержащего AG-10 и этансульфоновую кислоту (соотношение 1:1 моль) при температуре 50°C. Суспензию охлаждали и выделяли твердое вещество.

Эзилатная соль формулы IX состоит из кристаллических материалов, что подтверждено XRPD (фиг. 12) ^1H -ЯМР - спектр согласуется с эзилатной солью AG10 в мольном соотношении 1:1 на основе пика при 2,4 м.д. В спектре наблюдался THF, приблизительно 0,1 моль.

Единственный эндотерм при 199°C (максимум пика) наблюдается на термограмме DSC, вероятно, из-за плавления (фиг. 13). Отсутствие значительной потери массы при нагревании до расплава, что может указывать на то, что материал является несольватированным или безводным (фиг. 13).

Пример 22. Получение бромидной соли формулы IX

Бромидную соль формулы IX получали добавлением эквимольного количества бромистого водорода к раствору MIBK: DMSO 2: 0,4 об/об AG-10 при ~ 60°C. Это дало желтый раствор и масло. Образец помещали в вакуумную печь при комнатной температуре на 3 дня и получали масло с твердыми частицами. MEK добавляли к образцу с помощью ультразвука и нагревали до 60°C, затем охлаждали дважды. Твердое вещество, оставшееся в полученной суспензии, выделяли и анализировали.

Бромидная соль формулы IX состоит из кристаллического материала (фиг. 14). ^1H -ЯМР-спектр соответствует химической структуре AG-10. Также наблюдали DMSO на основании пика при 2,54 м.д., приблизительно 1 моль.

На основании IC было установлено, что содержание бромида составляет 17,7% по массе, что согласуется с расчетным содержанием бромида (17,7%) в сольвате AG10, бромид, DMSO 1:1:1.

В данных DSC наблюдается эндотерм при ~ 105°C (максимум пика), за которым следует экзотерм при 155°C (максимум пика) и эндотерм при ~ 214°C, (фиг. 15). Потеря массы на 19,9% наблюдается при нагревании до ~ 182°C, что, вероятно, связано с потерей растворителя и возможной перекристаллизацией в несольватированную форму (фиг. 15).

Пример 23. Приготовление нитратной соли формулы IX

Были определены две формы нитратной соли формулы IX. Эти две формы упоминаются как Форма а и Форма b.

Нитратная соль, Форма а

Форма а нитратной соли формулы IX, осажденной из раствора DMSO, содержащего AG10 и азотную кислоту в эквимольных соотношениях. Материал А нитрата AG-10 состоит из одной кристаллической фазы, о чем говорит успешное индексирование паттерна XRPD (фиг. 16).

Спектр ^1H -ЯМР раствора формы А нитрата AG10 соответствует химической структуре AG10. DMSO, приблизительно 0,8 моль, присутствует на основании пика при

2,54 м.д. Также наблюдались вода и незначительные дополнительные пики.

Термограмма DSC демонстрирует широкий эндотерм при $\sim 117^{\circ}\text{C}$, что связано с потерей массы на 2,5%, вероятно, обусловленной потерей летучих веществ (фиг. 17). За широким эндотермом следует экзотерм с максимумом пика при $\sim 173^{\circ}\text{C}$, что связано с потерей массы $\sim 16\%$, вероятно, из-за расплава/разложения (фиг. 17).

Было установлено, что содержание нитратов сопоставляет 7,5% по массе на основании ИС, что не согласуется с расчетным содержанием нитратов ожидаемым для несольватированной 1:1 нитратной соли (теоретическое содержание нитратов: 17,5%) или даже сольвата DMSO, нитрат, AG10 1:1:1 (теоретическое содержание нитратов: 14,3%).

Нитратная соль, Форма b

Форму b нитратной соли формулы IX получали выпариванием раствора THF, содержащего AG-10 и азотную кислоту в эквимольном соотношении. Паттерн XRPD этого твердого вещества показан на фиг. 18.

Спектр ^1H -ЯМР раствора материала В нитрата AG10 соответствует химической структуре AG10.

Было обнаружено, что содержание нитратов составляло 16,9% по массе, на основании ИС, что в целом согласуется с примерно 1:1 AG-10 нитратной соли.

Пример 24. Получение сульфатной соли формулы IX

Сульфатную соль формулы IX получали выпариванием раствора в этаноле, содержащего эквимольные количества AG-10 и серной кислоты, который был получен при охлаждении (от 60°C до $2-8^{\circ}\text{C}$). Сульфатная соль формулы IX состоит из кристаллического материала (фиг. 19).

Спектр ^1H -ЯМР подтверждает наличие AG10 и включает около 1 моль этанола на основе пиков при 1,06 и 3,4 м.д. Дополнительные неизвестные пики также наблюдались в спектре.

Было установлено, что содержание сульфата составляет 15,9% по массе, на основании ИС, что соответствует соотношению AG10: сульфат 1: 0,58.

В термограмме TGA между $\sim 30^{\circ}\text{C}$ и 96°C наблюдается потеря массы на 6,4%, что эквивалентно 1 моль этанола, при условии, что соль AG10 сульфат 2:1 (фиг. 20). С помощью DSC наблюдались широкие признаки (фиг. 20).

Пример 25. Получение цитратной соли формулы IX

Монокристаллы цитратной соли формулы IX были получены после того, как раствор IPA, насыщенный лимонной кислотой и содержащий AG-10, выпарили при комнатной температуре. После извлечения подходящего монокристалла для SCXRD образец выпаривали дополнительно, и собранное твердое вещество состояло из смеси

цитрата AG-10 и лимонной кислоты, на основании XRPD.

Структура цитрата AG10 была определена успешно. Кристаллическая система является триклинной, а пространственная группа - $P\bar{1}$. Параметры ячейки и расчетный объем: $a = 7,64605(12) \text{ \AA}$, $b = 8,37443(13) \text{ \AA}$, $c = 17,8097(3) \text{ \AA}$, $\alpha = 87,9509(14)^\circ$, $\beta = 79,7770(14)^\circ$, $\gamma = 88,3139(13)^\circ$, $V = 1121,24(3) \text{ \AA}^3$. Масса формулы составляет 484,43 г моль⁻¹ с $Z = 2$, в результате чего расчетная плотность составляет 1,435 г см⁻³.

Второй эксперимент был выполнен с целью получить совокупность твердых частиц цитрата AG10 в качестве одной кристаллической фазы для дальнейшей характеристики. Эксперимент также дал физическую смесь цитрата AG10 и лимонной кислоты.

Пример 26. Получение оксалатной соли формулы IX

Оксалатную соль формулы IX осаждают из раствора DMA, содержащего AG10 и щавелевую кислоту (мольное соотношение 1:1), при 50°C. Образец охлаждали до комнатной температуры и выделяли твердое вещество для характеристики.

По результатам XRPD оксалатная соль формулы IX состоит из кристаллического материала (фиг. 21). Паттерн XRPD образца был успешно проиндексирован, что указывает на то, что образец состоит в основном или исключительно из одной кристаллической фазы. Индексированный объем соответствует полусоксалату AG10, исходя из молекулярного объема.

Спектр ¹H-ЯМР соответствует химической структуре AG-10. Также в спектре присутствовали DMA, приблизительно 0,1 моль, и вода.

По данным IC, содержание оксалата в образце составляло 13,7%, подтверждая стехиометрию ~ 2:1 гемисоксалатной соли AG10.

В данных DSC наблюдается единственный эндотерм при ~ 225°C (максимальный пик), который, вероятно, связан с плавлением/разложением на основе данных TGA (фиг. 22). Термограмма TGA демонстрирует начальную потерю массы 0,9% при нагреве между 33°C и 169°C, вероятно, из-за потери остаточного поверхностного растворителя, такого как DMA, который наблюдался с помощью ¹H ЯМР (фиг. 22).

Пример 27. Получение малеатной соли формулы IX

Были определены две формы малеатной соли формулы IX. Эти две формы упоминаются как Форма а и Форма b.

Малеатная соль, Форма а

Добавление нитрометанового раствора малеиновой кислоты (2,2 молярных эквивалента) к AG-10 при 70°C давало суспензию. Суспензию охлаждали до комнатной температуры и дважды нагревали до 60°C, прежде чем твердые вещества были выделены.

Форма а малеатной соли формулы IX состоит из кристаллического материала по результатам XRPD (фиг. 23). Паттерн XRPD не удалось проиндексировать, что свидетельствует о том, что материал не состоит из одной кристаллической фазы и представляет собой возможную смесь форм. Анализ XRPD предполагает, что форма а малеатной соли формулы IX была выделена в виде смеси с формой b малеатной соли формулы IX.

Спектр ^1H ЯМР образца содержал AG-10: малеиновую кислоту в приблизительном соотношении 1:1 моль исходя из пика при 6,23 м.д. Приблизительно 1,3 моль нитрометана наблюдается на каждый моль AG10, исходя из наличия пика при 4,42 м.д. В спектре также наблюдались дополнительные неизвестные пики.

В данных DSC наблюдали эндотерму при $\sim 160^\circ\text{C}$ (максимум пика) (фиг. 24). Потеря массы на 8,4% наблюдалась при нагревании до 110°C , что может быть связано с потерей растворителя (фиг. 24) Образец формы а малеатной соли формулы IX сушили при 110°C в течение приблизительно 7 минут и получали неупорядоченный материал с пиками, согласующимися с формой b малеатной соли формулы IX по результатам XRPD.

По данным XRPD и ^1H ЯМР образец, скорее всего, состоит из смеси формы b малеатной соли формулы IX и возможного сольвата нитрометана.

Малеатная соль, Форма b

Форма b малеатной соли формулы IX была получена в эксперименте с суспензией при повышенной температуре, содержащей AG-10 и малеиновую кислоту (1: 1) в *n*-диоксане. Паттерн XRPD формы b малеатной соли формулы IX (фиг. 25) был успешно проиндексирован, что указывает на то, что паттерн состоит преимущественно или исключительно из одной кристаллической фазы. Индексированный объем соответствует малеатной соли AG10 1:1.

Спектр ^1H ЯМР образца согласуется с AG10 и малеиновой кислотой в молярном соотношении 1:1. В спектре наблюдалось приблизительно 0,3 моль *n*-диоксана.

Единственный эндотерм наблюдается при $\sim 171^\circ\text{C}$ (максимум пика) на термограмме DSC (фиг. 26). Не наблюдается значительной потери массы при нагревании образца между 33 и 120°C (фиг. 26).

Пример 28. Получение соли уксусной кислоты и формулы IX

Соли уксусной кислоты формулы IX получали путем непосредственного смалывания AG-10 с уксусной кислотой в соотношении 1:1 моль.

По данным XRPD соль уксусной кислоты формулы IX состоит из кристаллического материала и показана на фиг. 27. Рентгенограмма была успешно проиндексирована, что указывает на то, что образец состоит в основном или

исключительно из одной кристаллической фазы.

Спектр ^1H -ЯМР согласуется с химической структурой AG-10, с приблизительно 0,9 моль присутствующей уксусной кислоты.

Термограмма DSC показала широкий эндотерм при $\sim 113^\circ\text{C}$, который связан с потерей массы $\sim 16\%$, вероятно, из-за потери уксусной кислоты (фиг. 28). За этим следуют эндотермы при 186°C и 192°C (максимум пика), которые, вероятно, связаны с плавлением свободной формы AG10 (фиг. 28).

Пример 29. Получение соли L-яблочной кислоты и формулы IX

Охлаждение раствора, полученного добавлением насыщенного раствора L-яблочной кислоты в нитрометане к AG-10 при 60°C , давало твердое вещество при температуре ниже температуры окружающей среды. Паттерн XRPD состоит из уникального кристаллического материала, указывающего на соль L-яблочной кислоты и формулы IX (фиг. 29).

Спектр ^1H -ЯМР содержал 1,8 моль яблочной кислоты на моль AG-10 на основе пика при 4,2 м.д. В спектре наблюдались незначительно количество ACN и воды.

В данных DSC наблюдаются две широкие эндотермы с максимумами пика при $\sim 89^\circ\text{C}$ и 199°C (фиг. 30). Потеря массы на 0,2% наблюдается между 33 и 107°C (фиг. 30).

Пример 30. Кристаллическая форма A формулы IX

Материал формулы Ia (соль HCl формулы IX), полученный в Примере 7, характеризовали порошковой рентгеновской дифракцией (XRPD) (фиг. 31), термогравиметрическим анализом (TGA) (фиг. 32 - фиг. 34), дифференциальной сканирующей калориметрией (DSC) (фиг. 32 - фиг. 34) и поляризованной световой микроскопией (PLM) (фиг. 35) Этот материал был назван кристаллической формой A формулы IX. На фиг. 31 наложены три разных графика XRPD, демонстрирующих три разных препарата в соответствии с Примером 7.

Типичные значения пиков графиков XRPD, показанных на фиг. 31, представлены в таблице 7 ниже.

Таблица 7. Типичные значения пиков XRPD для кристаллической формы A формулы IX

Положение [$^\circ 2\theta$]	Относительная интенсивность [%]
7,0	23,50
10,4	21,74
12,0	51,77
13,0	6,45
13,9	34,17
15,6	31,64
17,0	31,28
18,6	15,02

20,8	19,23
21,8	100,00
23,3	12,57
24,2	14,33
24,7	14,29
25,3	17,29
25,9	63,60
26,7	55,94
27,9	44,84
28,2	12,96
28,6	10,35
29,1	13,20
30,9	13,10
31,6	10,76
33,8	2,95
34,5	4,62
37,9	4,55

Три отдельных графика TGA/DSC кристаллической формы А формулы IX показаны на фиг. 32 - фиг. 35. Потеря массы от около 0,7% до 1,9% при нагревании до температуры около 150°C была измерена термогравиметрическим анализом, а дальнейшая характеристика с использованием дифференциальной сканирующей калориметрии показала, по меньшей мере, два эндотермических пика при около 211-214°C и 237-239°C. Чистота по HPLC кристаллической формы А формулы IX была определена как 98,76% площади.

Асимметричная единица кристаллической формы А формулы IX показана на фиг. 36. Она включает один катион соединения свободного основания AG 10, и один хлорид-ион (молекула HCl перенесла протон в атом N1 свободного основания), что указывает на то, что форма А представляет собой безводную форму моно-HCl соли.

Для того, чтобы оценить гигроскопичность и физическую стабильность кристаллической формы А формулы IX при различной влажности, данные динамической сорбции паров (DVS) собирали при 25°C после того, как образец предварительно уравнивали при 0% RH, чтобы удалить несвязанную воду. Результат DVS (фиг. 37) показал поглощение воды 1,6% при 25°C/80% RH, что указывает на то, что кристаллическая форма А формулы IX слегка гигроскопична. Кроме того, результаты XRPD (фиг. 38) не показали изменения формы до и после испытания DVS.

Пример 31. Полиморфный скрининг AG-10

Используя кристаллическую форму А формулы IX в качестве исходного материала, эксперименты по скринингу полиморфов проводили в 98 условиях, с помощью методов диффузии паров, добавления антирастворителей, конверсии суспензии, медленного выпаривания и медленного охлаждения. В результате скрининга полиморфов

и последующего исследования было получено в общей сложности десять дополнительных кристаллических форм, включая шесть солевых форм HCl (форма A/B/E/H/I/J), две формы на основе свободного основания (форма C/G) и две в настоящее время неопознанные формы (форма D/F). Формы A/B/E были идентифицированы как безводные. Форма I была идентифицирована как гидрат. Формы H и J были идентифицированы как сольват MeOH и сольват DMAc, соответственно. Используемые способы и идентифицированные кристаллические формы приведены в таблице 8.

Таблица 8. Краткая сводка скрининга полиморфов AG 10

Способ	Количество экспериментов	Выделенные формы твердого вещества
Добавление антирастворителя	24	форма A, C, D, E, форма A + дополнительные пики
Медленное выпаривание	7	форма A, H
Медленное охлаждение	8	форма A, E, J
Конверсия суспензии	25	форма A, C, F, G
Диффузия твердое вещество-пар	13	форма A, форма A + дополнительные пики
Диффузия жидкость-пар	21	форма A
Всего	98	форма A, C, D, E, F, G, H, J, форма A + дополнительные пики

Добавления антирастворителя

В общей сложности было проведено 24 экспериментов антирастворителя. Для каждого эксперимента около 15 мг кристаллической формы A формулы IX взвешивали в стеклянном флаконе объемом 20 мл с последующим добавлением 0,125-0,63 мл соответствующего растворителя. Затем смесь перемешивали магнитной мешалкой со скоростью 750 об/мин, чтобы получить прозрачный раствор при комнатной температуре. Затем к раствору добавляли соответствующий антирастворитель, чтобы вызвать осаждение или до тех пор, пока общее количество антирастворителя не достигло 10,0 мл. Прозрачные растворы переносили в суспензию при 5°C. Если осаждения не произошло, раствор затем переносили на быстрое выпаривание при комнатной температуре или в вакуумную сушилку при комнатной температуре. Твердые вещества выделяли для анализа XRPD. Результаты, обобщенные в таблице 9, показали, что были получены формы A, C, D, E и форма A с дополнительными пиками.

Таблица 9. Краткое изложение экспериментов по добавлению антирастворителей

Растворитель	Антирастворитель	Окончательные результаты
DMSO	IPA	Форма A + один пик **
	Ацетон	Форма A + один пик *
	EtOAc	Форма A
	THF	Форма A**
	ACN	Форма A*
	Толуол	Форма E
	DCM	Форма A

	H ₂ O	Форма С
MeOH	МЕК	Форма А
	IPAc	Форма D
	2-MeTHF	Форма А*
	CPME	Форма А
	ACN	Форма А
	H ₂ O	Форма С
	CHCl ₃	Форма А + дополнительные пики **
	Толуол	Форма А + дополнительные пики
EtOH	MIBK	Форма А
	EtOAc	Форма А**
	1,4-диоксан	Гель
	анизол	Форма А**
	ACN	Форма Е*
	ДХМ	Форма А**
	н-гептан	Форма А
	H ₂ O	Форма С

*: твердые вещества были получены путем перемешивания при 5°C.

** : твердые вещества были получены быстрым выпариванием или вакуумной сушкой при комнатной температуре.

Медленное выпаривание

Эксперименты медленного выпаривания проводились в 7 условиях. Для каждого эксперимента около 15 мг кристаллической формы А формулы IX взвешивали в стеклянном флаконе объемом 3 мл с последующим добавлением соответствующего растворителя или смеси растворителей для получения прозрачного раствора. Затем флакон покрывали парафильмом с 3 ~ 4 точечными отверстиями и выдерживали при комнатной температуре, чтобы раствор медленно выпаривался. Выделенные твердые вещества были проверены с помощью XRPD. Как показано в таблице 10, были получены формы А и Н.

Таблица 10. Краткое изложение экспериментов по медленному выпариванию

Растворитель (об/об)	Окончательные результаты
MeOH	Форма А
EtOH	Форма А
DCM/MeOH, 1:1	Форма А
Ацетон/MeOH, 4: 1	Форма Н
EtOAc/EtOH, 4: 1	Гель
THF/MeOH, 4: 1	Форма А
ACN/этанол, 4: 1	Форма А

Медленное охлаждение

Эксперименты с медленным охлаждением проводили в 8 системах растворителей. Для каждого эксперимента около 15-35 мг кристаллической формы А формулы IX суспендировали в 0,8-2,0 мл соответствующего растворителя в стеклянном флаконе объемом 3 мл при комнатной температуре. Суспензию переносили в суспензию при 50°C с помощью магнитной мешалки со скоростью 750 об/мин. Образец уравнивали при

50°C в течение 1 часа и фильтровали с использованием 0,45 мкм PTFE-мембраны. Затем фильтрат медленно охлаждали с 50 до 5°C со скоростью 0,1°C/мин. Если осаждения не происходило, то раствор затем переносили на быстрое выпаривание при комнатной температуре или вакуумную сушику при комнатной температуре. Результаты, приведенные в таблице 11, показали, что были получены формы А, Е и J.

Таблица 11. Краткое изложение экспериментов с медленным охлаждением

Растворитель, об/об	Окончательные результаты *
EtOH	Форма Е
IPA	Форма А**
MEK/DMAc, 3: 1	Форма J **
IPAc/EtOH, 3: 1	Форма А
Анизол/MeOH, 3: 1	Форма А
ACN/NMP, 3: 1	Прозрачный раствор
H ₂ O/DMAc, 3: 1	Форма J **
CHCl ₃ /EtOH, 3: 1	Форма Е

*: все образцы были переведены на медленное выпаривание при комнатной температуре.

** : твердые вещества были получены после вакуумной сушики при 50°C, проведенной на прозрачных растворах.

Конверсия суспензии при комнатной температуре

Эксперименты по конверсии суспензии были проведены при комнатной температуре в различных системах растворителей. Для каждого эксперимента около 15-35 мг кристаллической формы А формулы IX суспендировали в 0,3-2,0 мл соответствующего растворителя в стеклянном флаконе объемом 1,5 мл. После того, как суспензию перемешивали магнитной мешалкой в течение 4 дней при комнатной температуре, оставшееся твердое вещество выделяли для анализа XRPD. Результаты, обобщенные в таблице 12, показали, что были получены формы А, С и G.

Таблица 12. Краткое изложение экспериментов по конверсии суспензии при RT

Растворитель, об/об	Окончательные результаты
EtOH	Форма А
H ₂ O	Форма С
EtOH/H ₂ O, 97: 3, a _w = 0,2	Форма А
EtOH/H ₂ O, 927: 73, a _w = 0,4	Форма А
EtOH/H ₂ O, 86:14, a _w = 0,6	Форма А
EtOH/H ₂ O, 71:29, a _w = 0,8	Форма А
H ₂ O/DMAc, 3: 1	Форма G
MIBK/MeOH, 1:1	Форма А
THF/H ₂ O, 9:1	Форма А
ACN/EtOH, 3:1	Форма А
DCM/DMSO, 3: 1	Форма А
EtOAc/DMF, 3: 1	Форма А

Конверсия суспензии при 50°C

Эксперименты по конверсии суспензии проводили при 50°C в различных системах

растворителей. Для каждого эксперимента около 15 мг кристаллической формы А формулы IX суспендировали в 1,0 мл соответствующего растворителя в стеклянном флаконе объемом 1,5 мл. После того, как суспензию перемешивали магнитной мешалкой в течение 4 дней при 50°C, оставшееся твердое вещество выделяли для анализа XRPD. Результаты, обобщенные в таблице 13 указывают, что были получены формы А и F.

Таблица 13. Краткое изложение экспериментов по конверсии суспензии при 50°C

Растворитель	Температура, °C	Окончательные результаты
IPA	50	Форма А
CHCl ₃		Форма А
Ацетон		Форма А
МЕК		Форма А
IPAc		Форма А
EtOAc		Форма А
анизол		Форма А
THF		Форма А
2-МеTHF		Форма А
1,4-Диоксан		Форма А
ACN		Форма А
Толуол		Форма F
1-Бутанол		Форма А

Диффузия твердое вещество-пар

Эксперименты по диффузии твердое вещество-пар проводились с использованием 13 растворителей. Для каждого эксперимента около 15 мг кристаллической формы А формулы IX взвешивали в 3 мл флаконе, который помещали в 20 мл флакон с 4 мл соответствующего растворителя. Пробирку объемом 20 мл закрывали крышкой и выдерживали при комнатной температуре в течение 39 дней, чтобы позволить парам растворителя взаимодействовать с твердым образцом. Выделенное твердое вещество было проверено с помощью XRPD. Результаты, приведенные в таблице 14, показали, что были получены форма А и форма А с дополнительными пиками.

Таблица 14. Краткое изложение экспериментов по диффузии твердое тело-пар

Растворитель	Окончательные результаты
H ₂ O	Форма А
DCM	Форма А
EtOH	Форма А
MeOH	Форма А
ACN	Форма А
THF	Форма А
CHCl ₃	Форма А
Ацетон	Форма А
DMF	Форма А
EtOAc	Форма А
1,4-диоксан	Форма А
IPA	Форма А
DMSO	Форма А + дополнительные пики

Диффузия жидкость-пар

Был проведен двадцать один эксперимент по диффузии жидкость-пар. Для каждого эксперимента около 15 мг кристаллической формы А формулы IX растворяли в 0,125-0,6 мл соответствующего растворителя, чтобы получить прозрачный раствор во флаконе объемом 3 мл. Затем раствор помещали во флакон на 20 мл с 4 мл соответствующего антирастворителя. Пробирку объемом 20 мл закрывали колпачком и выдерживали при комнатной температуре, оставляя достаточно времени для взаимодействия паров растворителя с раствором. Если красный осадок не выпадал, раствор переводили на быстрое выпаривание при комнатной температуре. Твердые вещества выделяли для анализа XRPD. Результаты, обобщенные в таблице 15, показали, что получали форму А.

Таблица 15. Кратное изложение экспериментов по диффузии жидкость-пар

Растворитель, об/об	Анти-растворитель	Окончательные результаты
DCM/MeOH, 1:1	Толуол	Форма А
	MIBK	Форма А
	EtOAc	Форма А
	ACN	Форма А
	анизол	Форма А
EtOH	MEK	Форма А
	IPAc	Форма А
	2-MeTHF	Форма А
	ACN	Форма А
	H ₂ O	Форма А
	CHCl ₃	Форма А
	н-гептан	Форма А
	Толуол	Форма А
DMF	IPA	Прозрачный раствор
	Ацетон	Прозрачный раствор
	EtOAc	Прозрачный раствор
	THF	Прозрачный раствор
	ACN	Прозрачный раствор
	Толуол	Прозрачный раствор
	H ₂ O	Ограниченное твердое вещество
	DCM	Прозрачный раствор

Диаграмма, суммирующая взаимные преобразования между идентифицированными кристаллическими формами, показана на фиг. 39.

Аббревиатура для растворителей

Таблица 16. Список сокращений растворителей

Сокращение	Растворитель	Сокращение	Растворитель
MeOH	метанол	THF	Тетрагидрофуран
EtOH	Этанол	2-MeTHF	2-Метилтетрагидрофуран
IPA	Изопропиловый спирт	ACN	Ацетонитрил
MIBK	4-Метил-2-пентанон	DMSO	Диметилсульфоксид
EtOAc	Этилацетат	DCM	Дихлорметан
IPAc	Изопропилацетат	DMAc	N, N-диметилформамид
MTBE	метил-трет-бутиловый эфир	MEK	Метилэтилкетон

Инструменты и Методы

XRPD

Для анализа XRPD, были использованы дифрактометры рентгеновского анализа на порошке PANalytical. Используемые параметры XRPD перечислены в таблице 17.

Таблица 17. Параметры для теста XRPD

Параметры	PANalytical (Режим отражения)	PANalytical (Режим отражения)
Модель	Empyrean	X' Pert ³
Длина волны рентгеновского излучения	Cu, λ , K α 1 (Å): 1,540598, K α 2 (Å): 1,544426 Коэффициент интенсивности K α 2/K α 1: 0,50	Cu, λ , K α 1 (Å): 1,540598, K α 2 (Å): 1,544426 Коэффициент интенсивности K α 2/K α 1: 0,50
Настройки рентгеновской трубки	45 кВ, 40 мА	45 кВ, 40 мА
Щель дивергенции	автоматическая	1/8°
Режим сканирования	непрерывный	непрерывный
Диапазон сканирования (2 θ)	3°-40°	3°-40°
Время стадии сканирования (с)	17,8	46,7
Размер стадии (°2 θ)	0,0167	0,0263
Время теста	5 мин 30 с	5 мин 04 с

TGA и DSC

Данные TGA собирали, используя TA Q500/Q5000 TGA от TA Instruments. DSC проводили с использованием TA Q200/Q2000 DSC от TA Instruments. Подробные используемые параметры перечислены в таблице 18.

Таблица 18. Параметры для теста TGA и DSC

Параметры	TGA	DSC
Способ	Ramp	Ramp
кювета для образцов	Платина, открытая	Алюминий, гофрированная
Температура	RT-300°C	25- целевая температура
Скорость нагрева	10°C/мин	10°C/мин
Продувочный газ	N ₂	N ₂

¹H ЯМР

Данные ¹H-ЯМР были получены на спектрометре Bruker 400M NMR с использованием DMSO-d₆.

DVS

DVS измеряли с помощью SMS (системы поверхностных измерений) от DVS Intrinsic. Параметры для тестирования DVS приведены в таблице 19.

Таблица 19. Параметры для теста DVS

Параметры	Значение
температура	25°C
Размер образца	10-20 мг
Газ и скорость потока	N ₂ , 200 мл/мин
dm/dt	0,002%/мин

Мин. длительность стабильности dm/dt	10 мин.
Макс. время равновесия	180 мин.
Диапазон RH	0%RH-95%RH-0%RH
размер шага RH	10% (0%RH-90%RH-0%RH) 5% (90%RH-95%RH и 95%RH-90%RH)

HPLC

Для анализа чистоты и растворимости использовали HPLC Agilent 1100/1260 и подробный способ был приведен в таблице 20.

Таблица 20. Способ HPLC для проверки чистоты и растворимости

Раздел	Чистота		Растворимость	
Колонка	Phenomenex Gemini C18 110A, 4.6×250 mm, 5.0 μm			
Мобильная фаза	А: 0.1% FA в H ₂ O			
	В: 0.1% FA в ацетонитриле			
Градиентная таблица	Время (мин)	%В	Время (мин)	%В
	0,0	5	0,0	5
	20,0	100	7,0	100
	20,1	5	7,1	5
	25,0	5	10,0	5
Время выполнения	25,0 мин.		10,0 мин.	
Время поста	0,0 мин.		0,0 мин.	
Скорость потока	1,0 мл/мин			
инъецируемый объем	10 мкл			
Длина волны детектора	УФ при 254 нм			
Температура колонки	30 °C			
Температура образца	RT			
Разбавитель	ACN: H ₂ O (1: 1)			

IC

Способ IC для измерения содержания Cl⁻ было перечислено в таблице 21.

Таблица 21. Способ IC для измерения содержания Cl⁻

Раздел	Значение
Колонка	Аналитическая колонка IonPac AS18 (4 × 250 mm)
Мобильная фаза	25 mM NaOH
инъецируемый объем	25 мкл
Скорость потока	1,0 мл/мин
инъецируемый объем	- 50 мкл
Температура ячейки	35°C
Температура колонки	35°C
Ток	80 мА
Время выполнения	6,0 мин

Пример 32. Получение кристаллической формы В формулы IX

Кристаллическую форму В формулы IX получали нагреванием образца кристаллической формы А до 212°C, охлаждением до 30°C под защитой азота и экспонированием воздуху. Чистота по HPLC и стехиометрия (кислота: FB) кристаллической формы В были определены как 97,86% площади и 0,86, соответственно. Паттерн XRPD показан на фиг. 40, а кривые TGA/DSC показаны на фиг. 41. Результаты показали, что форма В была кристаллической с потерей массы на 1,2% до достижения 150°C в TGA и тремя эндотермическими пиками при 161,4, 232,2 и 262,3°C (пик) в DSC.

Из-за ограниченной потери массы TGA и чистого DSC до достижения 150°C, форма В предположительно была безводной. Для исследования теплового сигнала, был проведен эксперимент нагрева. Как показано в фиг. 42, форма В превращается в форму I (форма I обсуждается более подробно в Примере 38) после нагревания до 100°C или 170°C, охлаждения до 30°C под защитой азота и последующего экспонирования воздуху.

Значения пиков графика XRPD, показанного на фиг. 40, представлены в таблице 22 ниже.

Таблица 22. Значения пиков XRPD для кристаллической формы В формулы IX

Положение [$^{\circ}$ 2 θ]	Относительная интенсивность [%]
9,8	2,40
12,0	100,00
13,8	25,37
17,2	12,82
17,7	13,85
18,8	2,52
19,8	38,56
20,7	3,48
21,1	6,60
21,9	2,68
22,6	7,05
23,3	92,78
24,4	21,44
24,8	23,23
26,3	13,18
27,0	3,20
27,7	6,15
28,3	2,26
28,9	14,47
29,9	8,96
30,2	2,79
31,5	1,89
36,1	3,11
37,8	1,64

Пример 33. Получение кристаллической формы С формулы IX

Кристаллическую форму С Формулы IX получали добавлением антирастворителя в DMSO/H₂O при комнатной температуре, и его XRPD показан на фиг. 43. Результаты TGA и DSC на фиг. 44 показали потерю массы на 3,1% до 150°C и два эндотермических пика при 91,2 и 173,0°C. Так как содержание Cl⁻ образца формы С составляло 0,17% (теоретическое содержание Cl⁻ соли моно-HCl составляет 10,8%), форма С была подтверждена как форма свободного основания.

Значения пиков графика XRPD, показанного на фиг. 43 представлены в таблице 23 ниже.

Таблица 23. Значения пиков XRPD для кристаллической формы С формулы IX

Положение [$^{\circ}$ 2 θ]	Относительная интенсивность [%]
9,5	10,95
11,7	19,10
12,3	38,53
13,4	19,21
14,6	99,67
15,8	37,90
16,7	79,33
17,2	16,59
17,8	8,43
18,4	6,88
19,5	41,44
20,3	9,55
20,7	21,39
21,4	42,38
21,7	18,03
22,5	37,96
22,9	26,38
24,0	4,72
24,7	20,49
26,1	100,00
26,7	18,16
28,8	8,11
29,6	5,55
30,4	5,96
31,1	5,56
34,4	5,29
35,3	4,44
36,3	2,70
38,1	4,10

Пример 34. Получение кристаллической формы D и формы F формулы IX

Кристаллическую форму D формулы IX получали путем добавления антирастворителя в системе MeOH/IPAc при комнатной температуре. Форму F формулы IX получали с помощью суспензии формы A в толуоле при 50 $^{\circ}$ C. Их паттерны XRPD показаны на фиг. 45 (форма D, верхний график; форма F, нижний график).

Значения пиков графика XRPD, показанного на фиг. 45 (формы D и F) представлены в таблице 24 и таблице 25 ниже.

Таблица 24 Значения пиков XRPD для кристаллической формы D формулы IX

Положение [$^{\circ}$ 2 θ]	Относительная интенсивность [%]
6,8	19,59
10,2	16,65
12,0	71,32
12,3	43,00
13,8	100,00
15,4	26,66
16,6	12,89
18,2	48,41
19,8	13,71
21,7	78,63

22,2	64,23
24,0	26,05
26,0	72,52
26,5	51,29
27,8	21,59
30,8	23,74
34,6	4,15

Таблица 25. Значения пиков XRPD для кристаллической формы F формулы IX

Положение [$^{\circ}$ 2 θ]	Относительная интенсивность [%]
4,6	6,80
12,4	5,23
12,9	5,29
13,3	22,78
13,8	17,01
14,7	5,10
15,5	22,78
16,3	16,83
18,1	8,86
18,6	18,97
19,0	7,62
20,1	10,89
21,6	5,75
22,3	14,39
22,5	16,27
24,1	100,00
25,2	17,28
25,7	35,11
26,0	34,41
26,4	15,15
27,2	4,40
28,2	6,46
28,9	8,86
29,4	7,40
30,0	15,47
30,6	6,43
31,0	7,51
31,3	5,94
32,0	3,26
34,4	1,81
35,1	1,46
36,3	2,36
37,0	2,00
37,8	3,29

Пример 35. Получение кристаллической формы E формулы IX

Кристаллическую форму E формулы IX получали медленным выпариванием в смеси $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$ при комнатной температуре. Чистота по HPLC и стехиометрия (кислота: FB) кристаллической формы E формулы IX были определены как 98,60% площади и 0,91 соответственно. Паттерн XRPD показан на фиг. 46, а кривые TGA/DSC показаны на фиг. 47. Результаты показали, что кристаллическая форма E имеет потерю массы 1,5% до 130 $^{\circ}\text{C}$ в TGA и два эндотермических пика при 182,0 и 242,7 $^{\circ}\text{C}$ в DSC (пик).

Из-за ограниченной потери массы TGA и чистого DSC до 170°C, форма E предположительно была безводной. Для исследования теплового сигнала при 182,0°C (пик) в DSC был проведен эксперимент по нагреванию. Как показано на фиг. 48, форма E превращается в гидрат формы I после нагревания до 195°C, охлаждения до 30°C под защитой азота и последующего экспонирования воздуху. Основываясь на тепловых данных и эксперименте по нагреванию, ангидрид формы E может преобразовываться в новую безводную форму (эндотермический сигнал DSC ~ 180°C может быть сигналом перехода формы), а затем ангидридная форма превращается в гидрат формы I благодаря взаимодействию с влагой при воздействии в условиях окружающей среды.

Значения пиков графика XRPD, показанные на фиг. 46 представлены в таблице 26, ниже.

Таблица 26. Значения пиков XRPD для кристаллической формы E формулы IX

Положение [$^{\circ}$ 2 θ]	Относительная интенсивность [%]
11,8	29,29
14,0	18,45
15,1	12,00
17,2	2,51
18,2	0,97
19,9	3,73
20,6	2,90
21,4	1,43
24,0	3,14
25,8	100,00
27,8	2,34
29,1	2,06
33,2	1,16

Пример 36. Получение кристаллической формы G формулы IX

Кристаллическую форму G формулы IX получали через суспензию в DMAc/H₂O (v:v, 1:3) при комнатной температуре, и его XRPD показан на фиг. 49. Результаты TGA и DSC на фиг. 50 показали потерю массы 3,7% вплоть до 200°C и один резкий эндотермический сигнал при 231,1°C (пик). Так как содержание Cl⁻ в образце формы G составило 0,14% (теоретическое содержание Cl⁻ соли моно-HCl составляет 10,8%), было подтверждено, что форма G является формой свободного основания.

Значения пиков графика XRPD, показанного на фиг. 49 представлены в таблице 27 ниже.

Таблица 27. Значения пиков XRPD для кристаллической формы G формулы IX

Положение [$^{\circ}$ 2 θ]	Относительная интенсивность [%]
6,6	1,33
9,8	3,80
12,2	47,25
13,1	66,55
13,4	46,87

14,6	8,71
15,1	8,08
16,4	3,87
17,1	5,54
17,8	46,61
18,4	14,28
18,7	13,76
19,4	16,96
19,9	8,02
20,3	4,92
21,0	5,62
21,7	32,86
22,8	5,34
23,2	13,61
23,7	8,42
24,3	29,93
24,7	23,96
24,9	25,98
25,4	8,92
26,0	13,52
26,6	100,00
28,3	24,14
29,2	2,64
30,5	8,98
30,9	7,92
33,1	1,62
35,0	1,54
35,7	2,29

Пример 37. Получение кристаллической формы Н формулы IX

Кристаллическую форму Н формулы IX получали медленным выпариванием в системе ацетон/MeOH при комнатной температуре, и его XRPD показан на фиг. 51. Чистота HPLC и стехиометрия (кислота: FB) формы Н (810119-11-A4) были определены как 98,47% площади и 0,91, соответственно. Кривые TGA и DSC (фиг. 52) показали потерю массы 4,6% вплоть до 120°C и три эндотермических пика при 90,4, 200,5 и 232,3°C (пик). Как показано в спектре ¹H ЯМР (фиг. 53), было обнаружено 0,36 эквивалента MeOH (~ 3,40 масс.%). В сочетании с тем фактом, что изменение формы на форму I наблюдалось после того, как форма Н была нагрета до 120°C, охлаждена до 30°C под защитой азота (фиг. 54) и подвергнута воздействию условий окружающей среды, было предположено, что форма Н является сольватом MeOH.

Значения пиков графика XRPD, показанного на фиг. 51, представлены в таблице 28 ниже.

Таблица 28. Значения пиков XRPD для кристаллической формы Н формулы IX

Положение [° 2θ]	Относительная интенсивность [%]
11,8	28,73
12,3	21,19
13,8	14,54
15,7	5,38

16,9	16,03
20,6	4,73
21,7	100,00
23,2	17,57
24,7	12,94
25,7	58,09
26,7	6,83
27,8	9,32
28,1	9,00

Пример 38. Получение кристаллической формы I формулы IX

Кристаллическую форму I формулы IX получали нагреванием кристаллической формы В формулы IX до 100°C, охлаждением до 30°C под защитой азота и экспонированием под воздействием воздуха. Его XRPD показан на фиг. 55. Чистота HPLC и стехиометрия (кислота: FB) кристаллической формы I формулы IX были определены как 97,94% площади и 0,86, соответственно. Поскольку кристаллическую форму I получали путем твердофазного перехода безводной формы В и наблюдались потеря массы 3,0% (эквивалентно 0,5 молярной воды) с эндотермическим пиком при 62,0°C (пик, фиг. 56), то форма I, предположительно является гидратом.

Значения пиков графика XRPD, показанного на фиг. 55 представлены в таблице 29 ниже.

Таблица 29. Значения пиков XRPD для кристаллической формы I формулы IX

Положение [$^{\circ}$ 2 θ]	Относительная интенсивность [%]
11,4	4,60
12,1	35,57
12,4	89,18
13,6	8,36
13,9	14,40
14,2	10,59
14,8	6,38
16,8	9,64
17,2	41,23
17,8	21,69
18,7	10,82
19,1	9,61
19,9	15,55
20,7	27,63
21,2	8,33
21,7	12,83
22,2	10,01
22,8	18,37
23,3	100,00
24,1	9,53
24,9	41,18
25,4	52,09
25,9	10,04
27,0	26,02
28,3	14,09
29,0	11,22

29,6	8,99
30,0	8,40
30,8	5,50
32,8	6,13
33,3	6,37
33,8	4,22
36,1	1,88
36,9	2,91
37,8	2,89

Чтобы дополнительно идентифицировать кристаллическую форму I и исследовать поведение ее дегидратации, проводили XRPD in-situ с потоком N₂, для того, чтобы наблюдать дегидратированную форму I, и проводили тест KF, чтобы подтвердить, была ли потеря массы TGA вызвана содержанием воды или нет. Как показано на фиг. 57, изменение формы до безводной кристаллической формы B наблюдалось для кристаллической формы I с продувкой N₂ в течение приблизительно 1,5 часа. (30 °C/16% RH). Как показано на фиг. 58 в кристаллической форме I наблюдалась потеря массы от 2,6% до 120°C. На основании результата KF, в кристаллическом образце формы I наблюдалось содержание воды около 3,48%. В сочетании с изменением формы на безводную форму B в потоке N₂ форма I была идентифицирована как гидрат.

Пример 39. Получение кристаллической формы J формулы IX

Кристаллическую форму J формулы IX получали медленным выпариванием с последующей вакуумной сушкой при 50°C в системе MEK/DMAc, и ее XRPD показан на фиг. 59. Чистота HPLC и стехиометрия (кислота: FB) кристаллической формы J формулы IX были определены как 91,69% площади и 0,90, соответственно. Результаты TGA и DSC на фиг. 60 показали потерю массы от 21,5% до 120°C и три эндотермических пика при 120,8, 197,8 и 221,5°C (пик). Как показано в спектре ¹H ЯМР (фиг. 61), было обнаружено 4,9 эквивалента DMAc (~ 56,51 масс.%). В сочетании с тем фактом, что изменение формы смеси кристаллической формы I (выделено) и кристаллической формы A наблюдалось после того, как кристаллическая форма J была нагрета до 130°C, охлаждена до 30°C под защитой азота и подвергнута воздействию условий окружающей среды (фиг. 62), форма J предположительно является сольватом DMAc.

Значения пиков графика XRPD, показанного на фиг. 59 представлены в таблице 30 ниже.

Таблица 30. Значения пиков XRPD для кристаллической формы J формулы IX

Положение [° 2θ]	Относительная интенсивность [%]
4,6	18,19
11,8	8,94
12,8	9,10
13,8	87,83
14,6	29,55

18,4	26,65
20,5	18,63
21,1	8,10
21,9	8,04
22,8	100,00
23,7	18,41
26,2	33,09
27,7	35,16
28,8	29,02
30,4	12,86
30,8	8,86
31,3	6,46
32,6	8,32
36,0	3,83

Пример 40. Получение кристаллической формы К формулы IX

Материал свободного основания, полученный в Примере 11, характеризовали XRPD (фиг. 63), TGA (фиг. 64) и DSC (фиг. 64). Этот материал был назван кристаллической формой К формулы IX. При TGA наблюдалась потеря массы от 6,1% до 150°C, и результат DSC показал эндотермические пики при 159,3, 176,2 и 278,4°C (пик). Чистота по HPLC кристаллической формы К формулы IX была определена как 99,12% площади.

Значения пиков графика XRPD, показанного на фиг. 63 представлены в таблице 31 ниже.

Таблица 31. Значения пиков XRPD для кристаллической формы К формулы IX

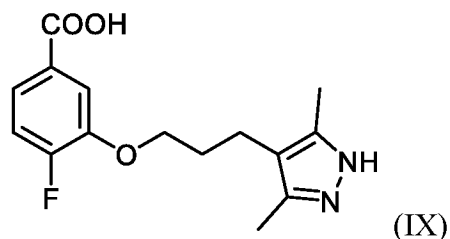
Положение [2θ]	Относительная интенсивность [%]
7,1	21,72
7,5	20,44
9,8	11,27
13,9	100,00
15,9	6,59
19,3	7,18
20,9	2,30
21,9	7,51
22,7	5,79
23,0	3,40
24,0	2,73
24,9	3,09
25,5	1,35
27,3	2,70
28,1	1,86
29,1	1,70
35,0	1,79

Хотя вышеизложенное было описано более подробно с целью иллюстрации и примера для ясности и понимания, специалист в данной области поймет, что определенные изменения и модификации могут быть осуществлены на практике в рамках объема прилагаемой формулы изобретения. Кроме того, каждый источник, представленный в данном документе, включен ссылкой в полном объеме в той же

степени, как если бы каждый источник был отдельно включен ссылкой.

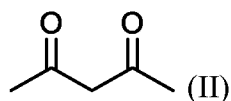
ИЗМЕНЕННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения соединения формулы IX

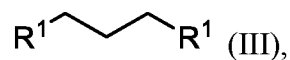


включающий

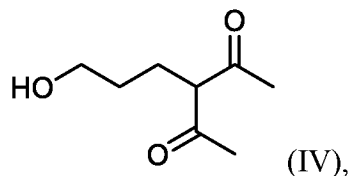
(a) контактирование соединения формулы II



с соединением формулы III

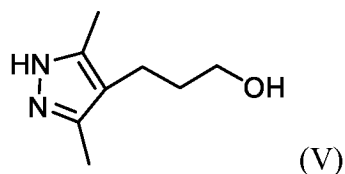


первым основанием и первым органическим растворителем с получением соединения формулы IV

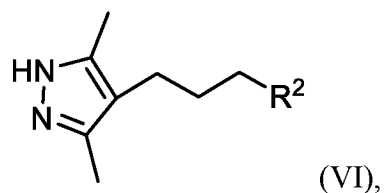


где каждый R¹ независимо представляет собой галоген или эфир сульфокислоты;

(b) контактирование соединения формулы IV с гидразином и вторым органическим растворителем с получением соединения формулы V

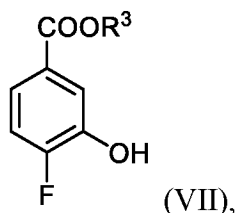


(c) контактирование соединения формулы V с сульфонирующим агентом или галогенирующим агентом с получением соединения формулы VI

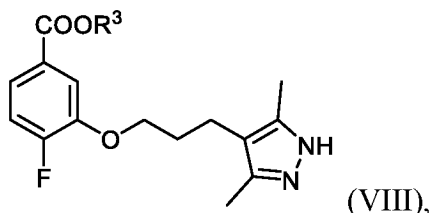


где R² представляет собой галоген или эфир сульфокислоты;

(d) контактирование соединения формулы VI с соединением формулы VII



вторым основанием и третьим органическим растворителем с получением соединения формулы VIII



где R³ выбран из группы, состоящей из C₁₋₁₂ алкила, C₂₋₁₂ алкенила, C₂₋₁₂ алкинила, C₃₋₈ циклоалкила, C₃₋₁₂ гетероциклоалкила, арила и гетероарила, каждый из которых является необязательно замещенным; и

(е) контактирование соединения формулы VIII с третьим основанием с получением соединения формулы IX.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что каждый R¹ независимо выбран из группы, состоящей из хлорида, бромида, тозилата и мезилата.

3. Способ по п. 2, отличающийся тем, что каждый R¹ представляет собой бромид.

4. Способ по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что первое основание представляет собой карбонат щелочного металла, бикарбонат щелочного металла или их комбинацию.

5. Способ по п. 4, отличающийся тем, что карбонат щелочного металла выбирают из группы, состоящей из Li₂CO₃, Na₂CO₃ и K₂CO₃ или их комбинации.

6. Способ по п. 5, отличающийся тем, что карбонат щелочного металла представляет собой K₂CO₃.

7. Способ по п. 4, отличающийся тем, что бикарбонат щелочного металла выбирают из группы, состоящей из LiHCO₃, NaHCO₃ и KHCO₃ или их комбинации.

8. Способ по любому из пп. 1-7, отличающийся тем, что первый органический растворитель представляет собой полярный апротонный органический растворитель.

9. Способ по п. 8, отличающийся тем, что полярный апротонный органический растворитель выбран из группы, состоящей из ацетона, этилацетата, дихлорметана, тетрагидрофурана, диметилформамида и ацетонитрила.

10. Способ по п. 9, отличающийся тем, что полярный апротонный органический растворитель представляет собой ацетон.

11. Способ по любому из пп. 1-10, отличающийся тем, что второй органический

растворитель представляет собой полярный протонный органический растворитель.

12. Способ по п. 11, отличающийся тем, что полярный протонный органический растворитель представляет собой C_{1-10} -ОН.

13. Способ по п. 12, отличающийся тем, что полярный протонный органический растворитель представляет собой этанол.

14. Способ по любому из пп. 1-13, отличающийся тем, что сульфонирующий агент представляет собой мезил хлорид или тозил хлорид.

15. Способ по любому из пп. 1-13, отличающийся тем, что галогенирующий агент выбран из группы, состоящей из PBr_3 , PCl_3 , PCl_5 , $SOBr_2$, PBr_5 и $SOCl_2$.

16. Способ по п. 15, отличающийся тем, что галогенирующим агентом является PBr_3 .

17. Способ по любому из пп. 1-16, отличающийся тем, что R^2 выбран из группы, состоящей из хлорида, бромида, тозилата и мезилата.

18. Способ по п. 17, отличающийся тем, что R^2 представляет собой Br.

19. Способ по любому из пп. 1-18, отличающийся тем, что второе основание представляет собой карбонат щелочного металла, бикарбонат щелочного металла или их комбинацию.

20. Способ по п. 18, отличающийся тем, что карбонат щелочного металла выбирают из группы, состоящей из Li_2CO_3 , Na_2CO_3 и K_2CO_3 или их комбинации.

21. Способ по п. 20, отличающийся тем, что карбонат щелочного металла представляет собой K_2CO_3 .

22. Способ по п. 18, отличающийся тем, что бикарбонат щелочного металла выбирают из группы, состоящей из $LiHCO_3$, $NaHCO_3$ и $KHCO_3$ или их комбинации.

23. Способ по любому из пп. 1-22, отличающийся тем, что третий органический растворитель представляет собой полярный апротонный органический растворитель.

24. Способ по п. 23, отличающийся тем, что полярный органический растворитель выбран из группы, состоящей из ацетона, этилацетата, дихлорметана, тетрагидрофурана, диметилформамида, диметилсульфоксида и ацетонитрила.

25. Способ по п. 24, отличающийся тем, что полярный органический растворитель представляет собой диметилформамид.

26. Способ по п. 24, отличающийся тем, что полярный органический растворитель представляет собой диметилсульфоксид.

27. Способ по любому из пп. 1-25, отличающийся тем, что R^3 представляет собой C_{1-8} алкил.

28. Способ по п. 27, отличающийся тем, что R^3 представляет собой метил.

29. Способ по любому из пп. 1-28, отличающийся тем, что третье основание представляет собой гидроксид металла.

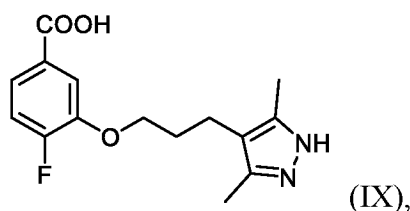
30. Способ по п. 29, отличающийся тем, что гидроксид металла представляет собой гидроксид щелочного металла.

31. Способ по п. 30, отличающийся тем, что гидроксид щелочного металла выбран из группы, состоящей из LiOH, NaOH, KOH, RbOH и CsOH.

32. Способ по п. 31, отличающийся тем, что гидроксид щелочного металла представляет собой LiOH.

33. Способ по п. 31, отличающийся тем, что гидроксид щелочного металла представляет собой NaOH.

34. Кристаллическая форма G формулы IX



характеризуемая паттерном порошковой рентгеновской дифракции, содержащим пики при 9.8, 12.2, 13.1, 13.4, и 14.6 градуса 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ).

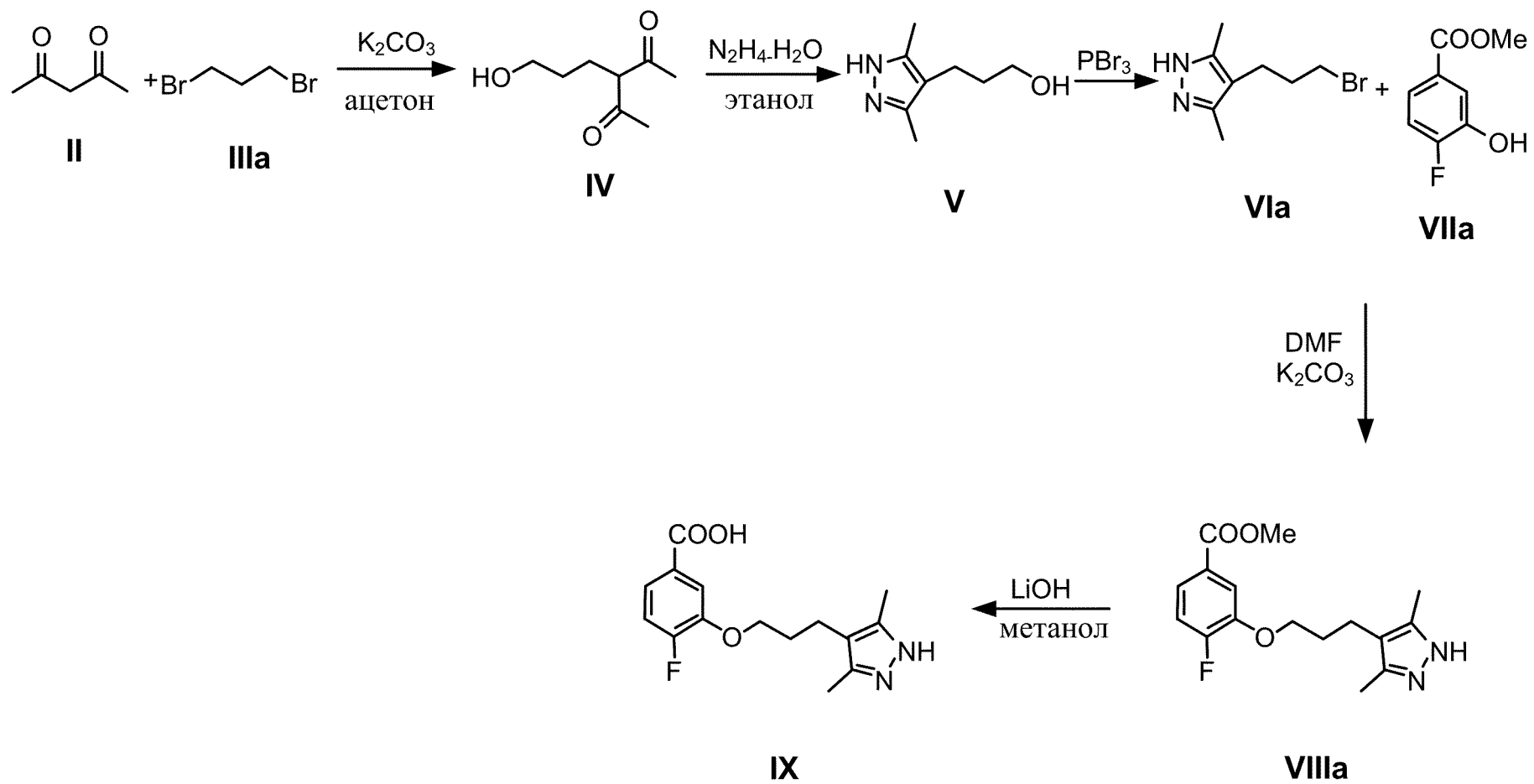
35. Кристаллическая форма G формулы IX по п. 34, дополнительно характеризующаяся паттерном порошковой рентгеновской дифракции, содержащим один или несколько дополнительных пиков при 17.8, и/или 26.6 градуса 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ).

36. Кристаллическая форма G формулы IX, характеризующаяся паттерном порошковой рентгеновской дифракции, по существу соответствующим фиг. 49.

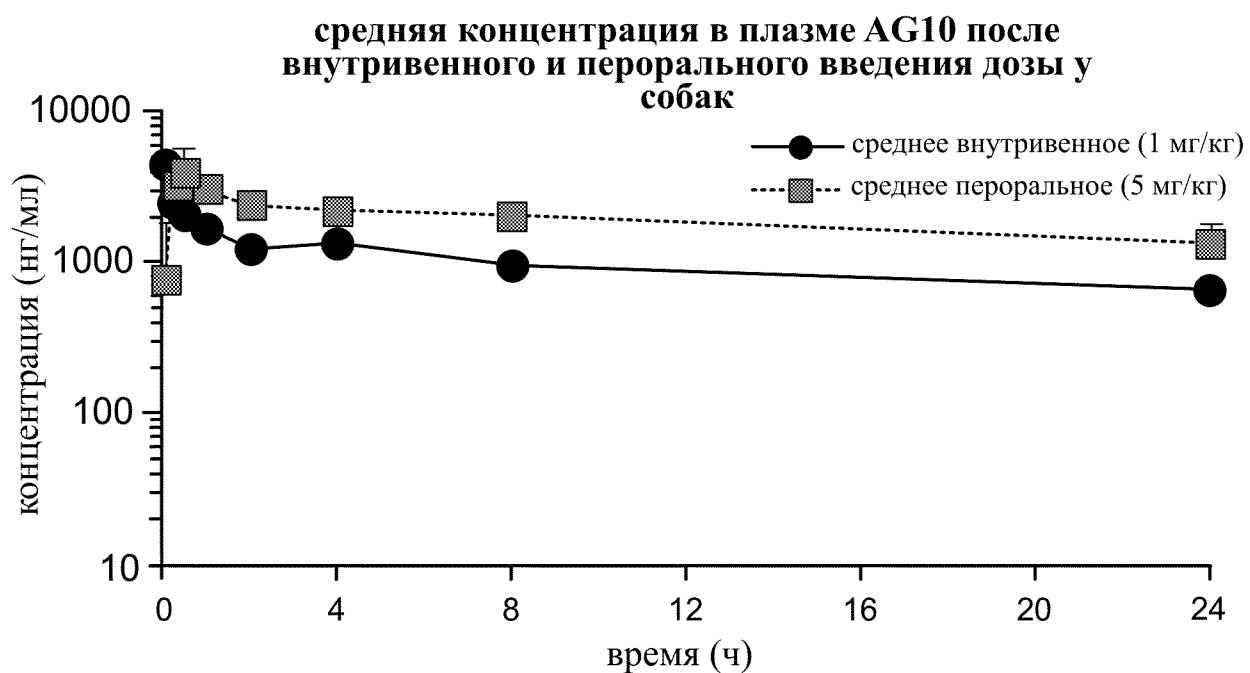
37. Кристаллическая форма G формулы IX по любому из пп. 34-36, которая по существу не включает других кристаллических или аморфных форм формулы IX.

38. Кристаллическая форма G формулы IX по п. 34 или 37, дополнительно характеризующаяся потерей массы около 3,7% при нагревании до около 200°C, что измерено термогравиметрическим анализом.

39. Кристаллическая форма G формулы IX по любому из пп. 34-38, дополнительно характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии, включающей эндотермические пики при температуре около 231,1°C.



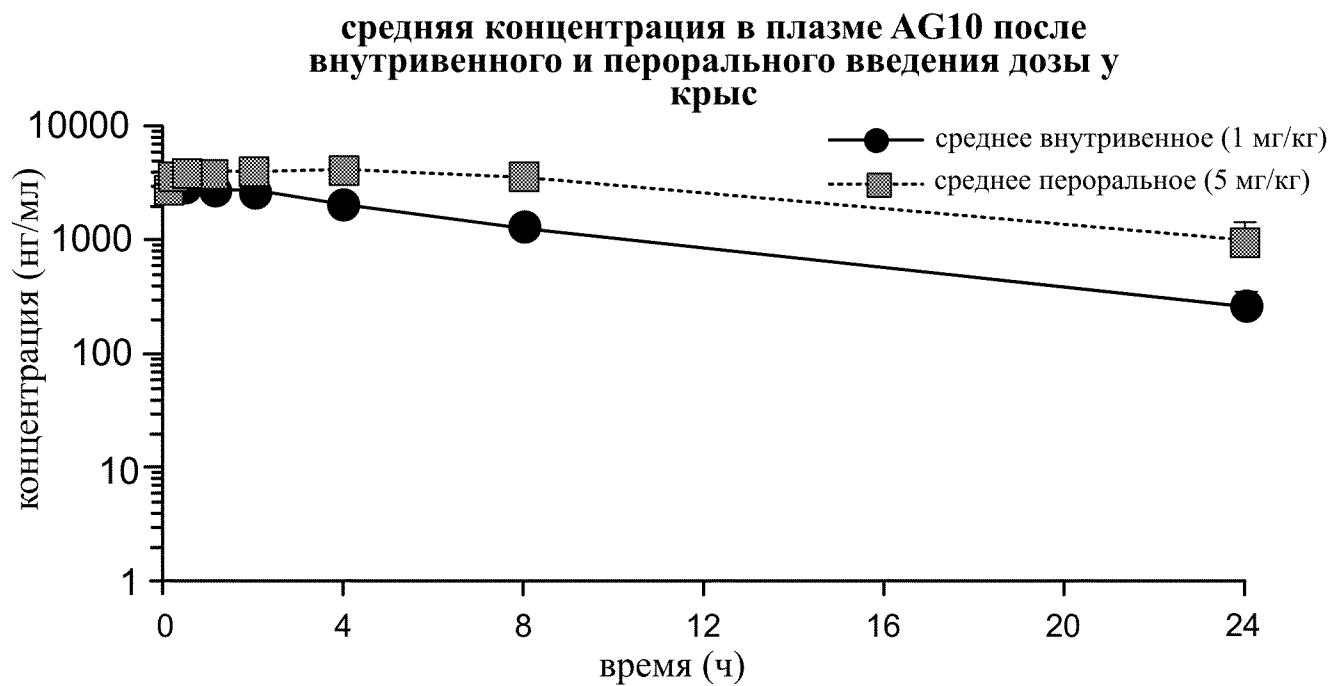
ФИГ. 1



Фиг. 2А

Собака		
В.В. 1 мг/кг		
T1/2	Vdss	CI
(ч)	(л/кг)	(мл/мин/кг)
19,42 + 7,64	0,660 ±0,13	0,38 ±0,05
П.О. 5 мг/кг		
%F		
(%)		
39,6		

Фиг. 2В

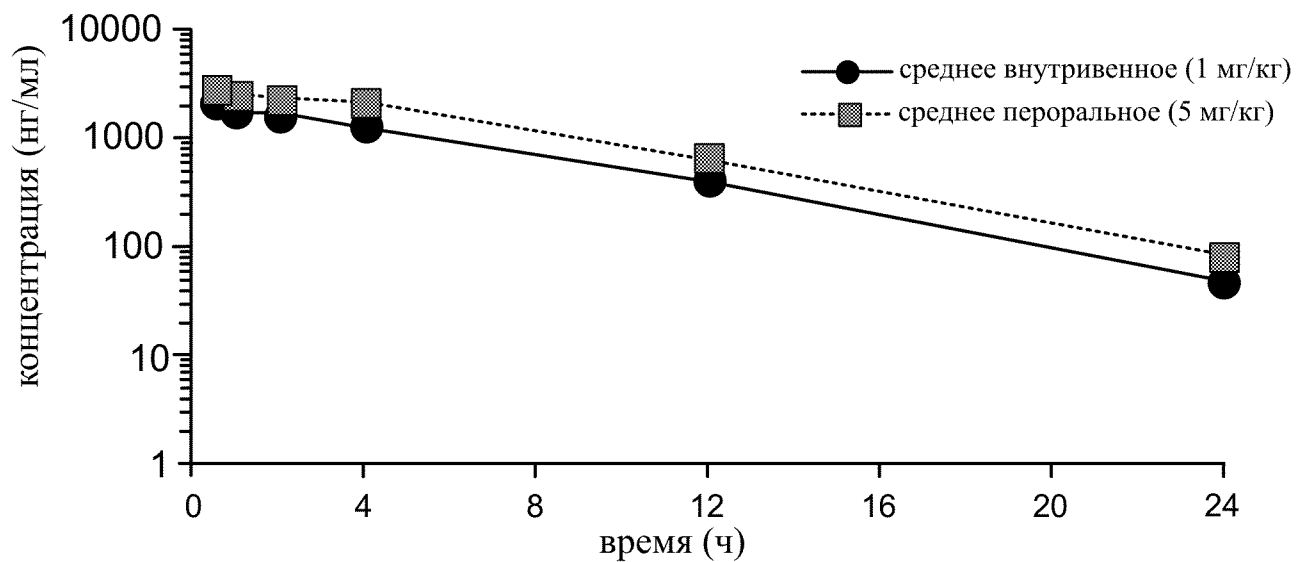


Фиг. 2С

крыса		
в.в. 1 мг/кг		
T1/2	V _{dss}	CI
(ч)	(л/кг)	(мл/мин/ кг)
11,92±1, 75	0,41 ±0,02	0,49 ±0,11
п.о. 5 мг/кг		
%F		
(%)		
60,5		

Фиг. 2D

**средняя концентрация в плазме AG10 после
внутривенного и перорального введения дозы у
мышей**

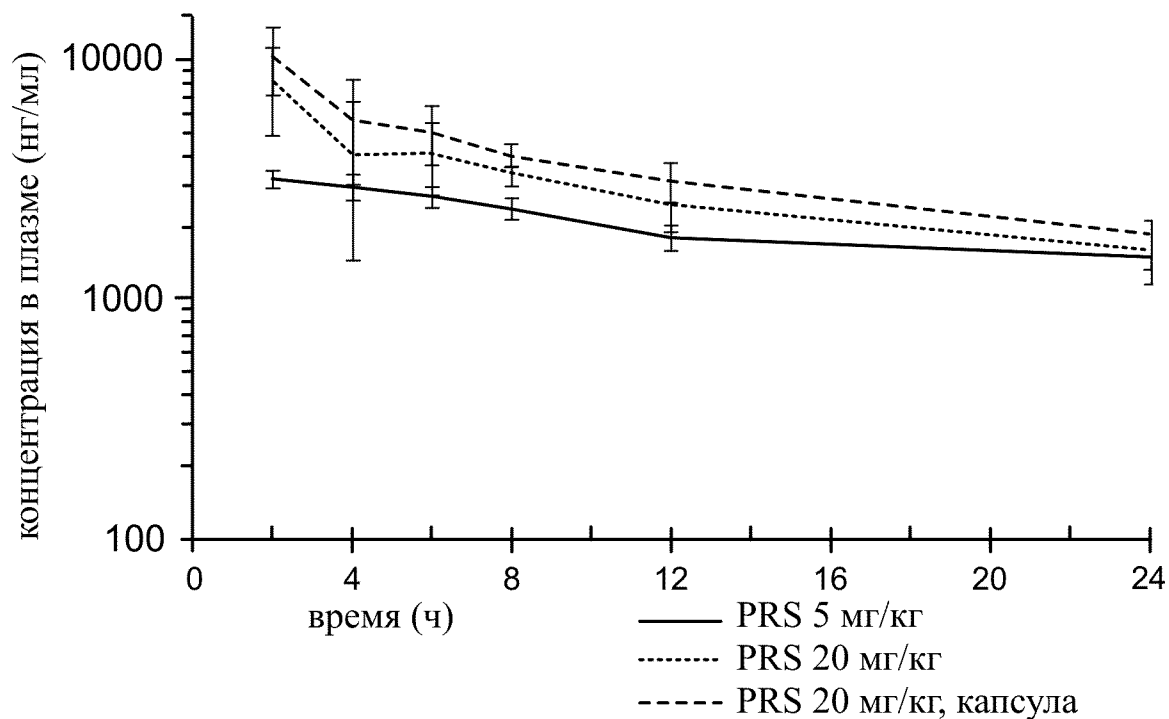


Фиг. 2Е

МЫШЬ		
В.В. 1 мг/кг		
T1/2	Vdss	Cl
(ч)	(л/кг)	(мл/мин/кг)
5,32 ± 0,62	0,47 ± 0,13	1,13 ± 0,26
п.о. 5 мг/кг		
%F		
(%)		
30,4		

Фиг. 2F

**PRS Собаки,
1 день, объединенный**

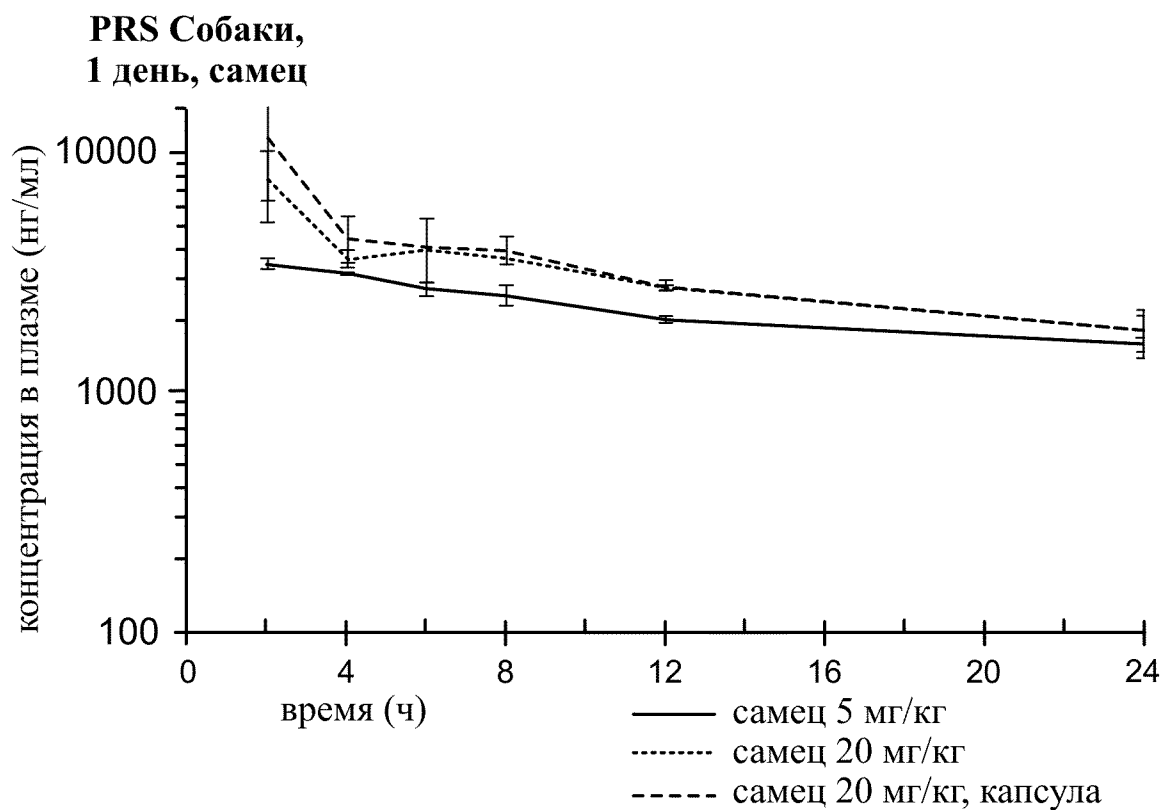


Фиг. 3А

PRS Собаки, 1 день		
C max	Cmin (24 ч)	AUC (24 ч)
(нг/мл)	(нг/мл)	(нг/мл)
n=4, + SD	n=4, + SD	n=4
П.о. 5 мг/кг		
3143 ± 257,7	1490 ± 352,4	44785 ± 5078,4
П.о. 20 мг/кг		
7903 ± 3511,5	1573 ± 323,9	63343 ± 5387,3
П.о. 20 мг/кг капсула		
10268 ± 3171,2	1853 ± 264,6	79043 ± 10019,9

*AUC не включает ожидаемое Tmax при 1 ч AUC рассчитан с помощью MS Excel

Фиг. 3В

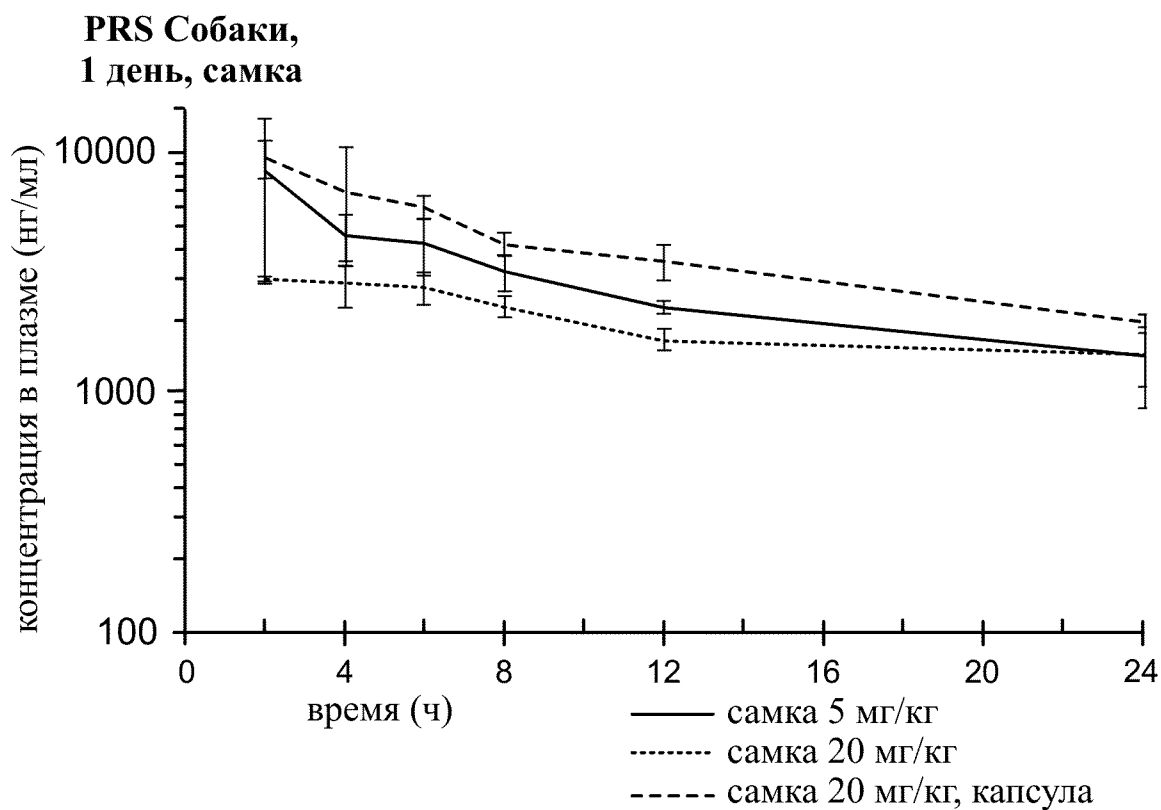


Фиг. 3С

PRS Собаки, 1 день, самец		
C max	Cmin (24 ч)	AUC (24 ч)
(нг/мл)	(нг/мл)	(нг/мл)
n=2, ±SD	n=2, + SD	n=2
П.о. 5 мг/кг		
3140 ± 198.0	1540 ± 99.0	46940 ± 1244.5
П.о. 20 мг/кг		
7490 ± 2474,9	1735 ± 289,9	65060 ± 6010,4
П.о. 20 мг/кг, капсула		
11090 ± 4963,9	1750 ± 395,0	70925 ± 5605,3

*AUC не включает ожидаемое
Tmax при 1 ч AUC, рассчитан с
помощью MS Excel

Фиг. 3D



Фиг. 3Е

PRS Собаки, 1 день, самка		
C max	Cmin (24 ч)	AUC (24 ч)
(нг/мл)	(нг/мл)	(нг/мл)
n=2, ±SD	n=2, ±SD	n=2
П.о. 5 мг/кг		
2945 ± 63,6	1440 ± 594,0	42630 ± 7566,0
П.о. 20 мг/кг		
8315 ± 5494.2	1410 ± 353.6	61625 ± 6257.9
П.о. 20 мг/кг, капсула		
9485 ± 1718,3	1955 ± 106,1	671603 ± 1979,9

*AUC не включает ожидаемое Tmax при 1 ч AUC, рассчитан с помощью MS Excel

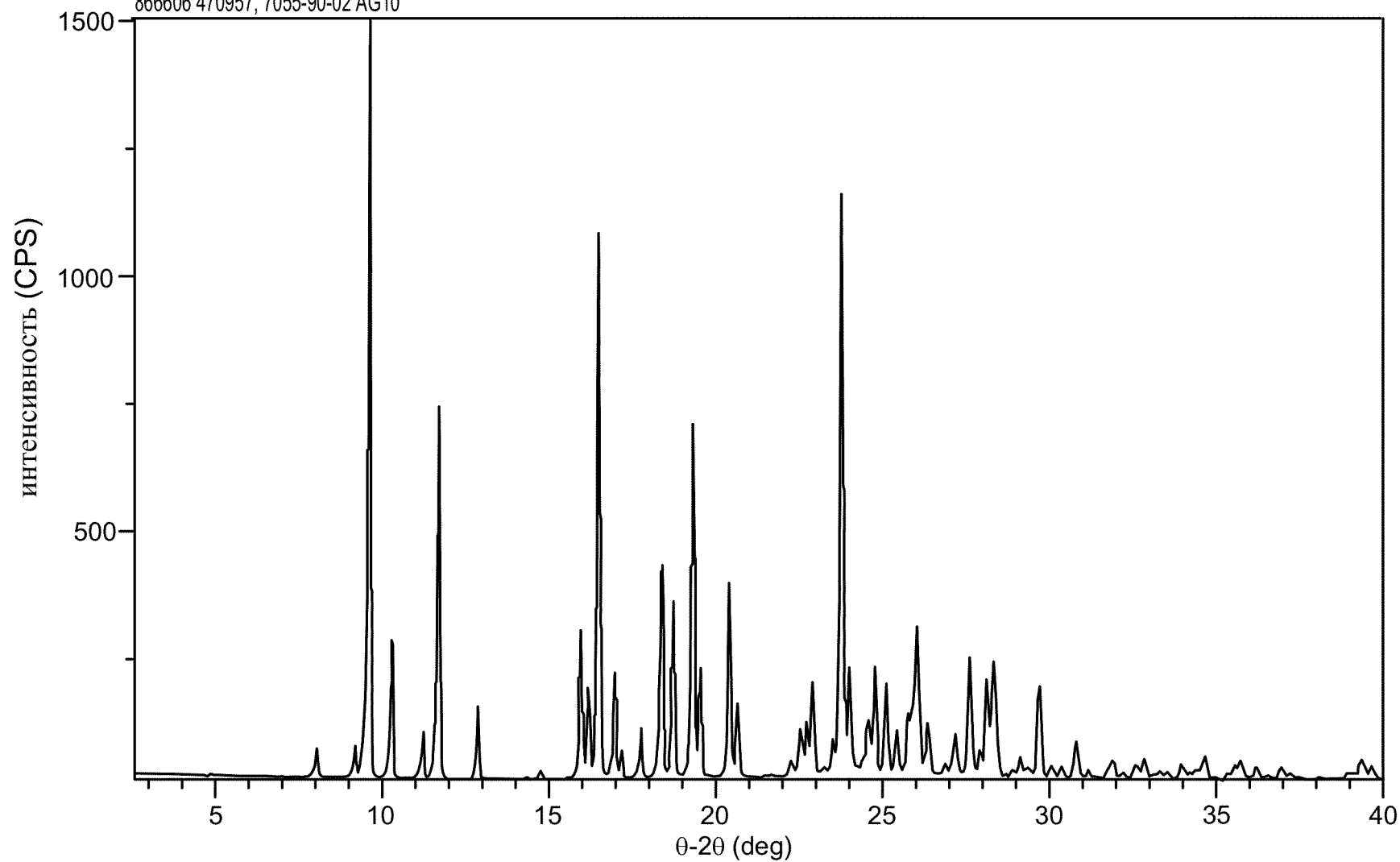
Фиг. 3F

Panalytical X-Pert Pro MPD PW3040 Pro

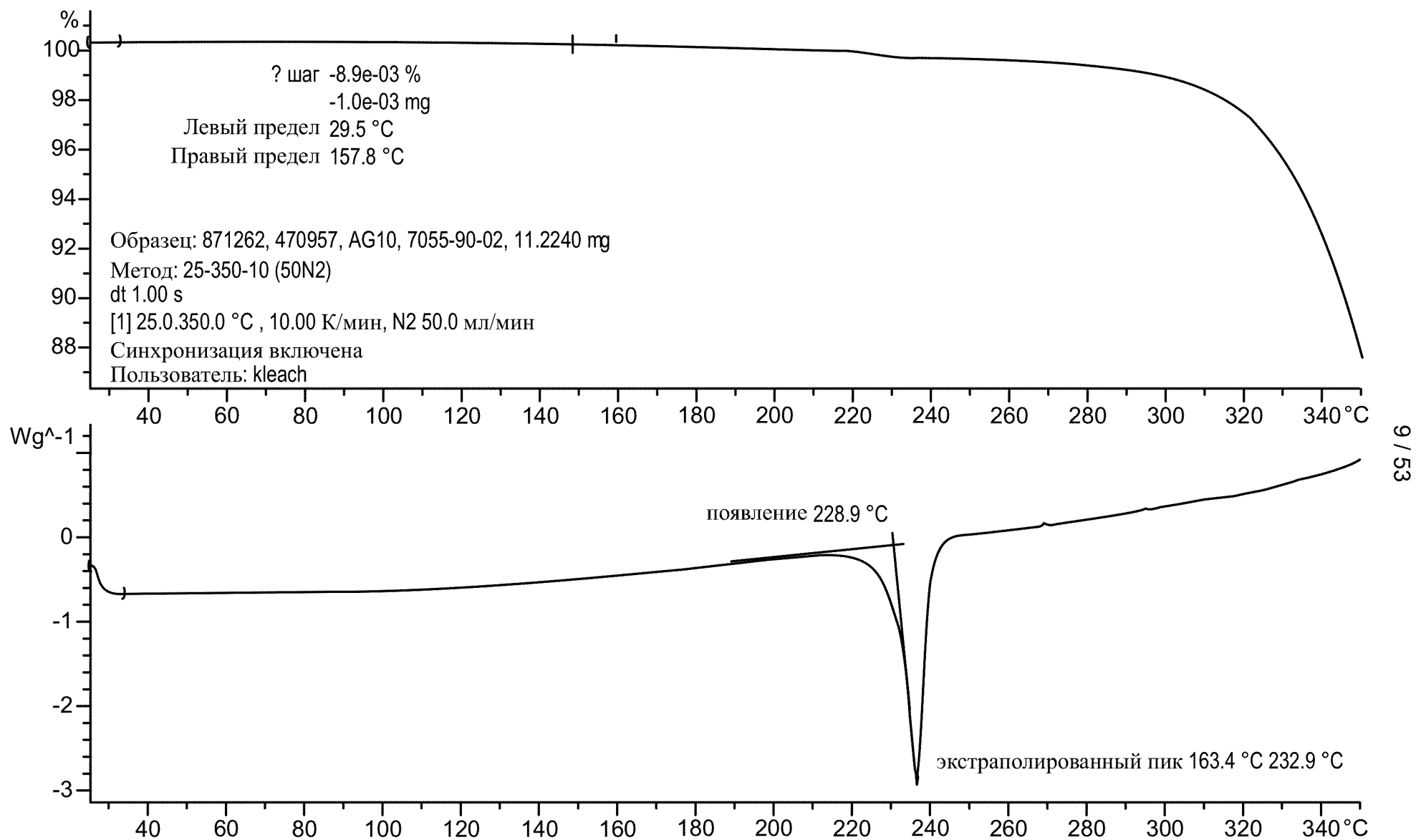
Рентгеновская трубка: Cu($1.54059 \text{ \AA}$) Напряжение: 45 kV Сила тока: 40 mA Диапазон сканирования: 1.00-39.99 2θ размер шага : 0.017 2θ

Время сбора: 717 s Скорость сканирования: 3.3'/min Щель: DS: $1/2^\circ$ SS: null время оборота: 1.0 s режим: Передача

866606 470957, 7055-90-02 AG10



Фиг. 4



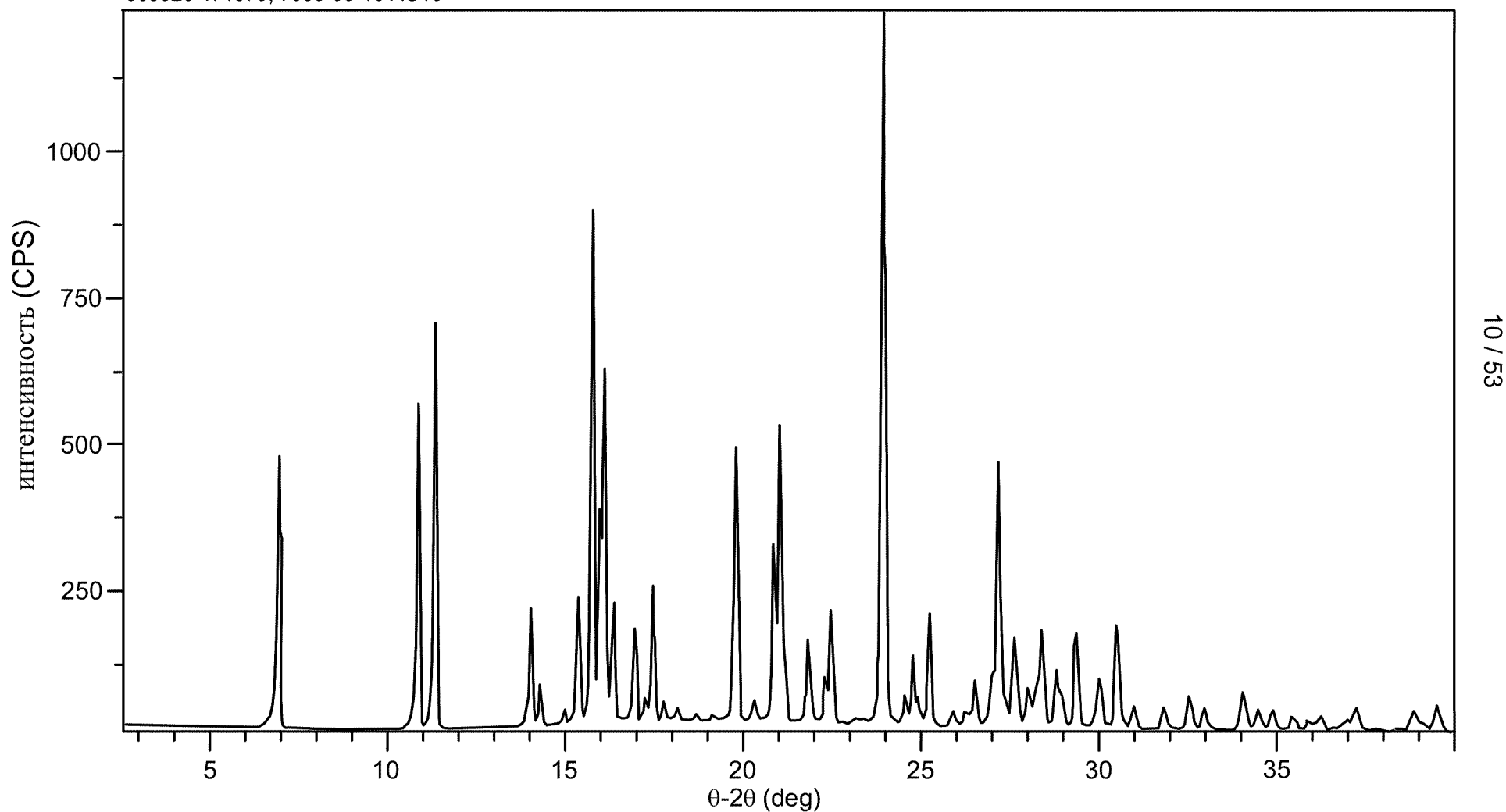
Фиг. 5

Panalytical X-Pert Pro MPD PW3040 Pro

Рентгеновская трубка: Cu($1.54059 \text{ \AA}$) Напряжение: 45 kV Сила тока: 40 mA Диапазон сканирования: $1.00-39.99^\circ 2\theta$ размер шага: $0.017^\circ 2\theta$

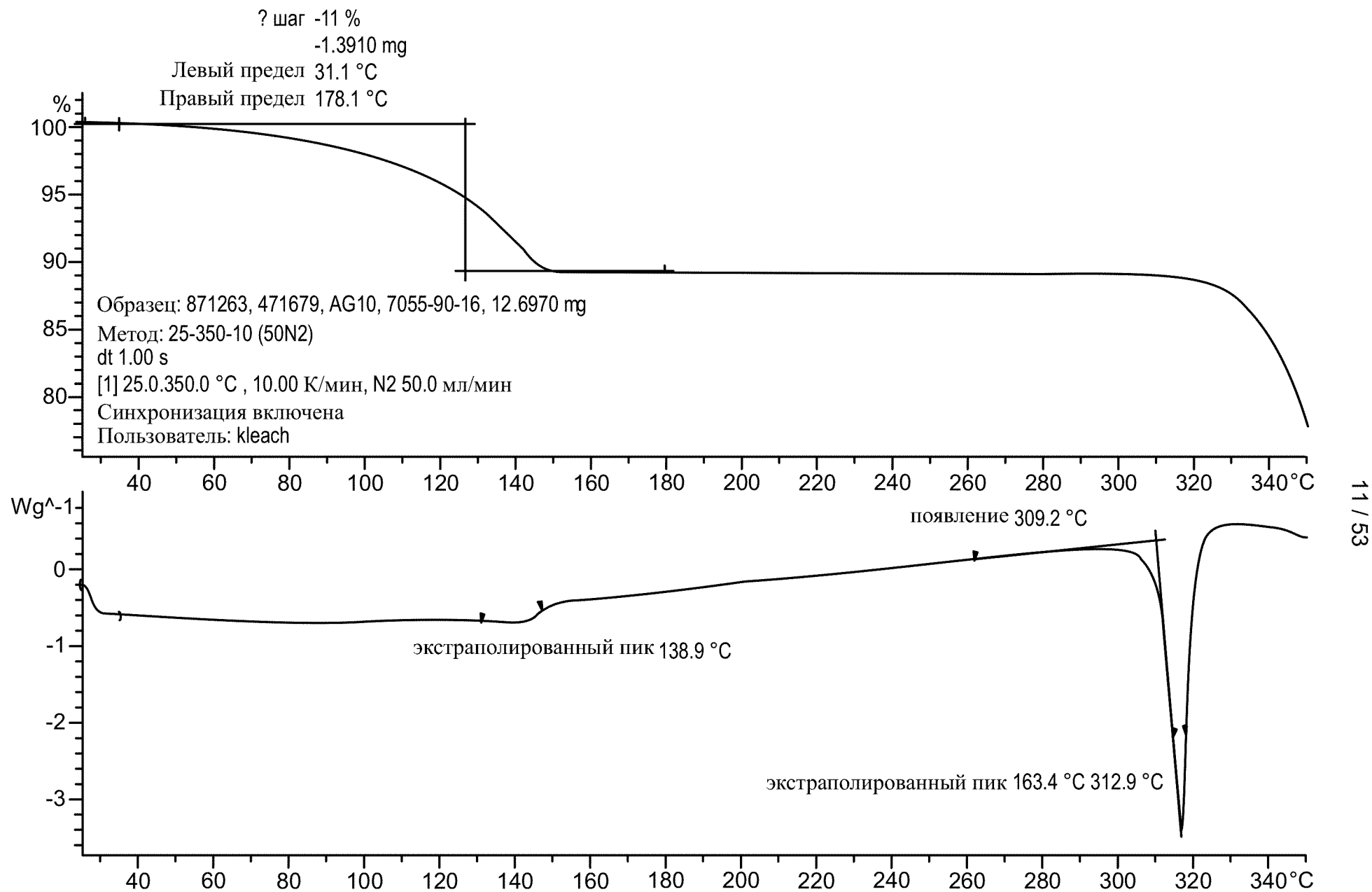
Время сбора: 717 s Скорость сканирования: $3.3^\circ/\text{min}$ Щель: DS: $1/2^\circ$ SS: null время оборота: 1.0 s режим: Передача

868026 471679, 7055-90-16 AG10



10 / 53

Фиг. 6



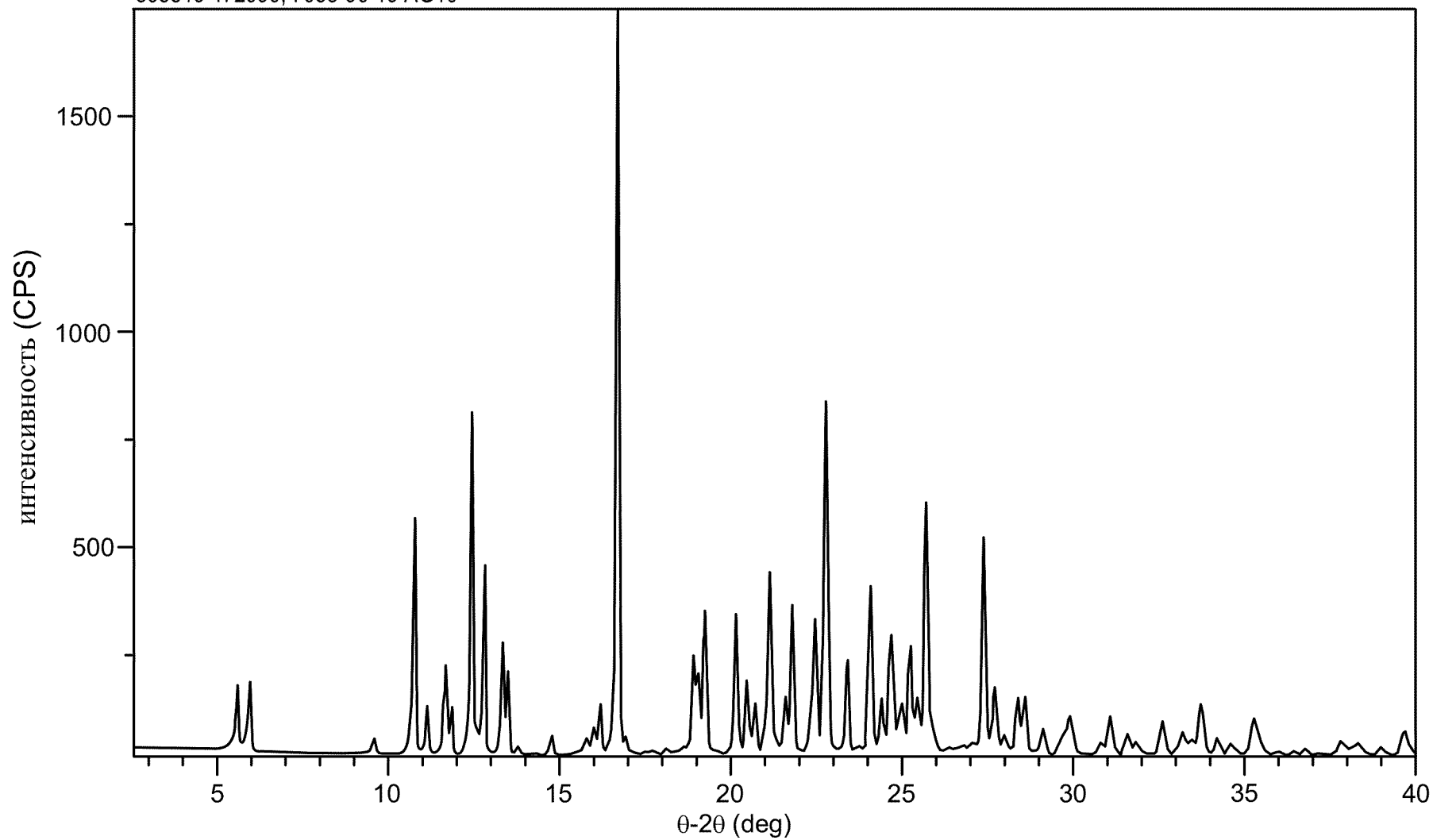
Фиг. 7

Panalytical X-Pert Pro MPD PW3040 Pro

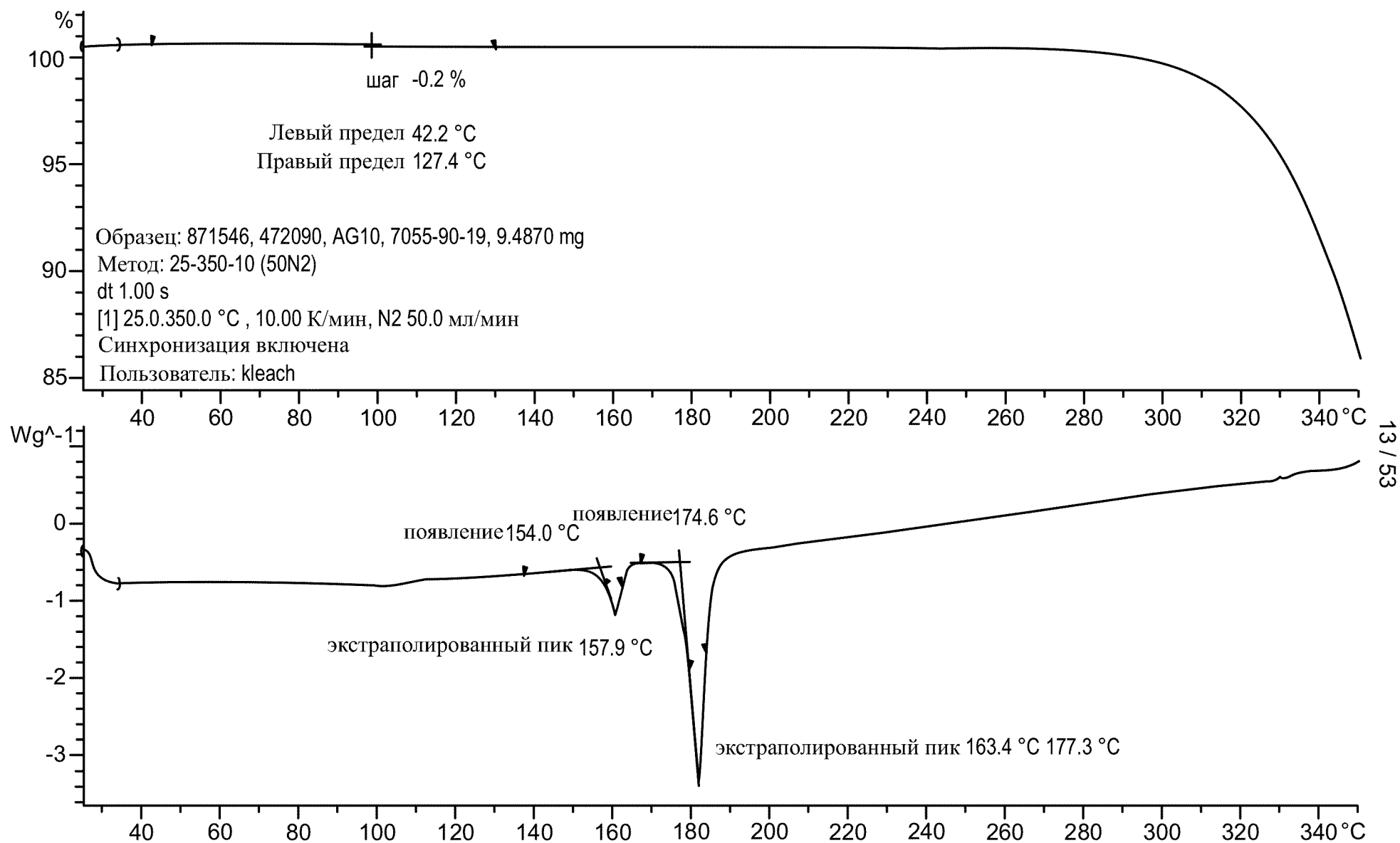
Рентгеновская трубка: Cu($1.54059 \text{ \AA}$) Напряжение: 45 kV Сила тока: 40 mA Диапазон сканирования: $1.00\text{--}39.99^\circ 2\theta$ размер шага : $0.017^\circ 2\theta$

Время сбора: 717 s Скорость сканирования: $3.3^\circ/\text{min}$ Щель: DS: $1/2^\circ$ SS: null время оборота: 1.0 s режим: Передача

868819 472090, 7055-90-19 AG10



Фиг. 8



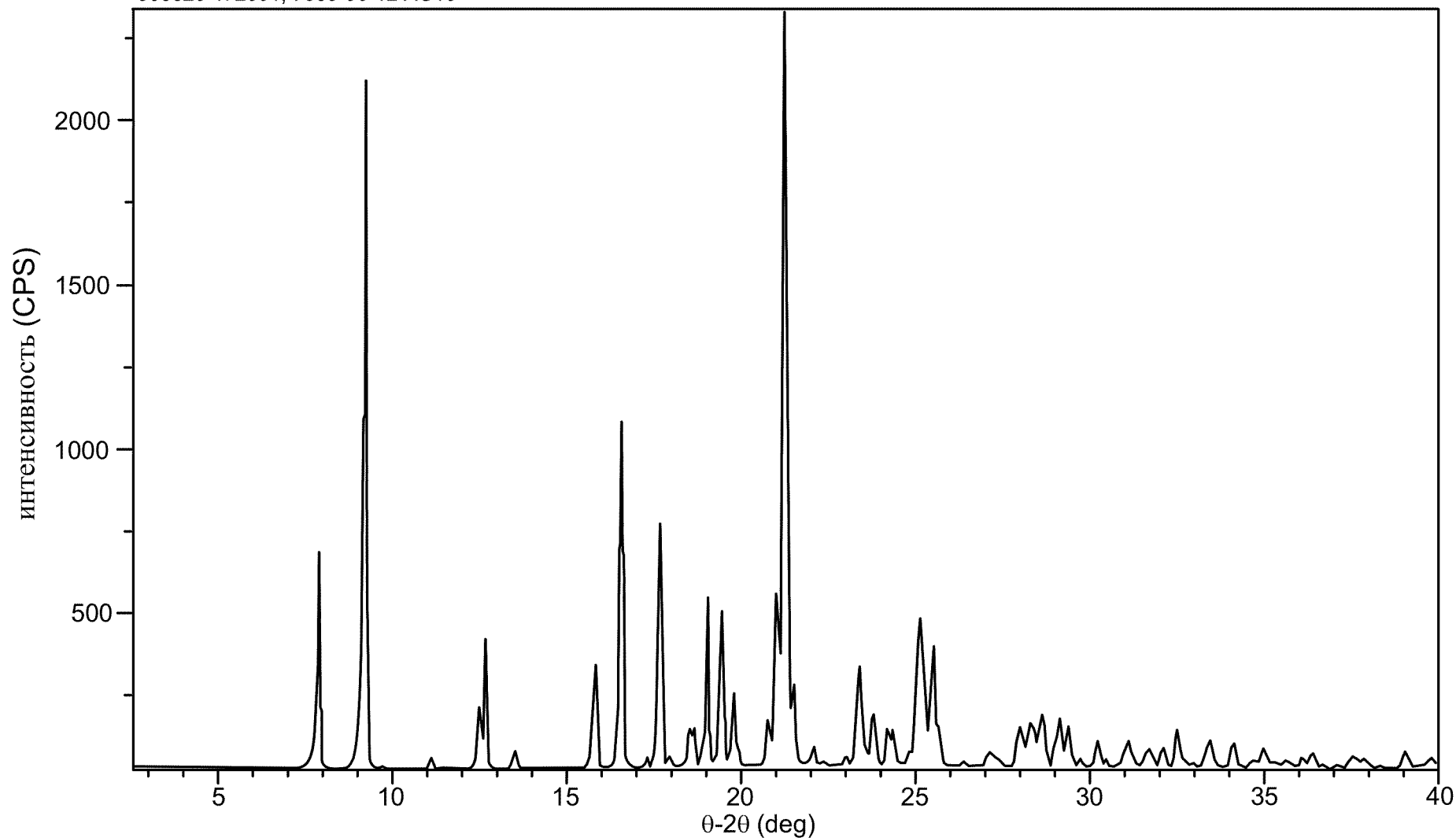
Фиг. 9

Panalytical X-Pert Pro MPD PW3040 Pro

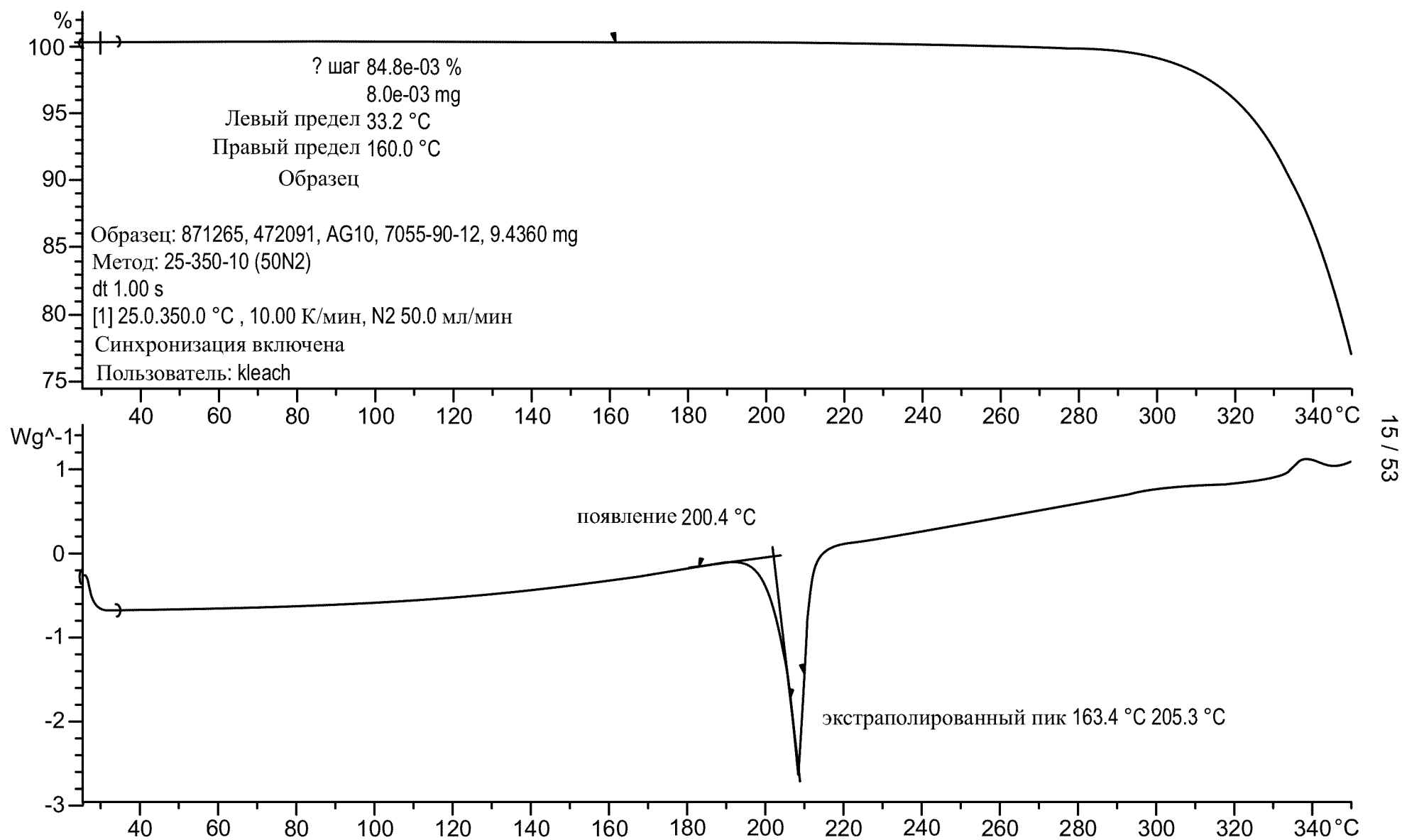
Рентгеновская трубка: Cu(1.54059 Å) Напряжение: 45 kV Сила тока: 40 mA Диапазон сканирования: 1.00-39.99 2θ размер шага : 0.017 2θ

Время сбора: 717 s Скорость сканирования: 3.3°/min Щель: DS: 1/2° SS: null время оборота: 1.0 s режим: Передача

868820 472091, 7055-90-12 AG10



Фиг. 10



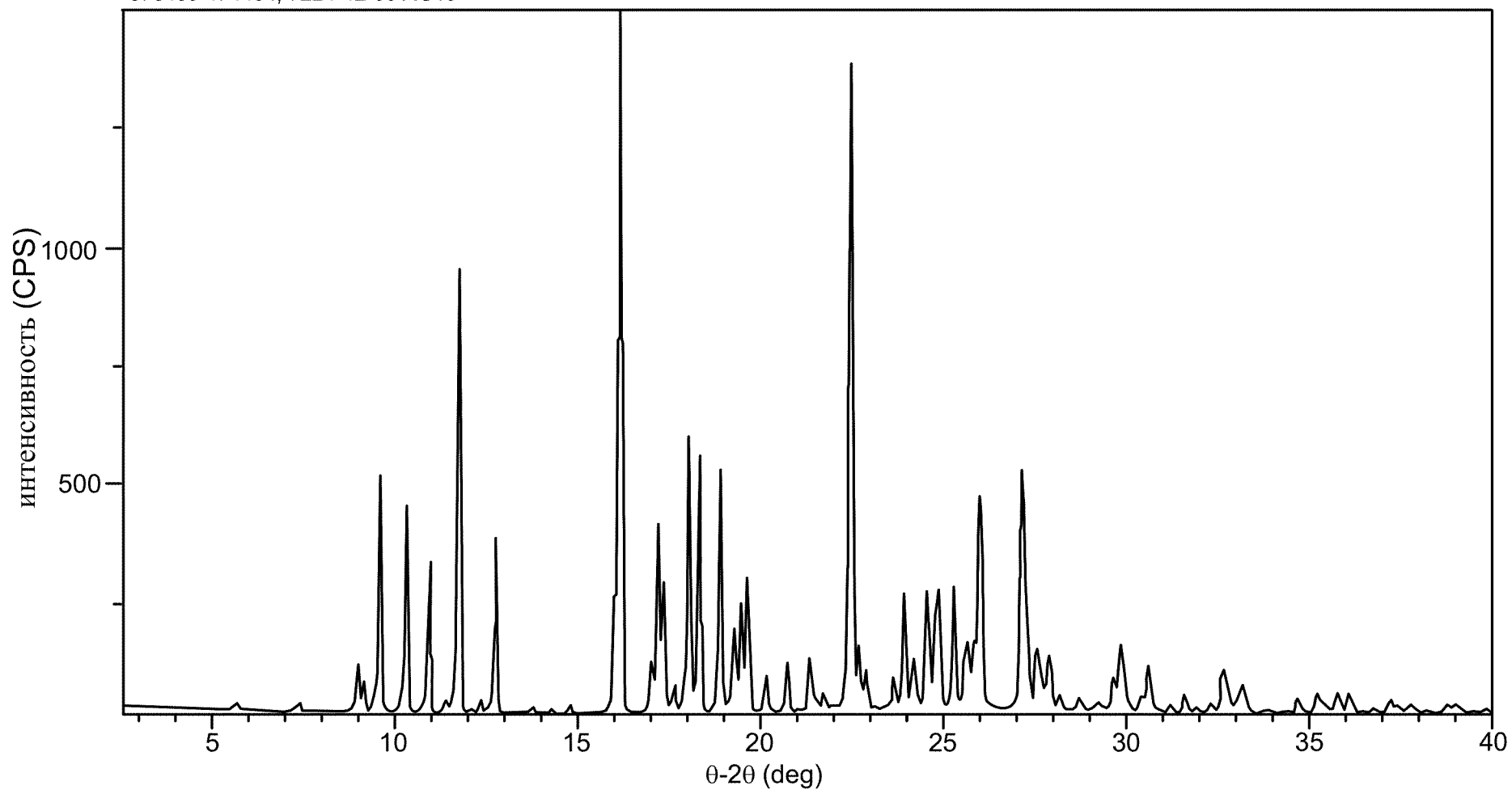
Фиг. 11

Panalytical X-Pert Pro MPD PW3040 Pro

Рентгеновская трубка: Cu($1.54059 \text{ \AA}$) Напряжение: 45 kV Сила тока: 40 mA Диапазон сканирования: $1.00-39.99^\circ 2\theta$ размер шага : $0.017^\circ 2\theta$

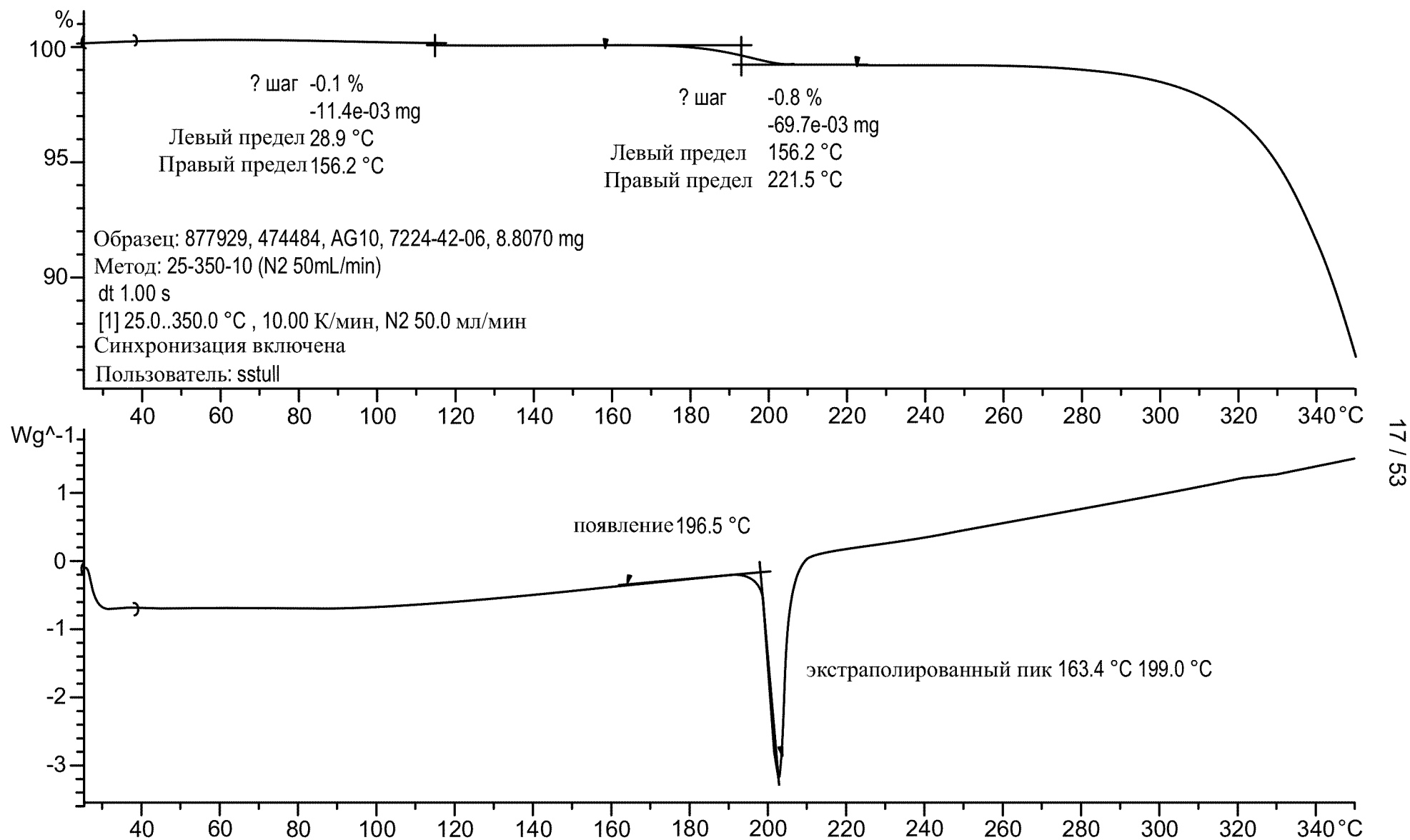
Время сбора: 717 s Скорость сканирования: $3.3^\circ/\text{min}$ Щель: DS: $1/2^\circ$ SS: null время оборота: 1.0 s режим: Передача

873499 474484, 7224-42-06 AG10



16 / 53

Фиг. 12



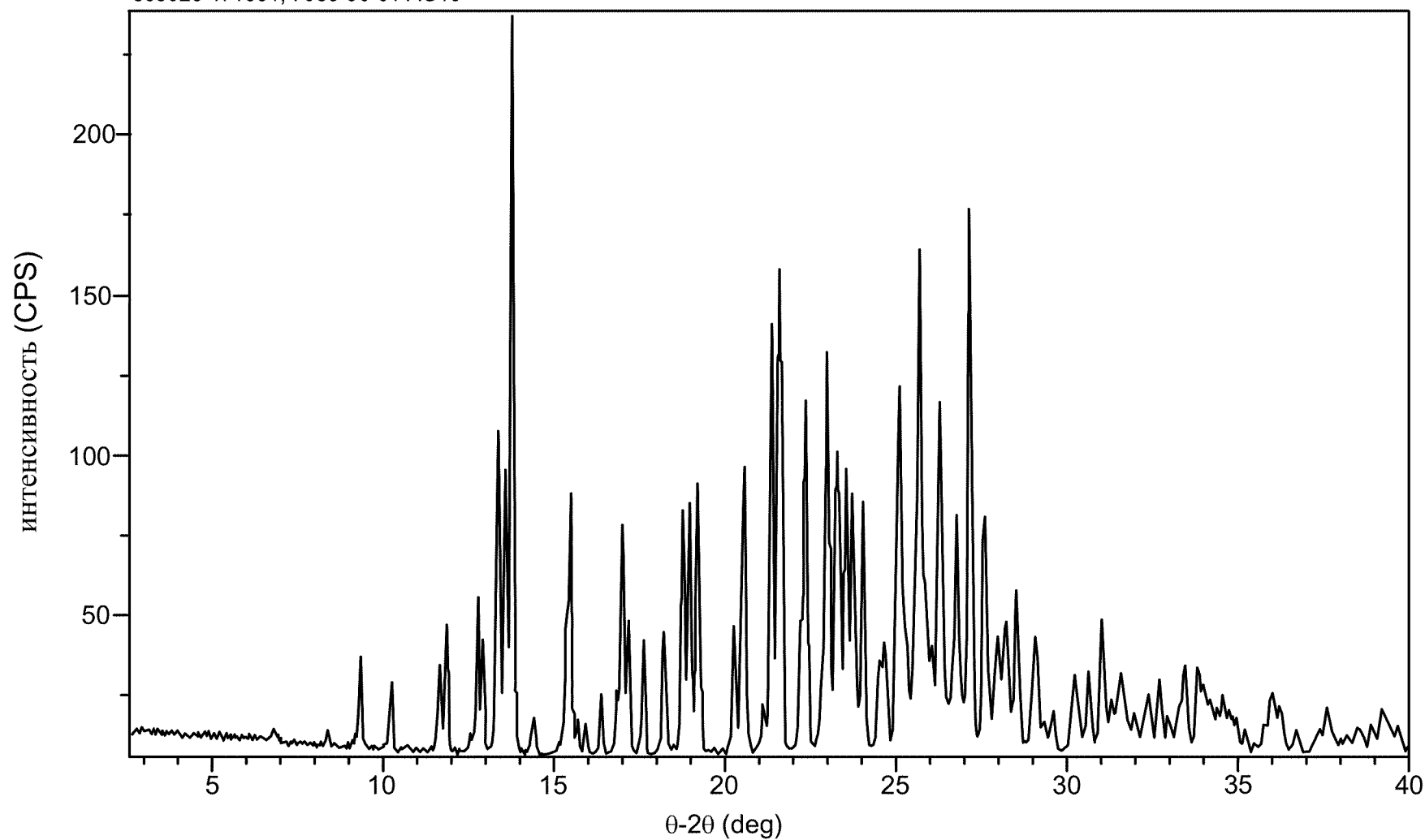
Фиг. 13

Panalytical X-Pert Pro MPD PW3040 Pro

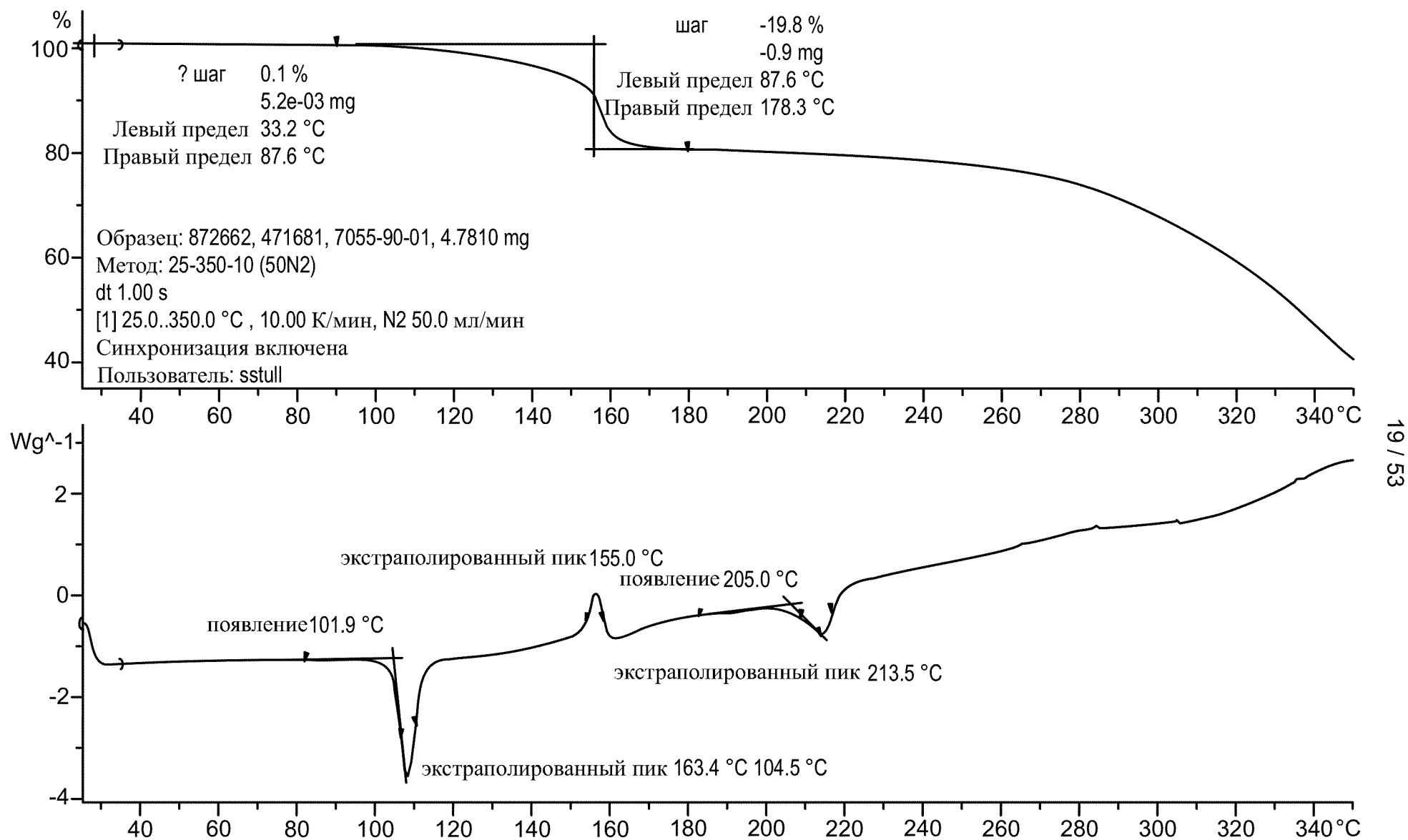
Рентгеновская трубка: Cu($1.54059 \text{ \AA}$) Напряжение: 45 kV Сила тока: 40 mA Диапазон сканирования: $1.00\text{--}39.99^\circ 2\theta$ размер шага : $0.017^\circ 2\theta$

Время сбора: 717 s Скорость сканирования: $3.3^\circ/\text{min}$ Щель: DS: $1/2^\circ$ SS: null время оборота: 1.0 s режим: Передача

868028 471681, 7055-90-01 AG10



Фиг. 14



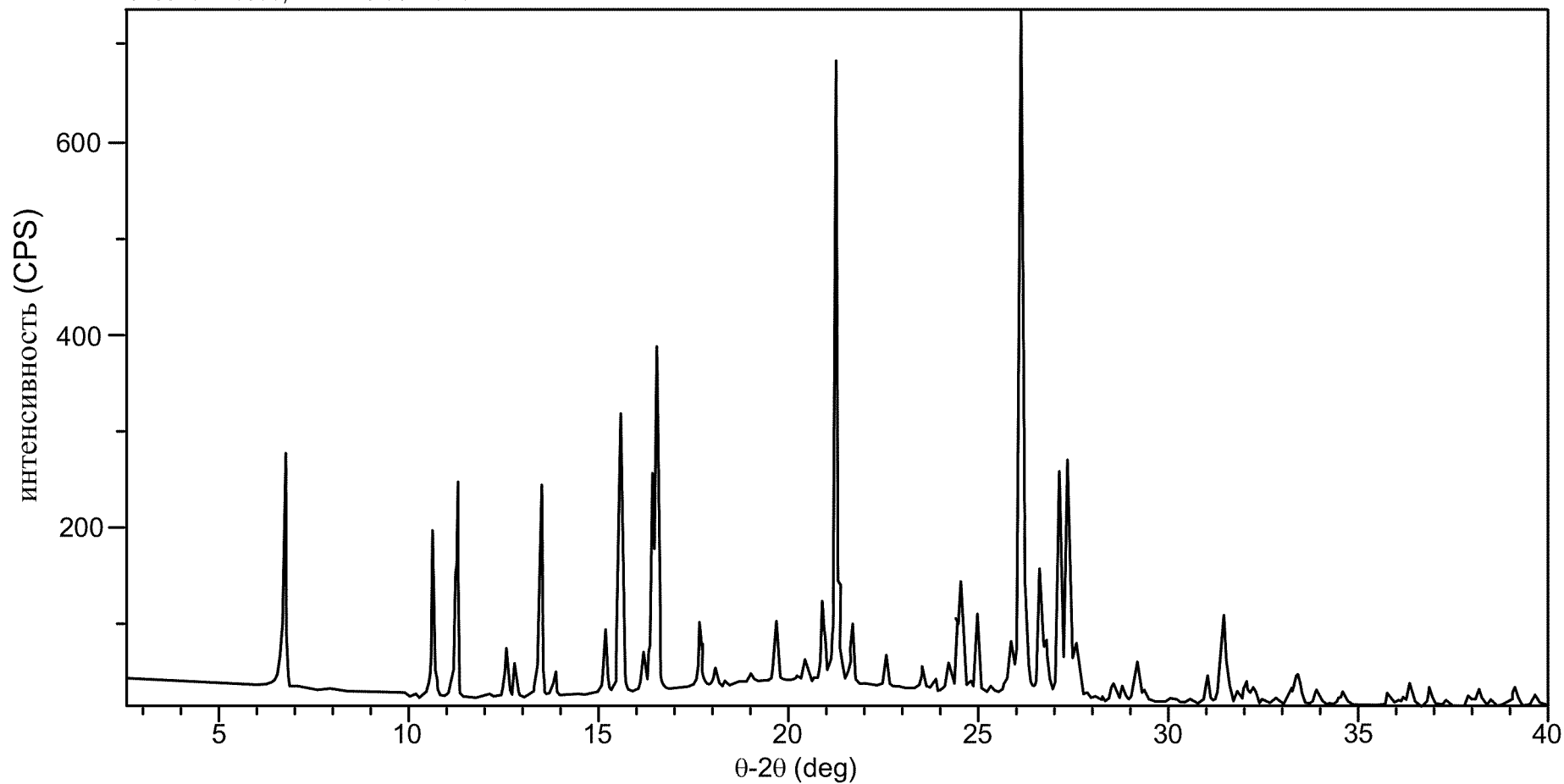
Фиг. 15

Panalytical X-Pert Pro MPD PW3040 Pro

Рентгеновская трубка: Cu($1.54059 \text{ \AA}$) Напряжение: 45 kV Сила тока: 40 mA Диапазон сканирования: $1.00-39.99^\circ 2\theta$ размер шага : $0.017^\circ 2\theta$

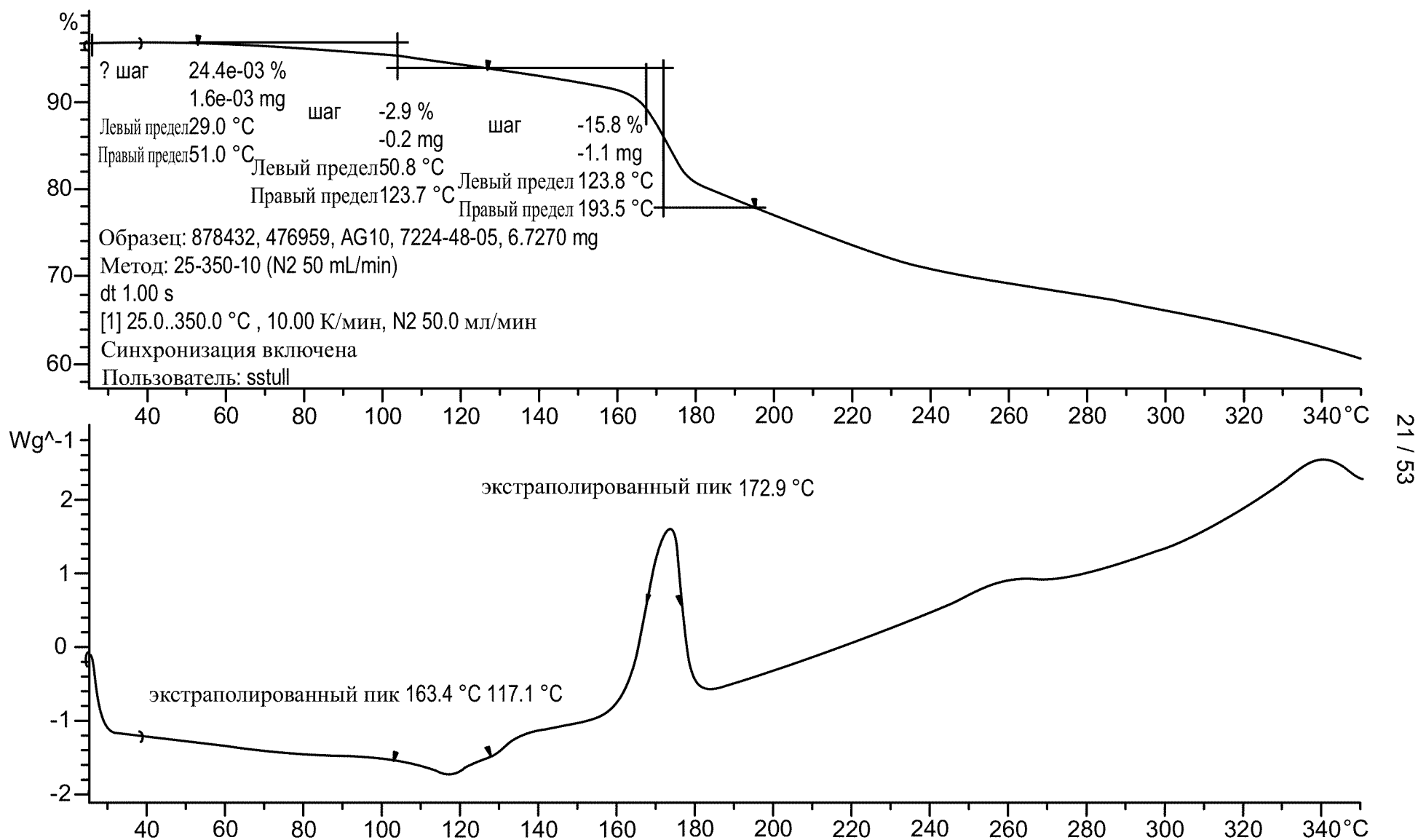
Время сбора: 717 s Скорость сканирования: $3.3^\circ/\text{min}$ Щель: DS: $1/2^\circ$ SS: null время оборота: 1.0 s режим: Передача

878316 476959, 7224-48-05 AG10



20 / 53

Фиг. 16



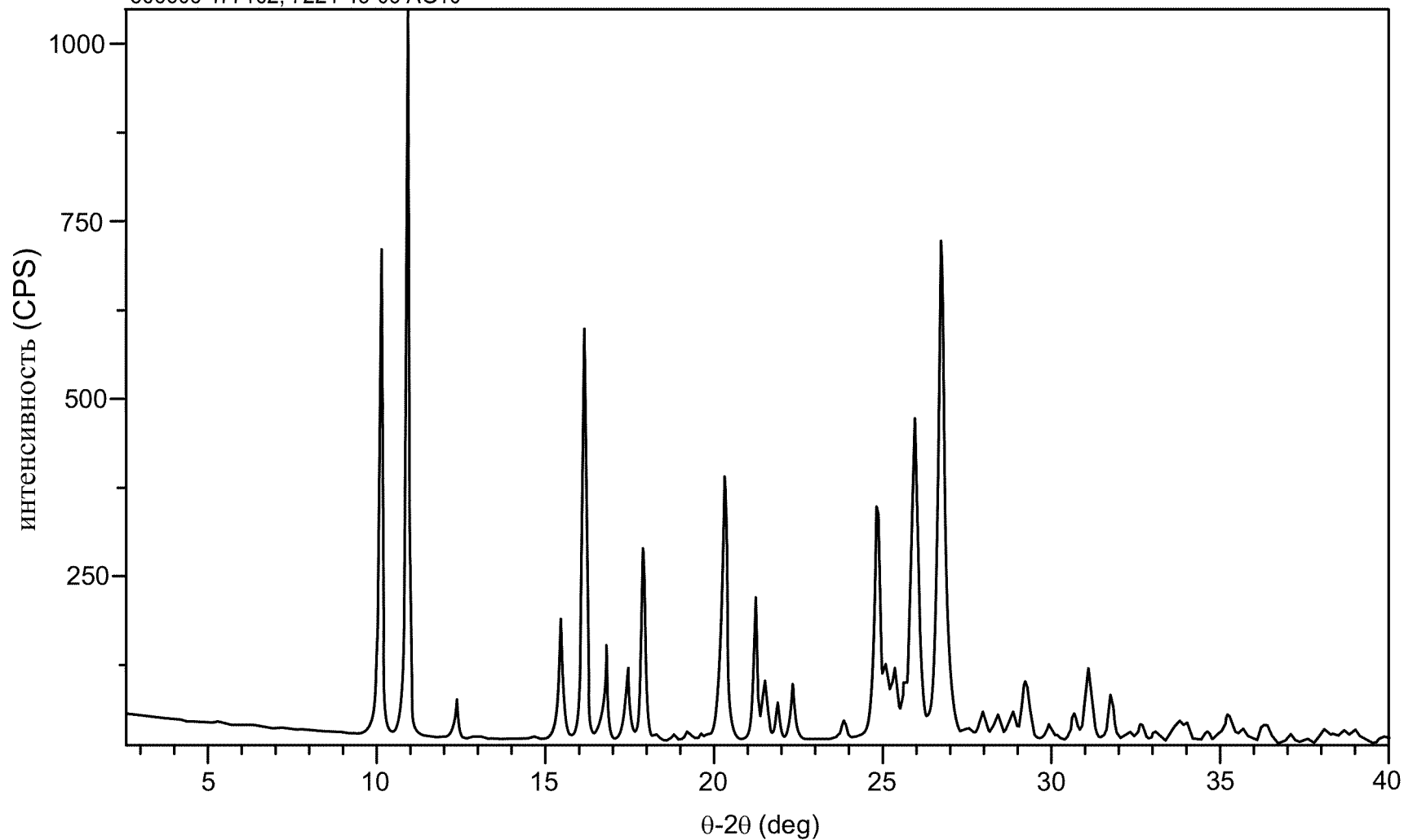
Фиг. 17

Panalytical X-Pert Pro MPD PW3040 Pro

Рентгеновская трубка: Cu($1.54059 \text{ \AA}$) Напряжение: 45 kV Сила тока: 40 mA Диапазон сканирования: $1.00\text{--}39.99^\circ 2\theta$ размер шага: $0.017^\circ 2\theta$

Время сбора: 717 s Скорость сканирования: $3.3^\circ/\text{min}$ Щель: DS: $1/2^\circ$ SS: null время оборота: 1.0 s режим: Передача

866606 477162, 7224-48-06 AG10



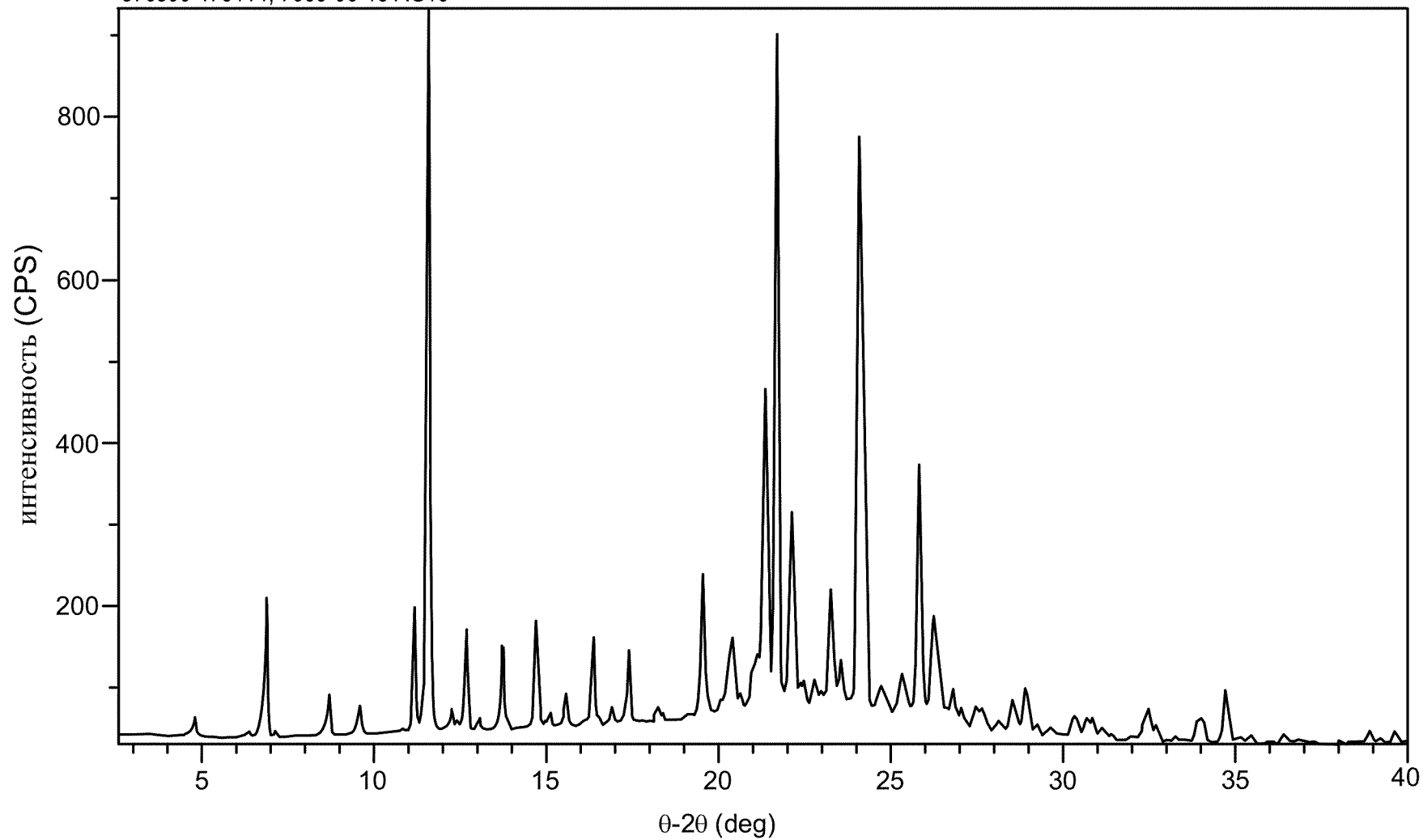
Фиг. 18

Panalytical X-Pert Pro MPD PW3040 Pro

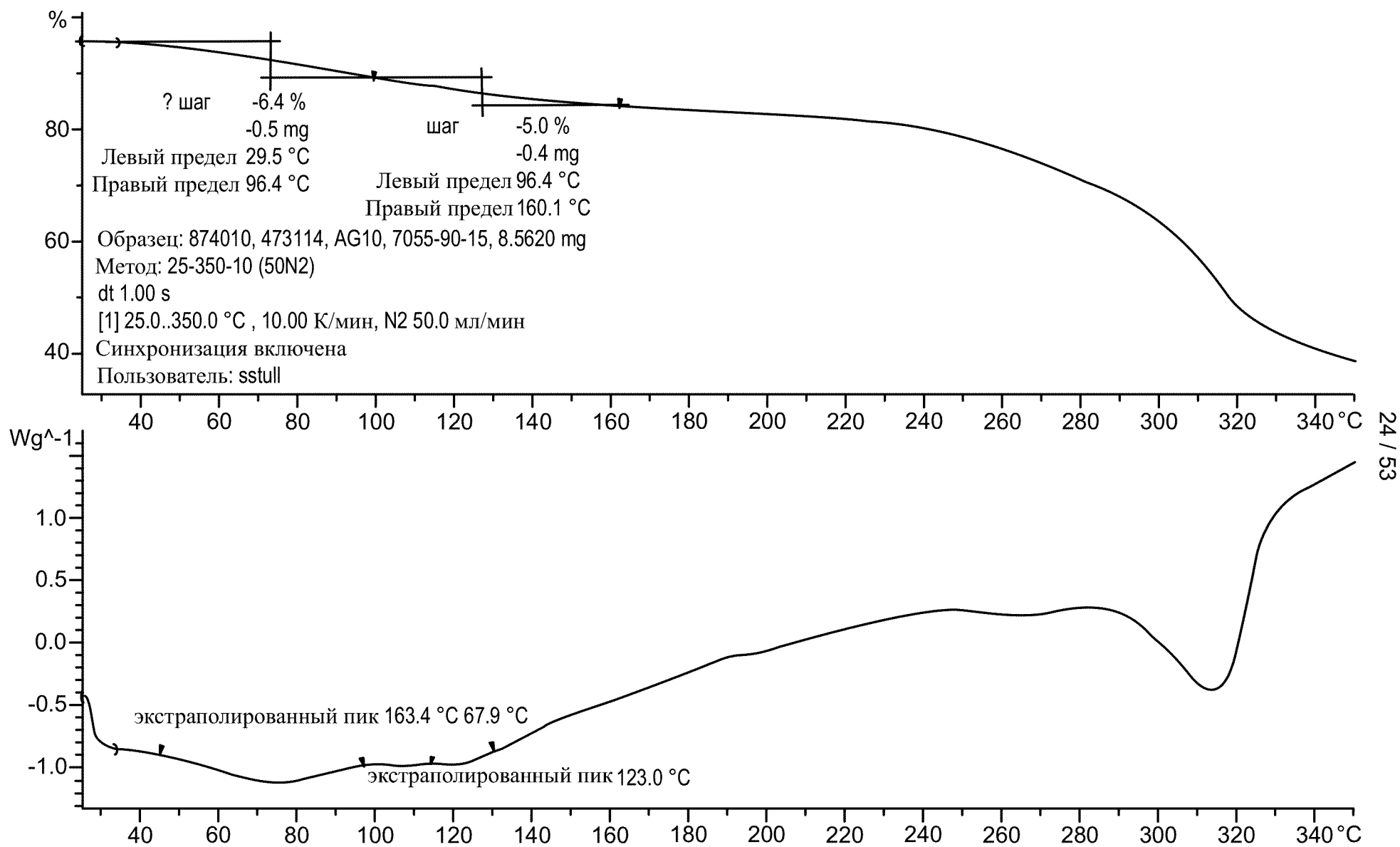
Рентгеновская трубка: Cu($1.54059 \text{ \AA}$) Напряжение: 45 kV Сила тока: 40 mA Диапазон сканирования: $1.00-39.99^\circ 2\theta$ размер шага: $0.017^\circ 2\theta$

Время сбора: 717 s Скорость сканирования: $3.3^\circ/\text{min}$ Щель: DS: $1/2^\circ$ SS: null время оборота: 1.0 s режим: Передача

870899 473114, 7055-90-15 AG10



Фиг. 19



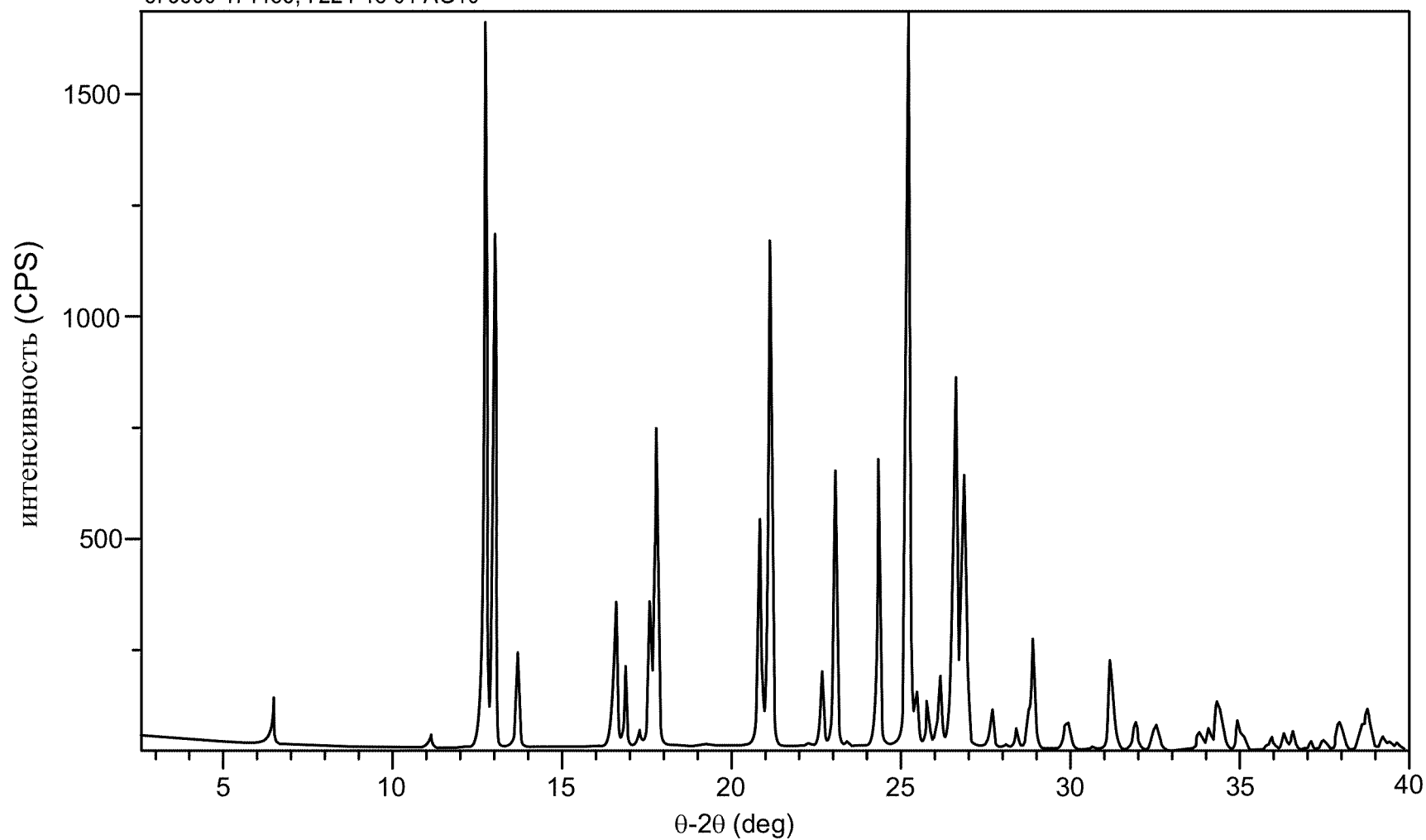
Фиг. 20

Panalytical X-Pert Pro MPD PW3040 Pro

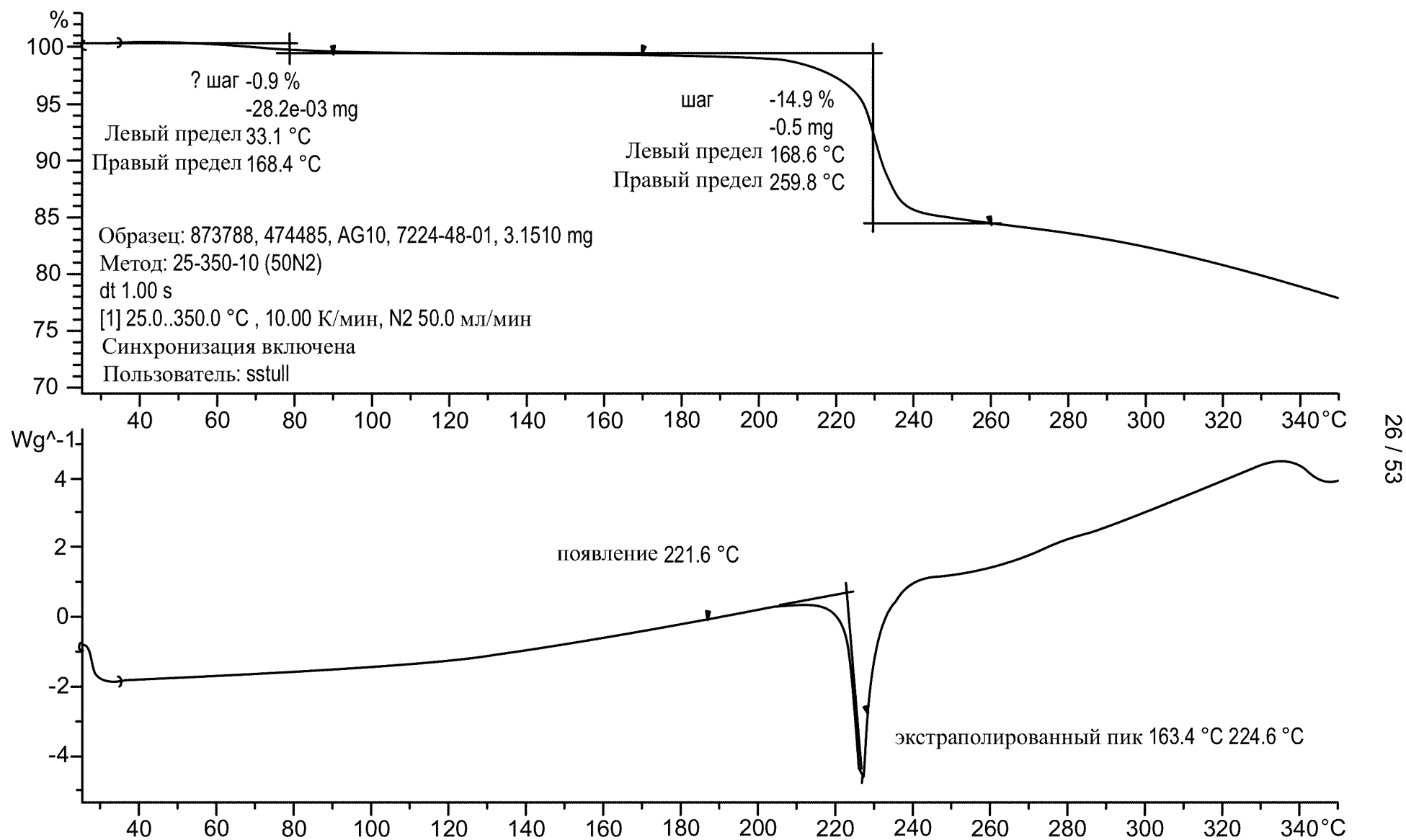
Рентгеновская трубка: Cu($1.54059 \text{ \AA}$) Напряжение: 45 kV Сила тока: 40 mA Диапазон сканирования: $1.00-39.99^\circ 2\theta$ размер шага: $0.017^\circ 2\theta$

Время сбора: 717 s Скорость сканирования: $3.3^\circ/\text{min}$ Щель: DS: $1/2^\circ$ SS: null время оборота: 1.0 s режим: Передача

873500 474485, 7224-48-01 AG10



Фиг. 21



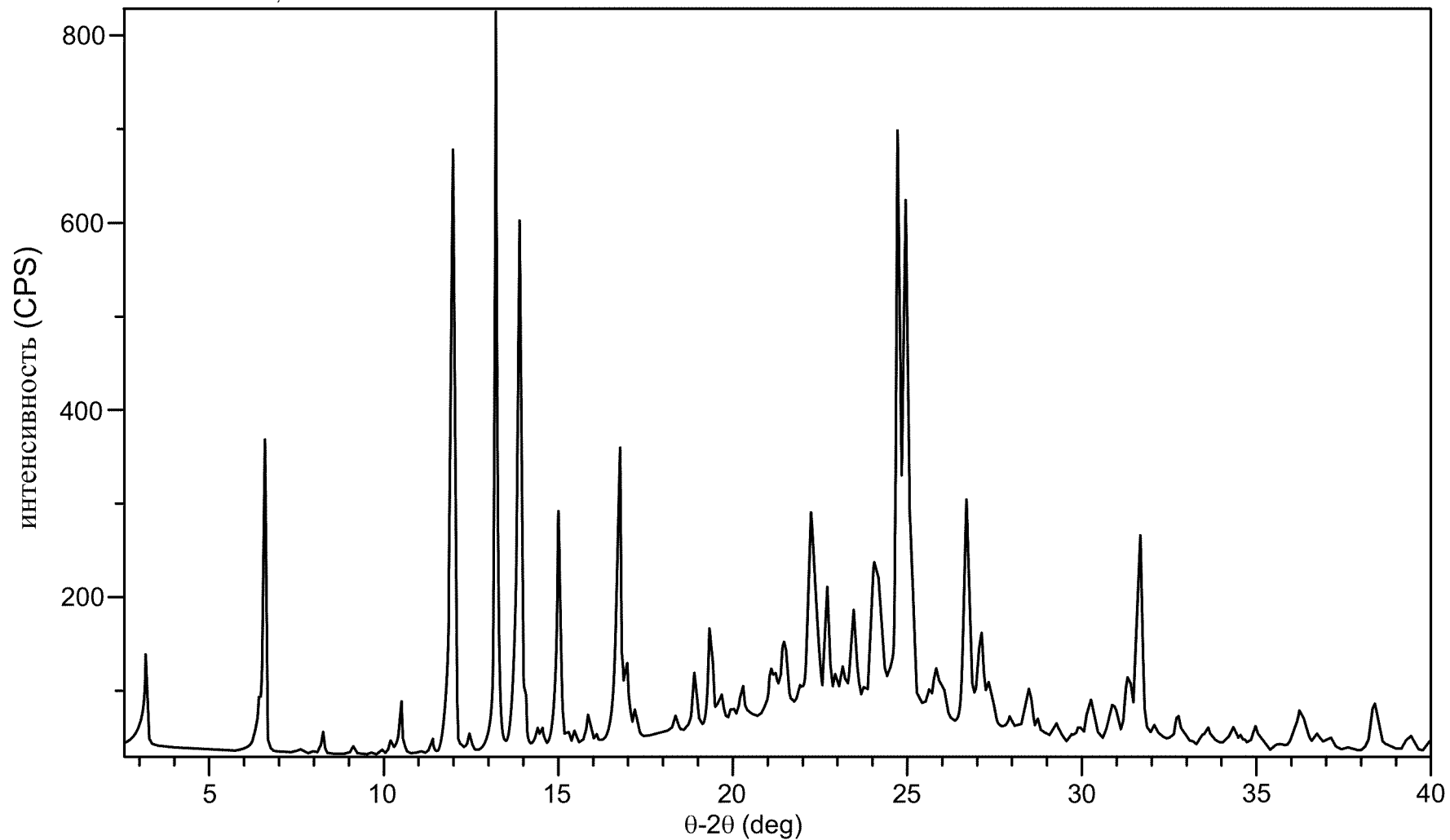
Фиг. 22

Panalytical X-Pert Pro MPD PW3040 Pro

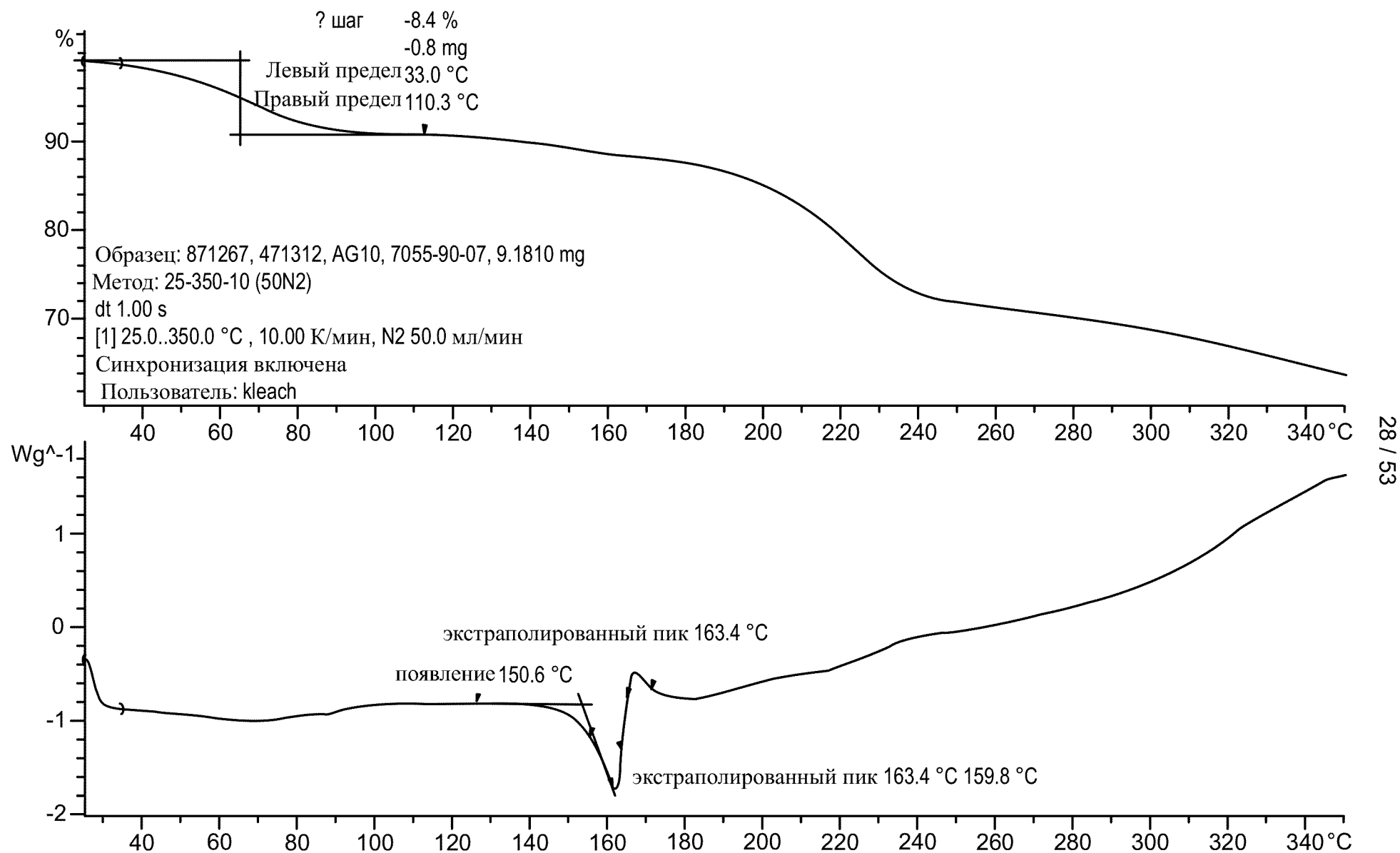
Рентгеновская трубка: Cu($1.54059 \text{ \AA}$) Напряжение: 45 kV Сила тока: 40 mA Диапазон сканирования: 1.00-39.99 2θ размер шага : 0.017 2θ

Время сбора: 717 s Скорость сканирования: 3.3'/min Щель: DS: 1/2° SS: null время оборота: 1.0 s режим: Передача

867329 471312, 7055-90-07 AG10



Фиг. 23



28 / 53

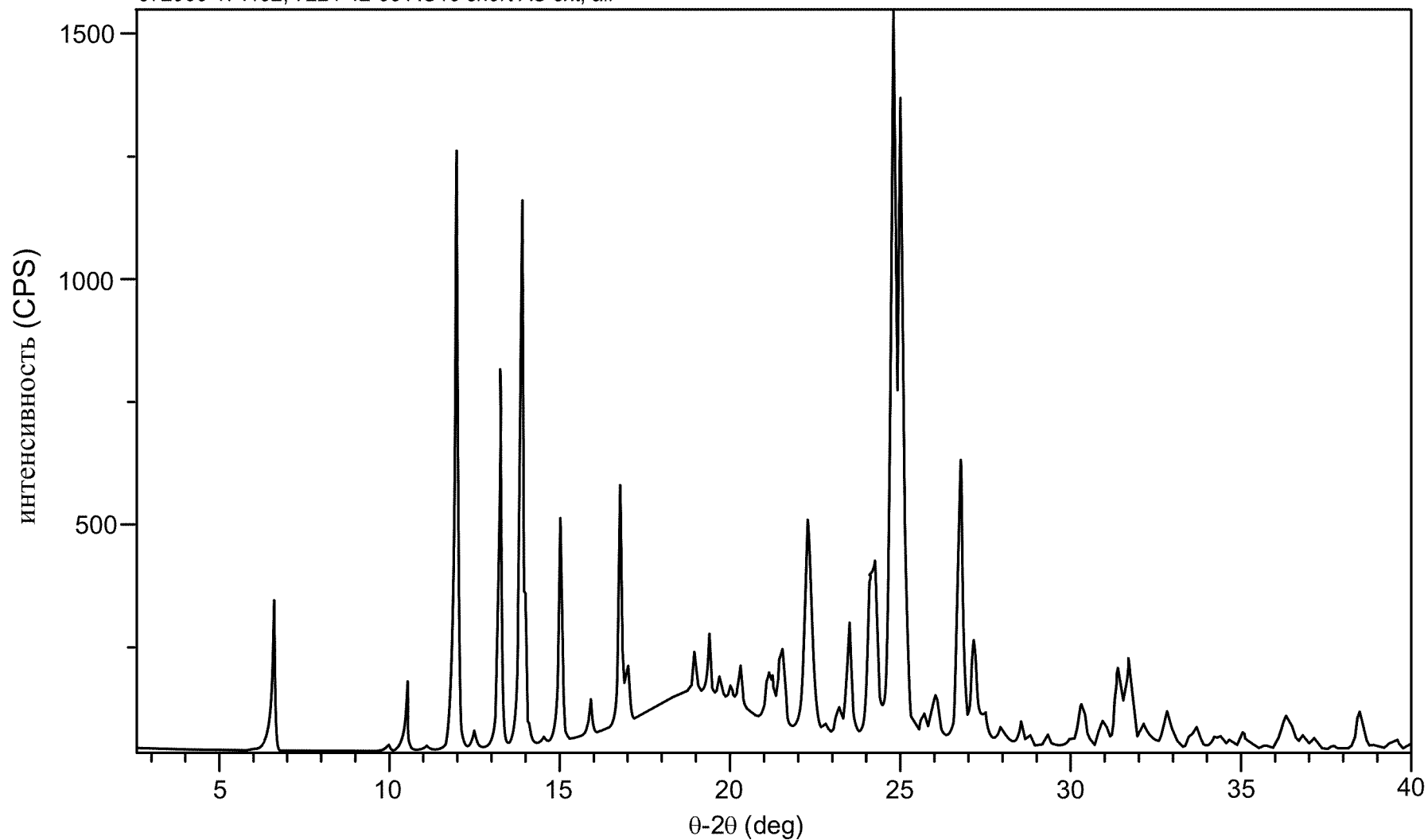
Фиг. 24

Panalytical X-Pert Pro MPD PW3040 Pro

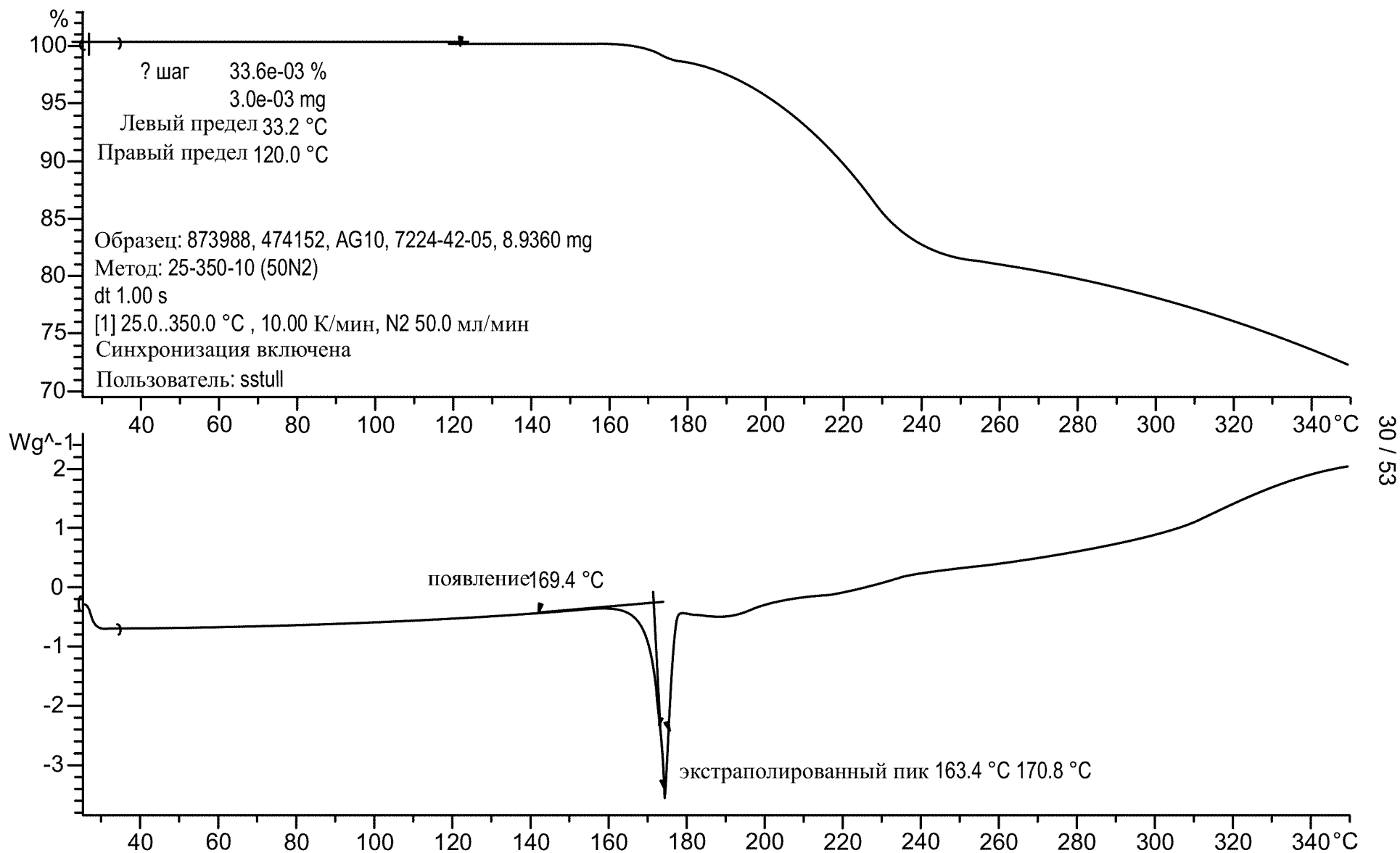
Рентгеновская трубка: Cu($1.54059 \text{ \AA}$) Напряжение: 45 kV Сила тока: 40 mA Диапазон сканирования: 1.00-39.99 2θ размер шага : 0.017 2θ

Время сбора: 717 s Скорость сканирования: 3.3/min Щель: DS: $1/2^\circ$ SS: null время оборота: 1.0 s режим: Передача

872900 474152, 7224-42-05 AG10 short AS ext, air



Фиг. 25



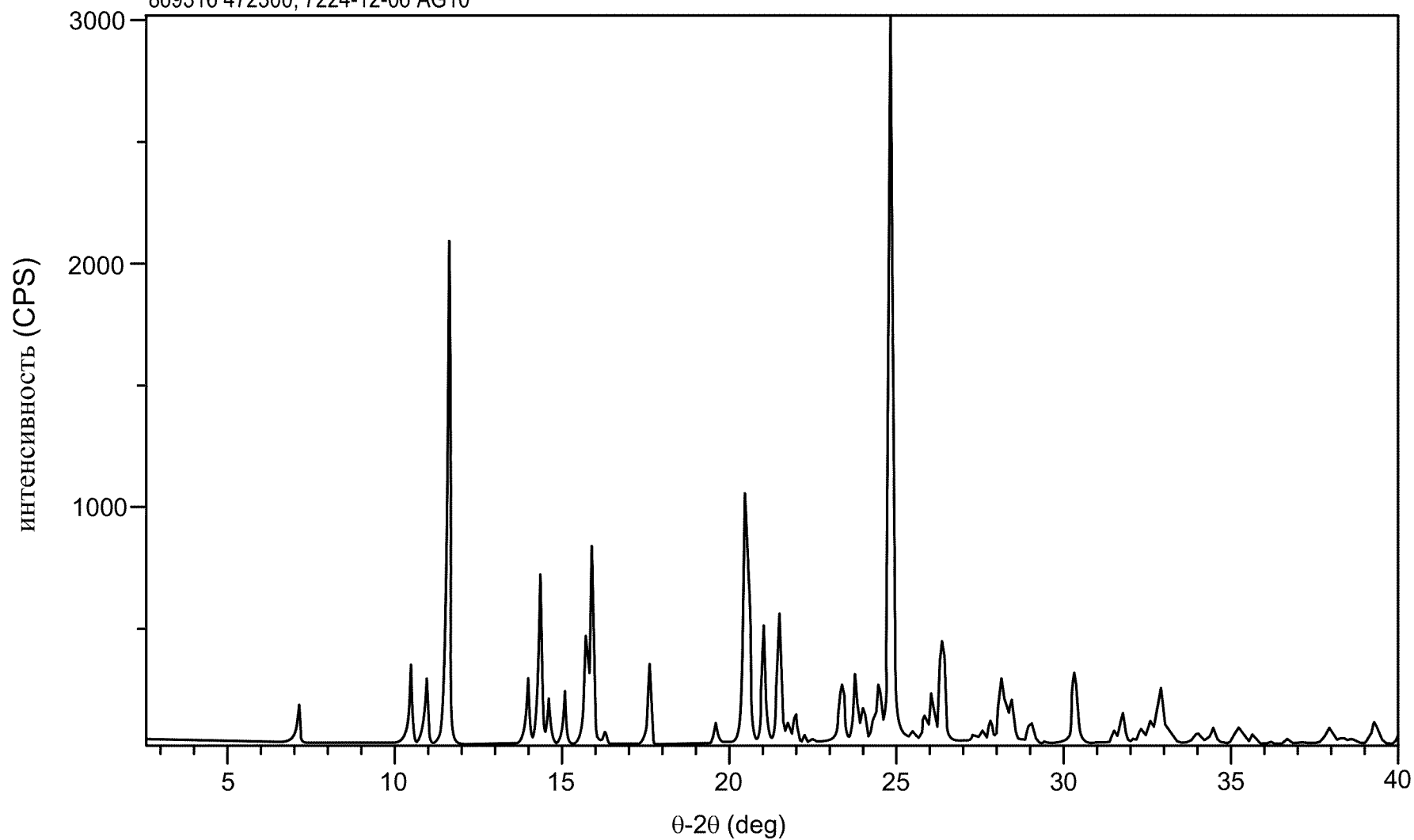
Фиг. 26

Panalytical X-Pert Pro MPD PW3040 Pro

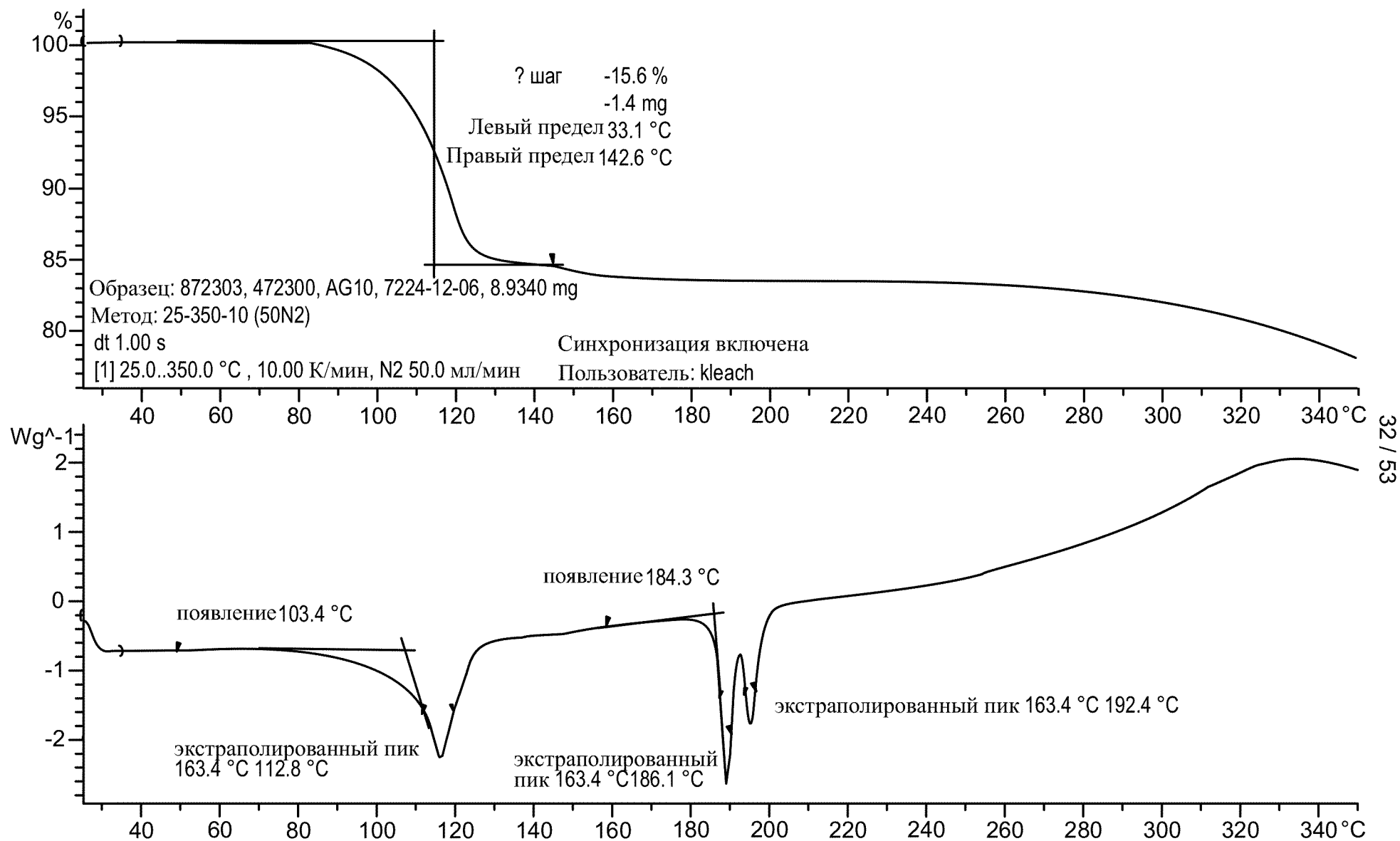
Рентгеновская трубка: Cu($1.54059 \text{ \AA}$) Напряжение: 45 kV Сила тока: 40 mA Диапазон сканирования: 1.00-39.99 2θ размер шага : 0.017 2θ

Время сбора: 717 s Скорость сканирования: 3.3/min Щель: DS: $1/2^\circ$ SS: null время оборота: 1.0 s режим: Передача

869316 472300, 7224-12-06 AG10



Фиг. 27



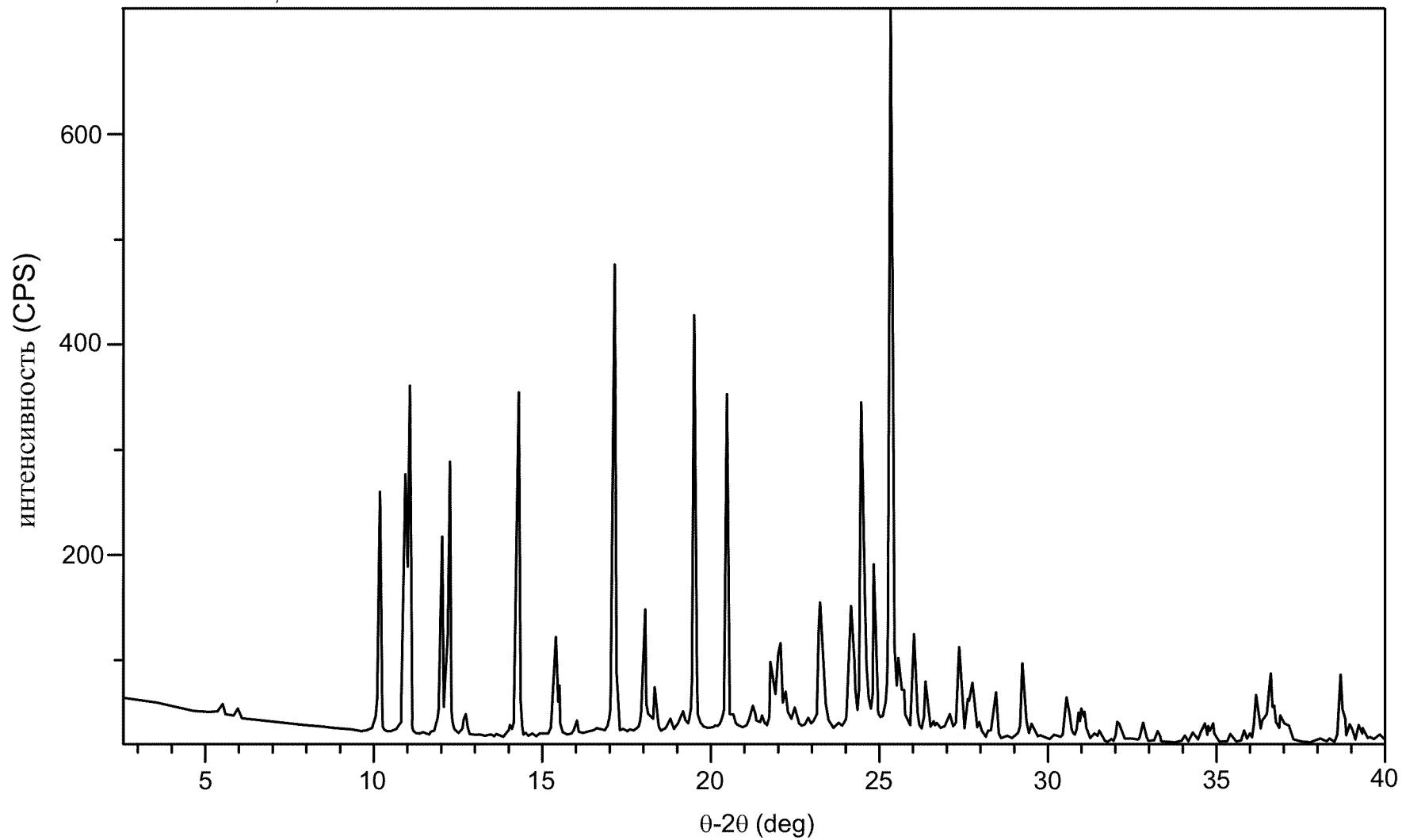
Фиг. 28

Panalytical X-Pert Pro MPD PW3040 Pro

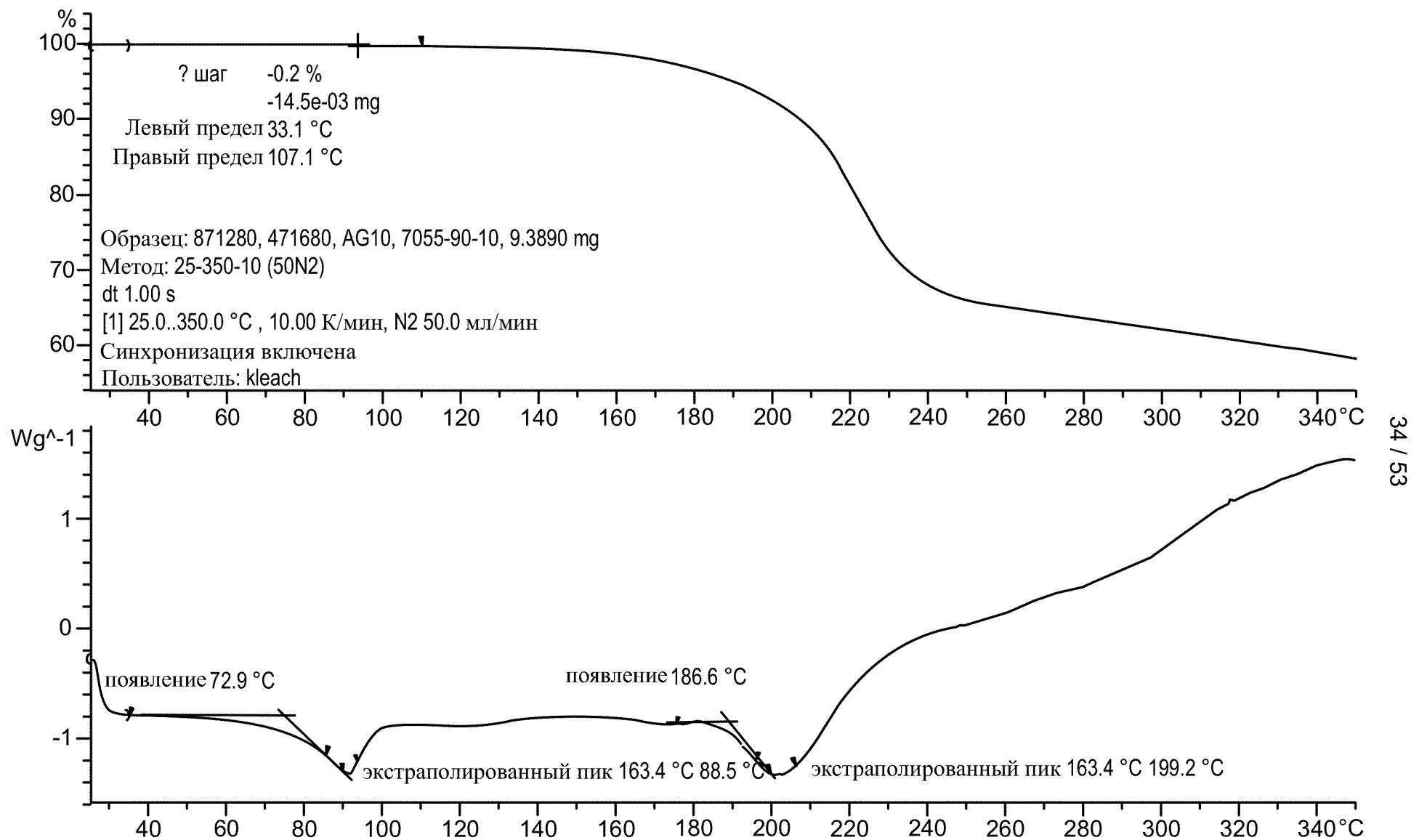
Рентгеновская трубка: Cu($1.54059 \text{ \AA}$) Напряжение: 45 kV Сила тока: 40 mA Диапазон сканирования: $1.00\text{--}39.99^\circ 2\theta$ размер шага : $0.017^\circ 2\theta$

Время сбора: 717 s Скорость сканирования: $3.3^\circ/\text{min}$ Щель: DS: $1/2^\circ$ SS: null время оборота: 1.0 s режим: Передача

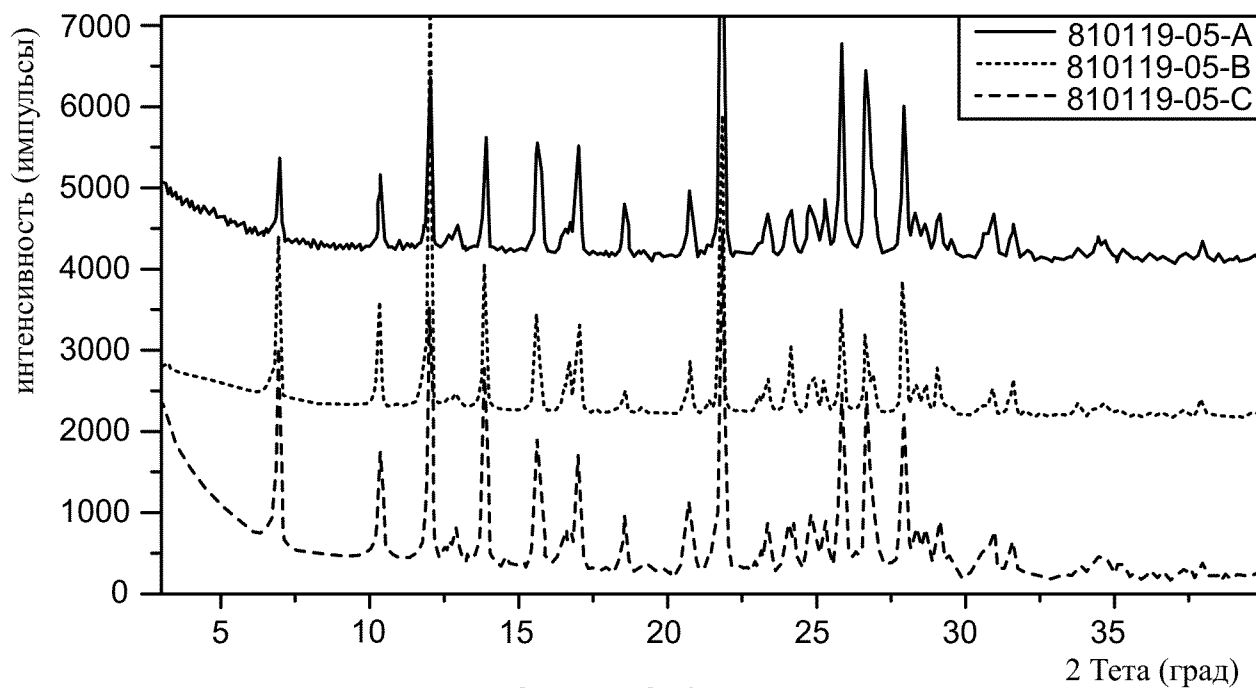
868027 471680, 7055-90-10 AG10



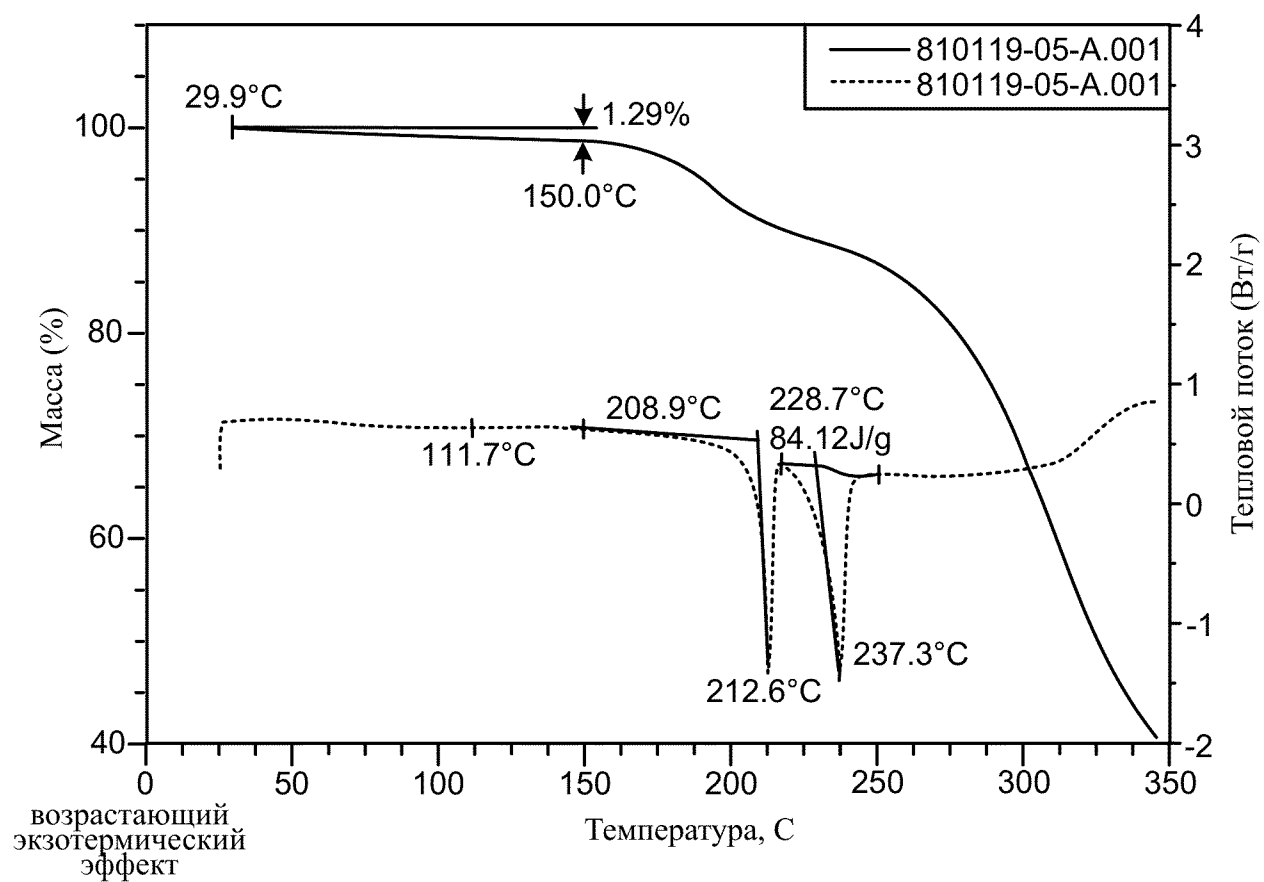
Фиг. 29



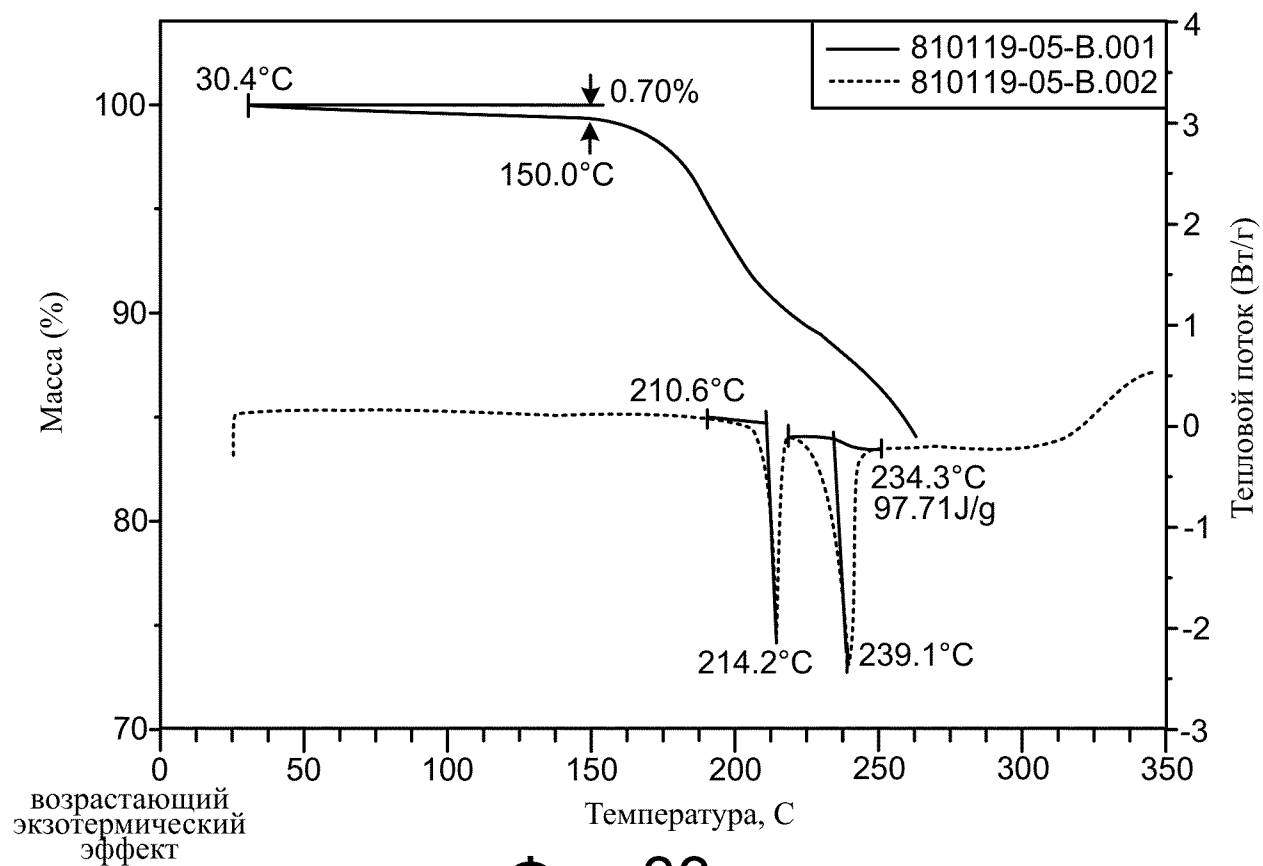
Фиг. 30



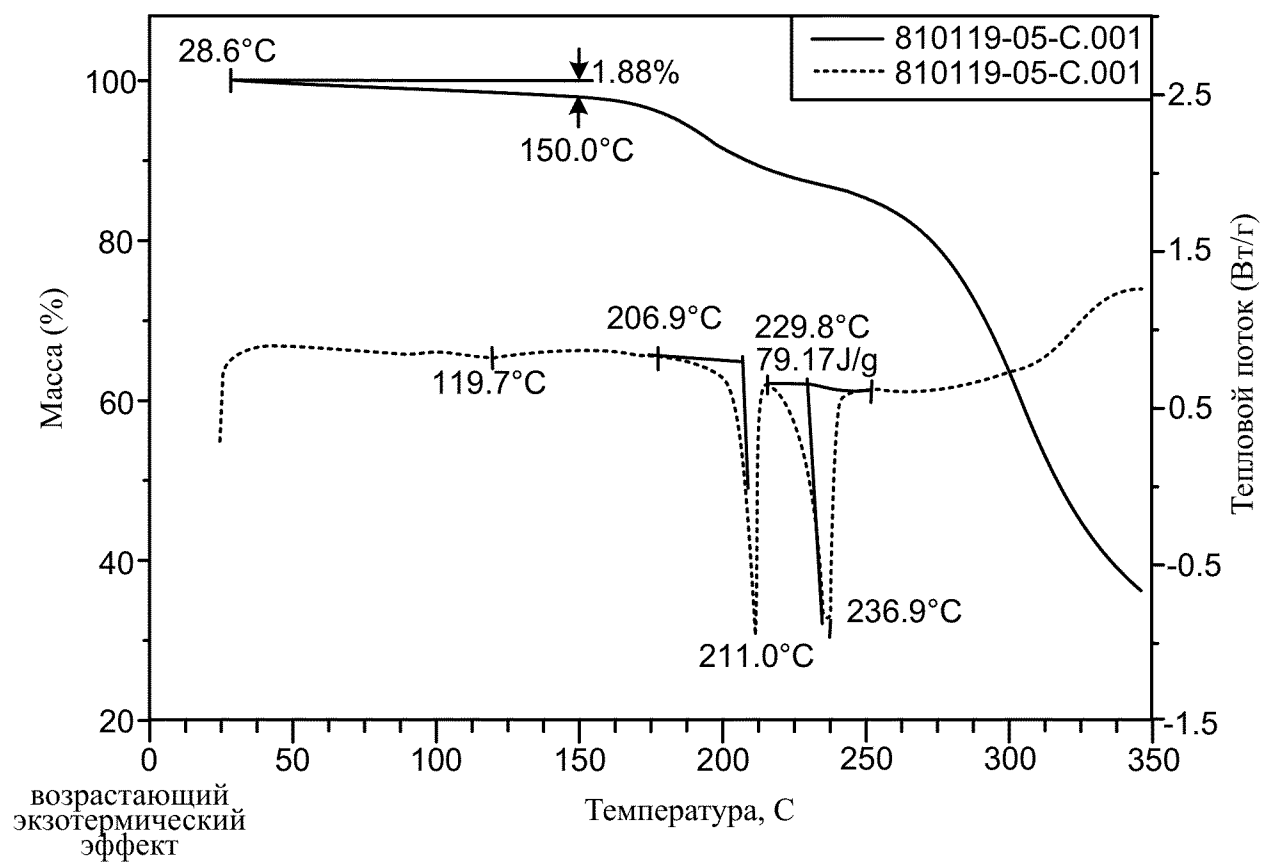
Фиг. 31



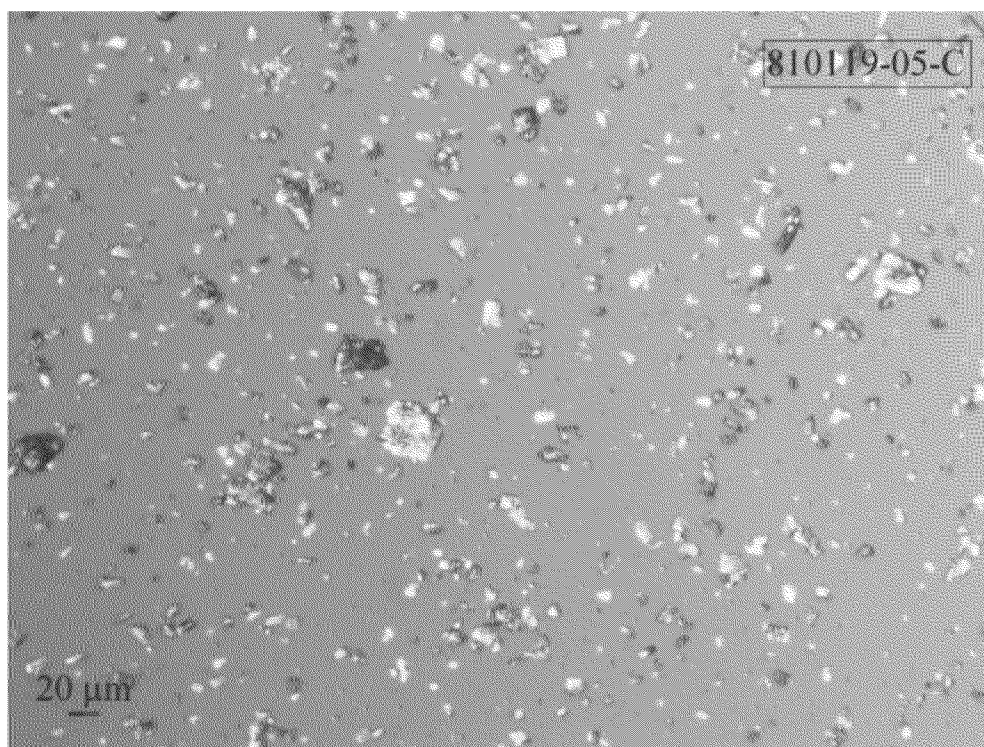
Фиг. 32



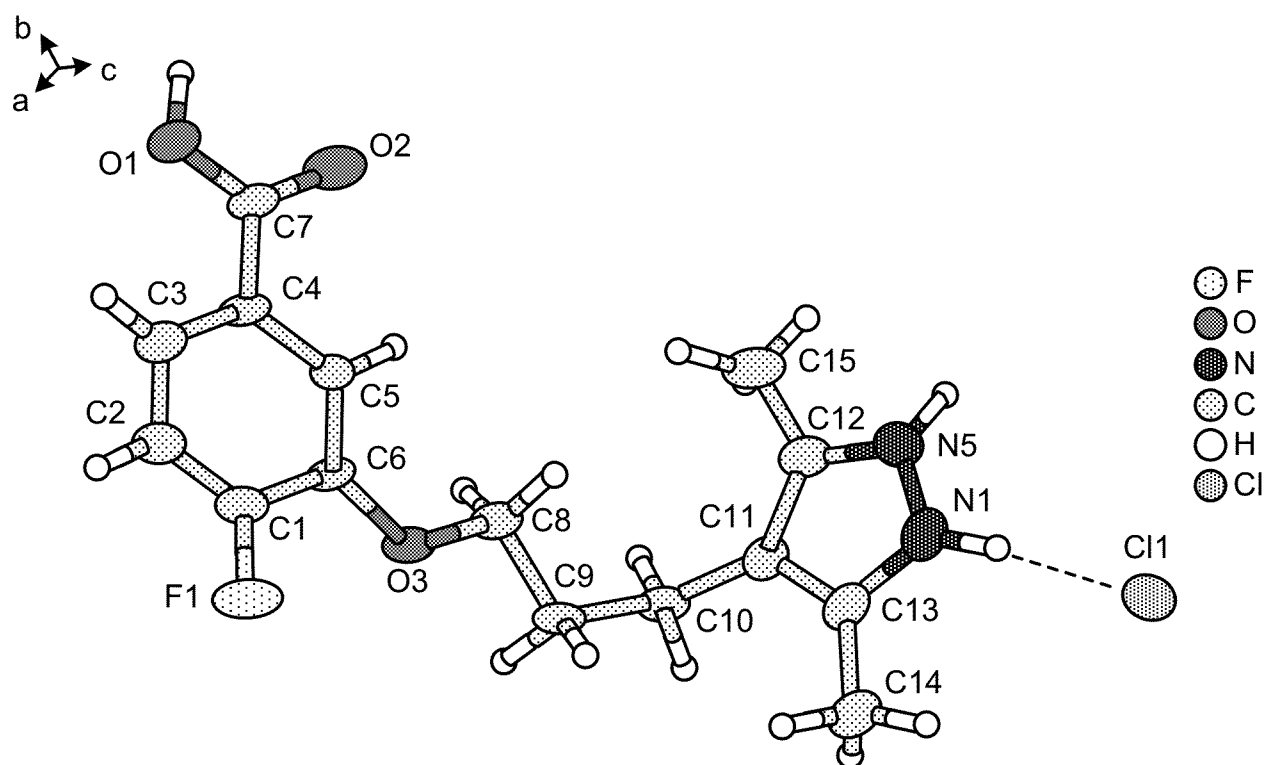
Фиг. 33



Фиг. 34



Фиг. 35



Фиг. 36

Изотермический график DVS

Дата: 16 Mar 2017

Время: 13-31

Файл: 810119-05-A – Thu 16 Mar 2017 13-31-27.xls

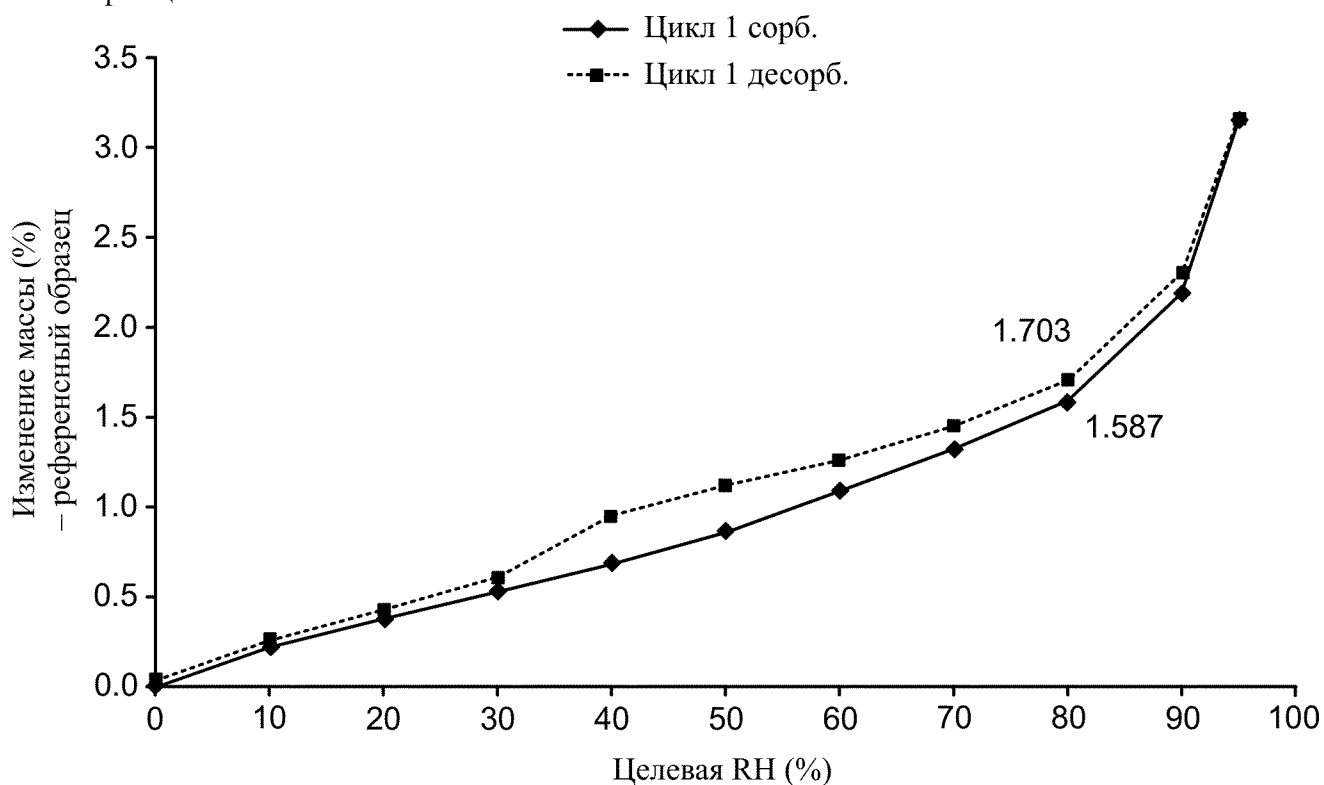
Образец: 810119-05-A

Температура: 25.0 °C

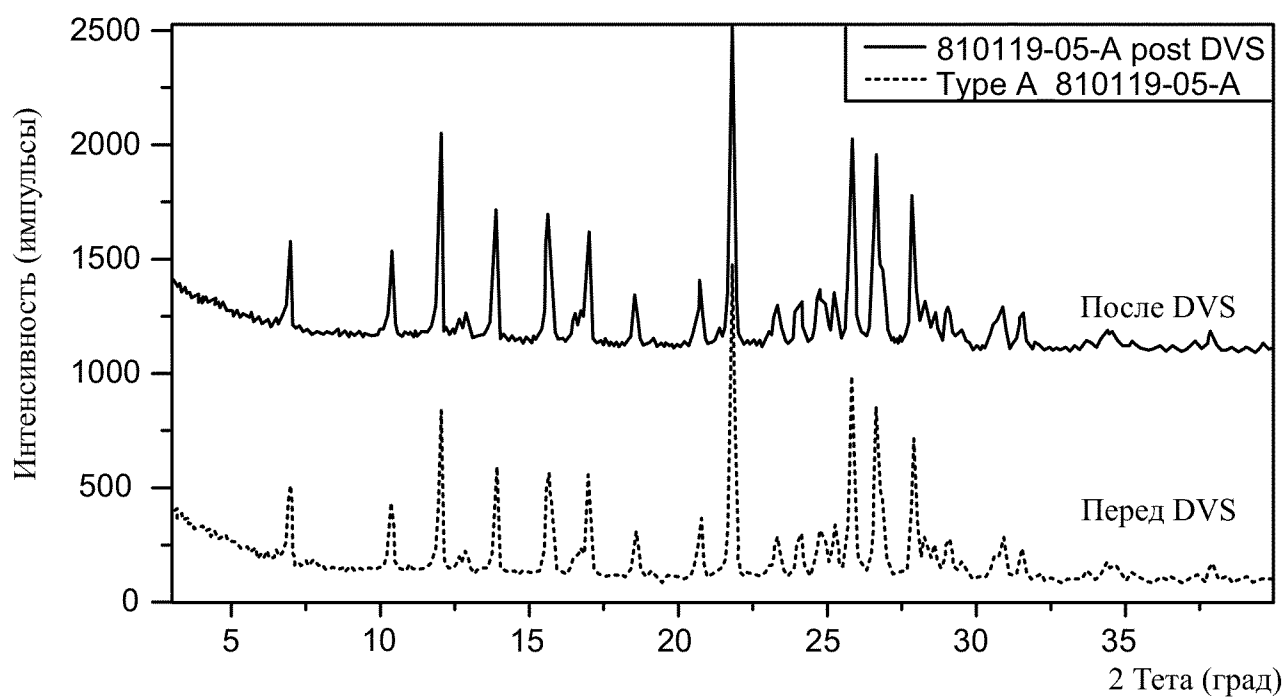
Meth: 0-95-0 CP3677 LONG

Метод: sao

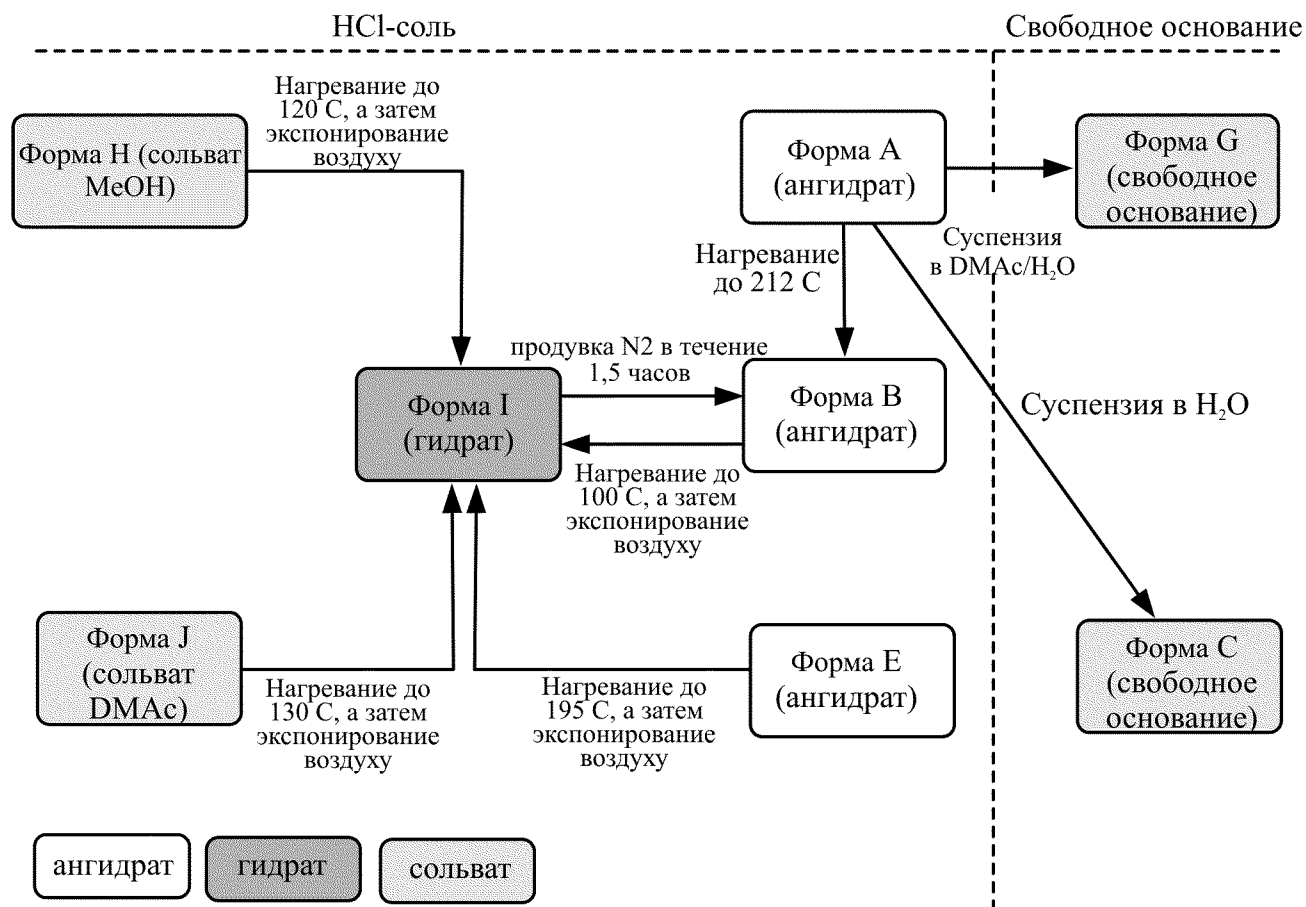
Mref: 26.8199



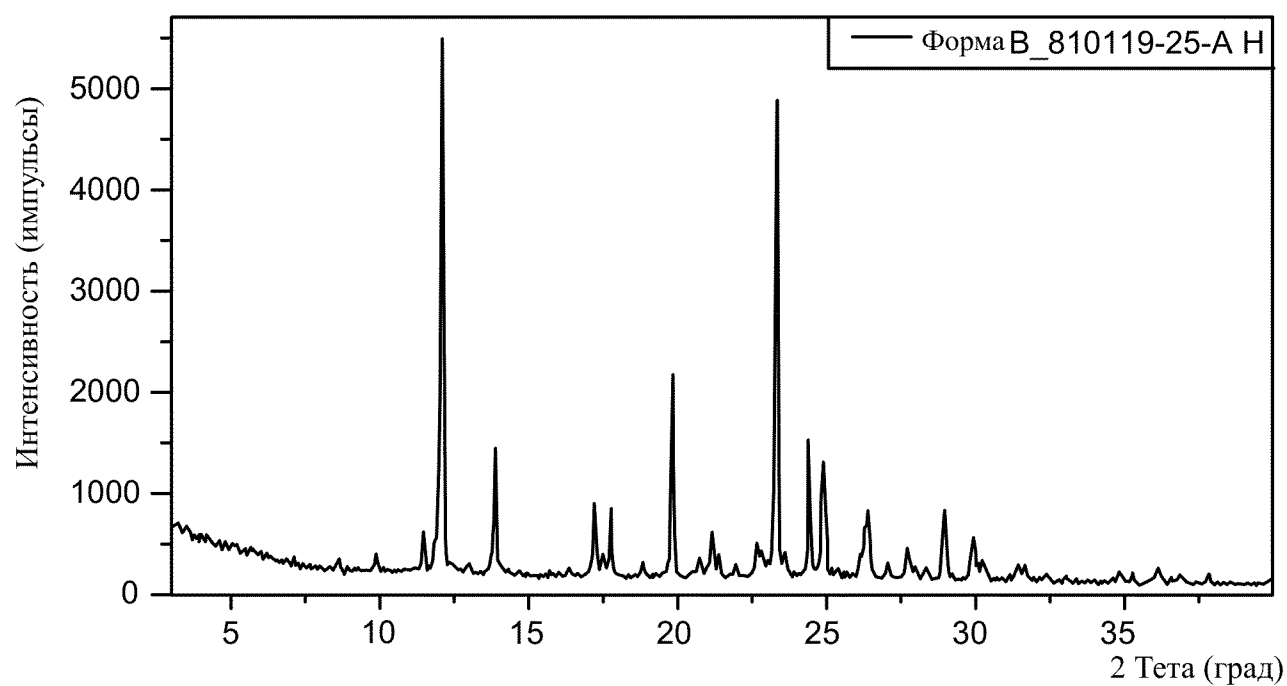
Фиг. 37



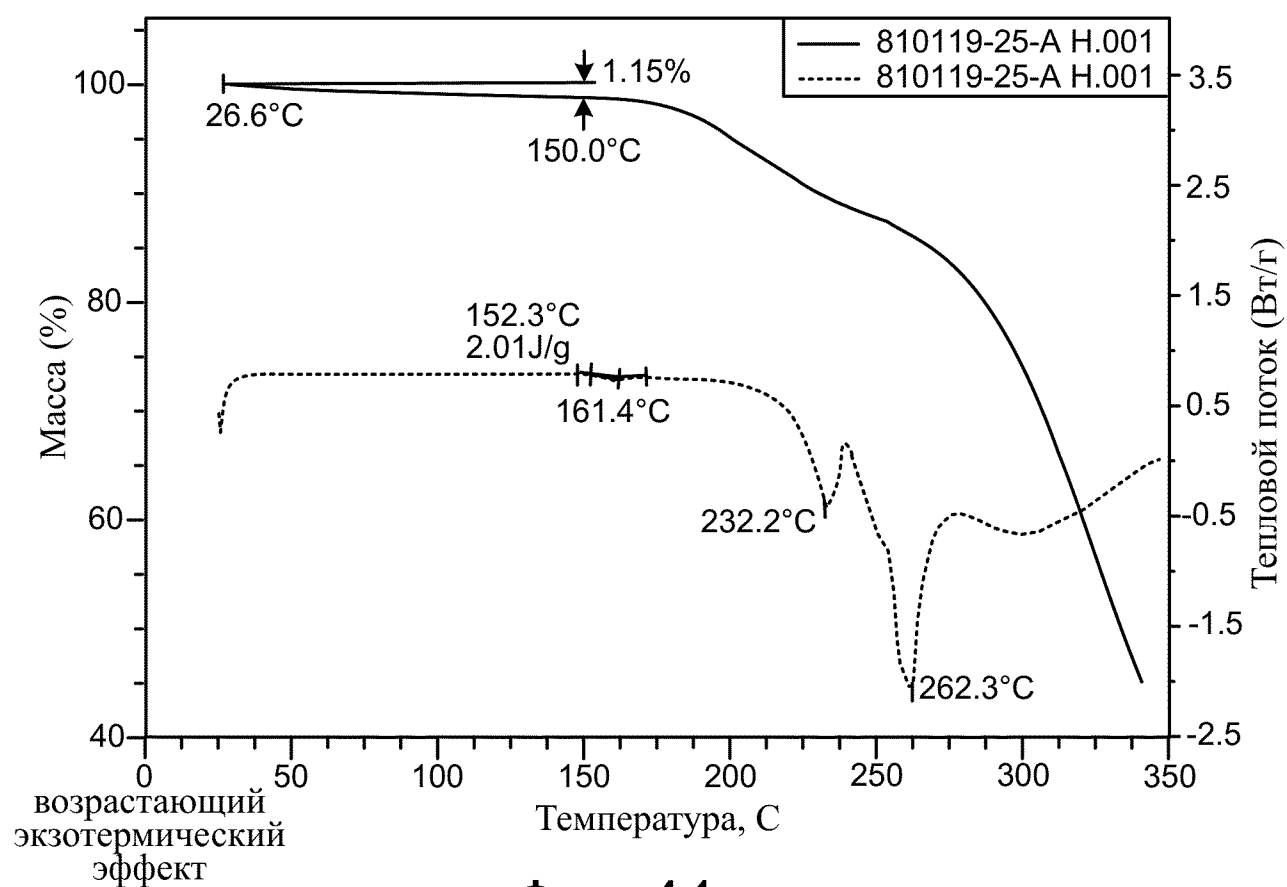
Фиг. 38



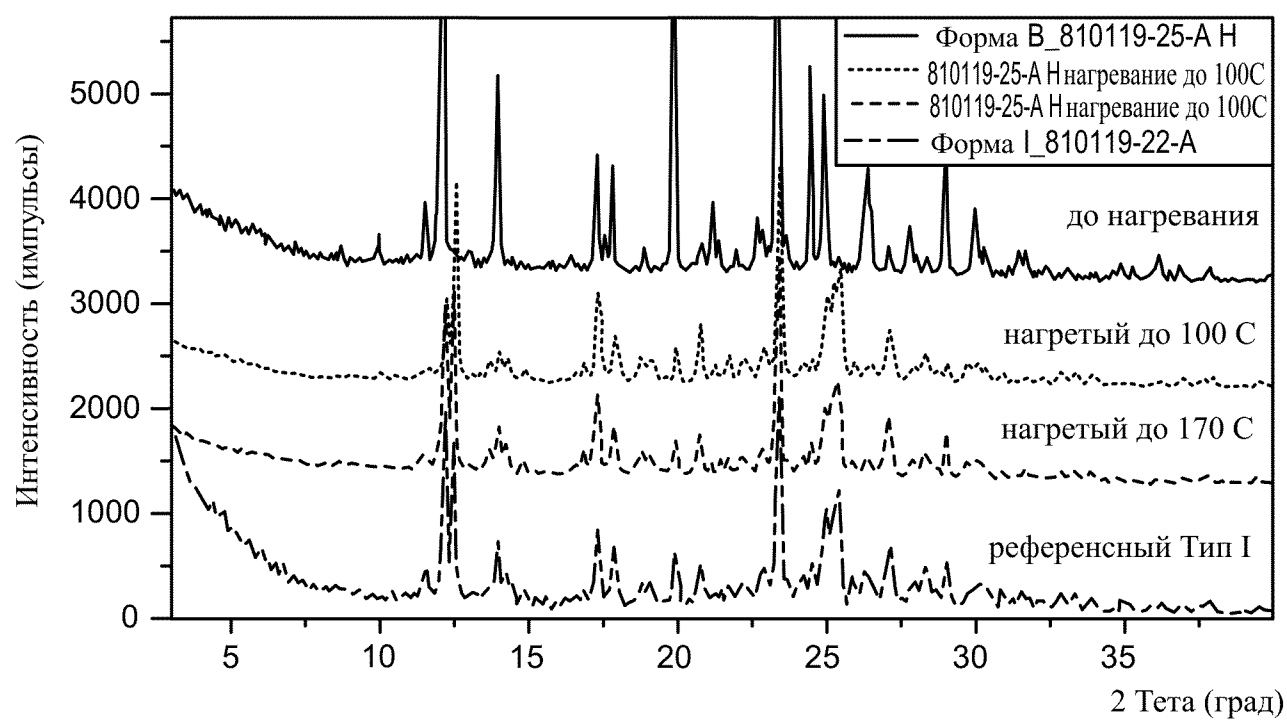
Фиг. 39



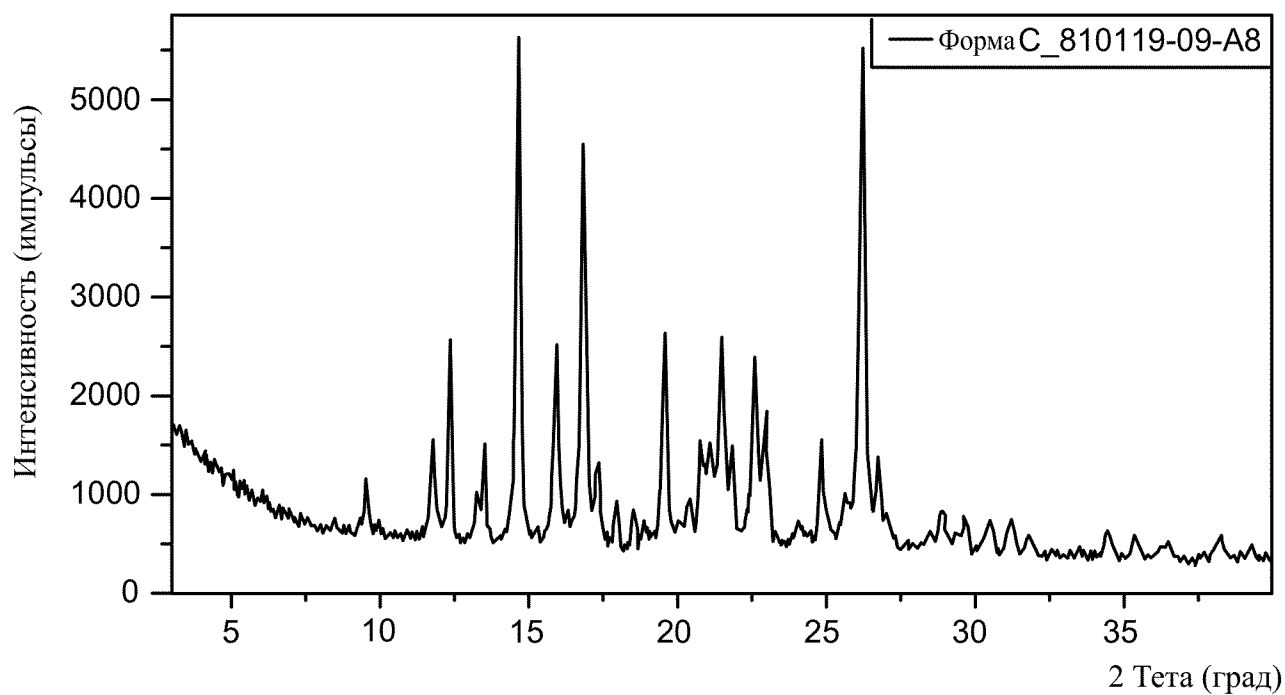
Фиг. 40



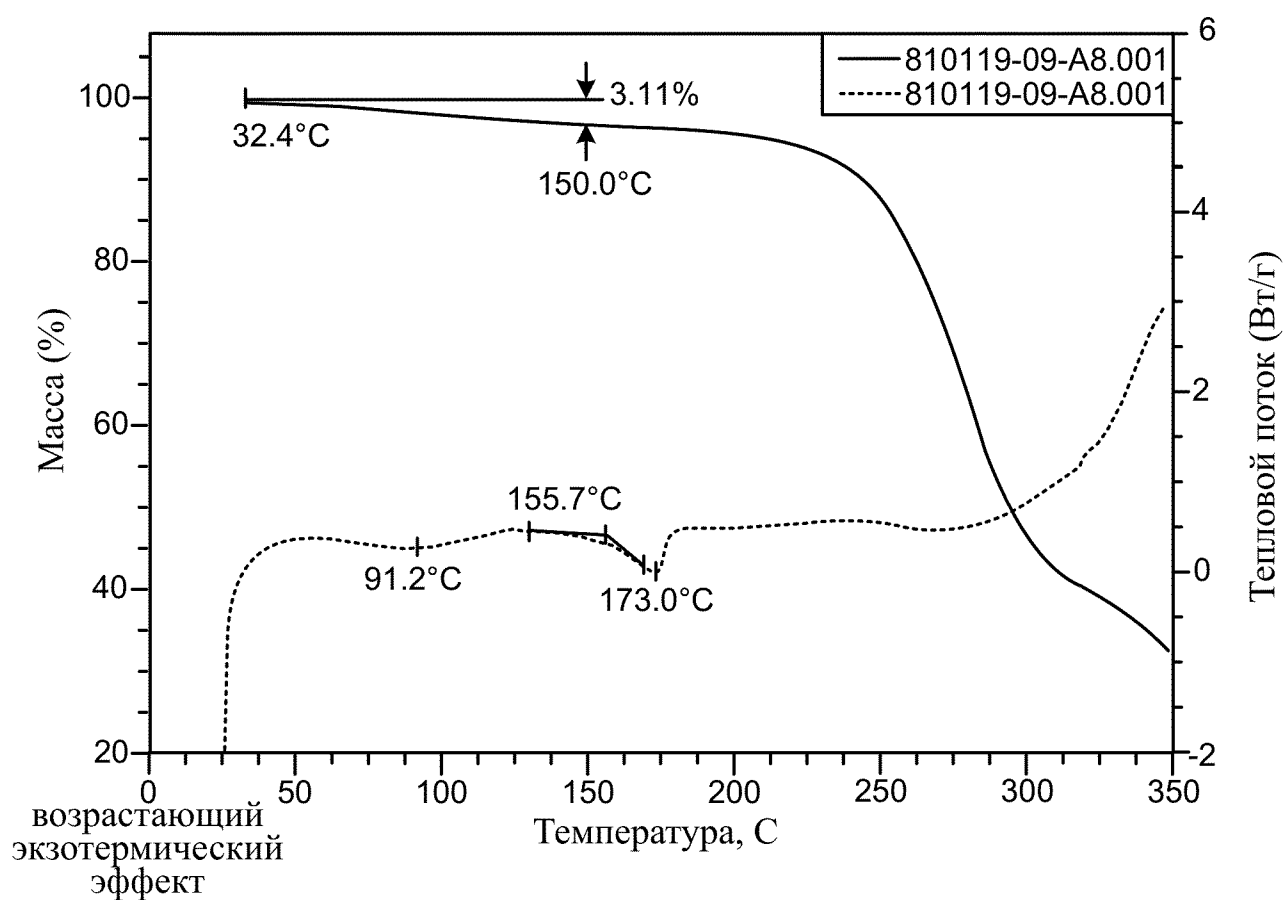
Фиг. 41



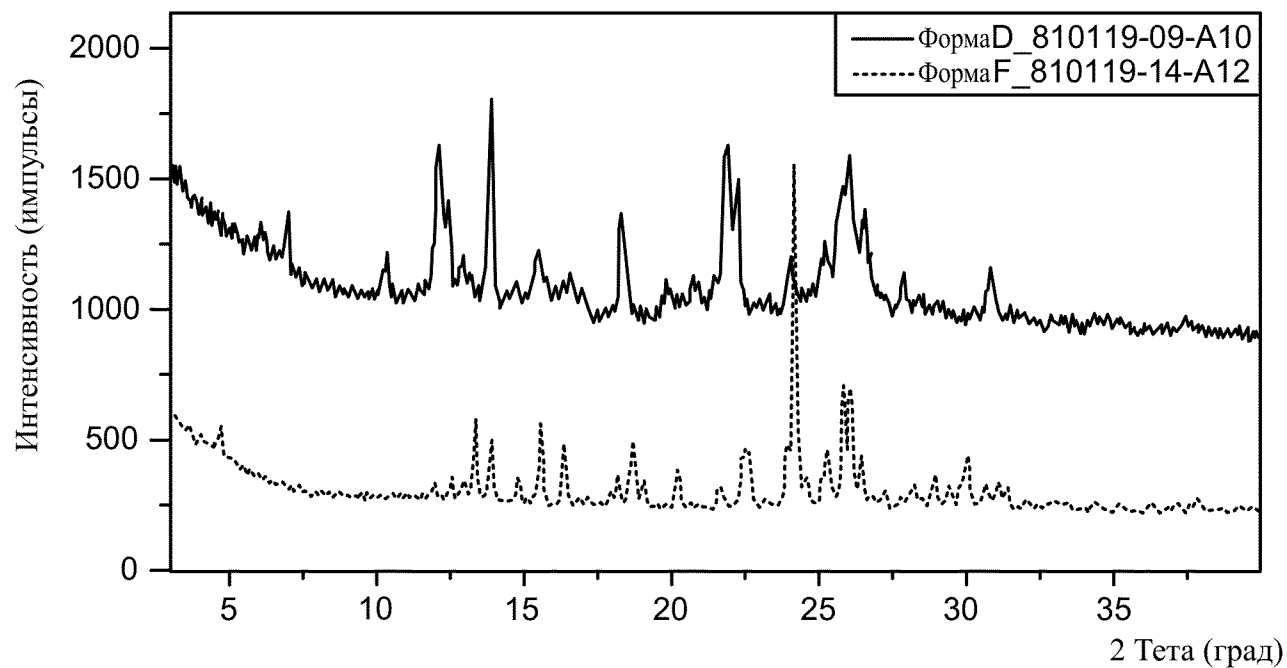
Фиг. 42



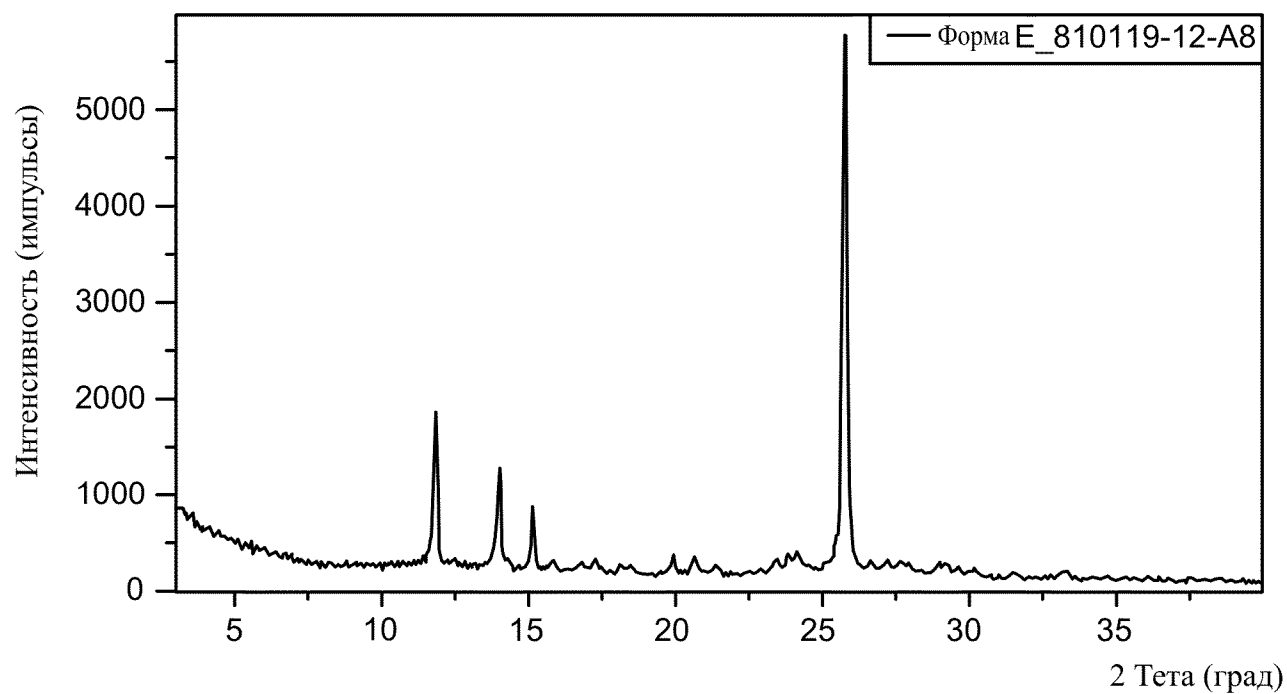
Фиг. 43



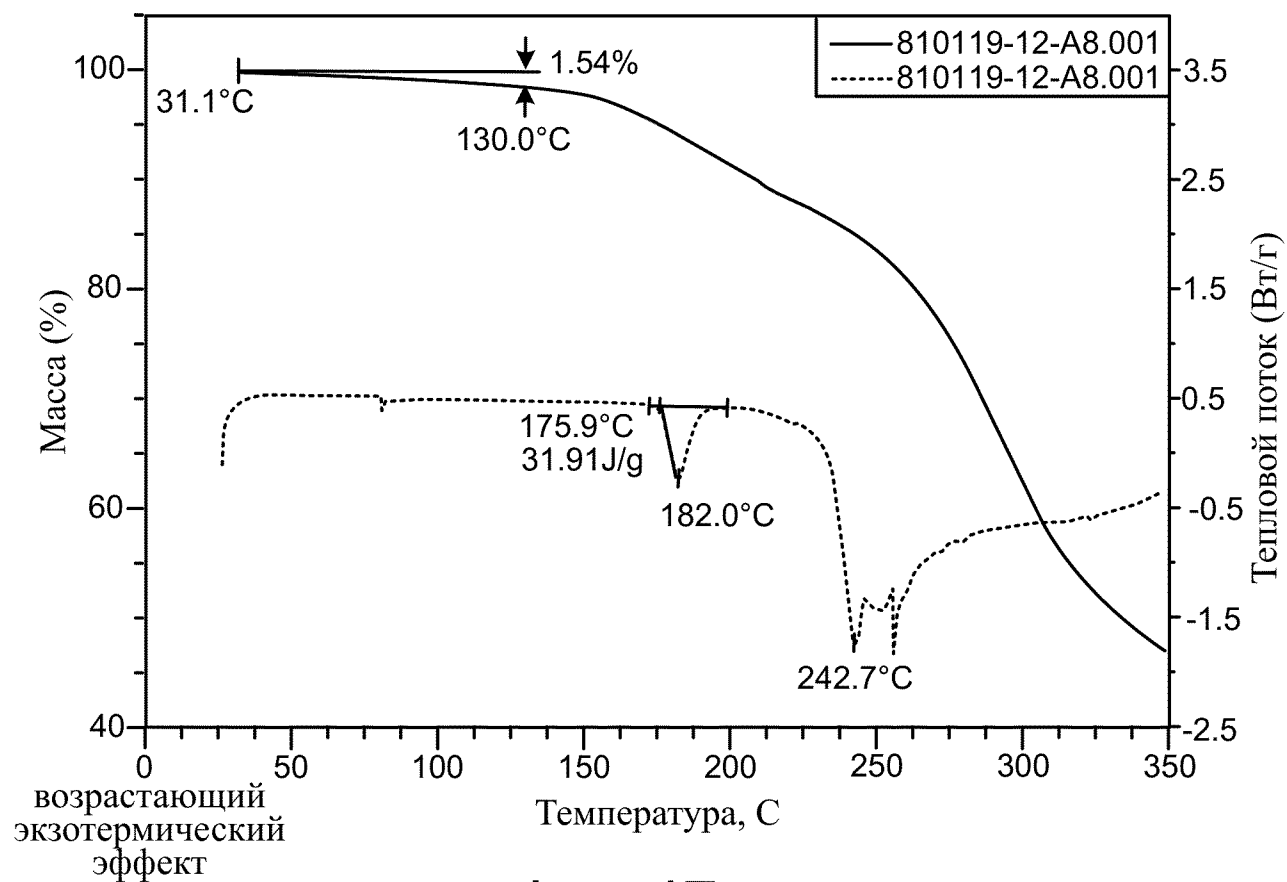
Фиг. 44



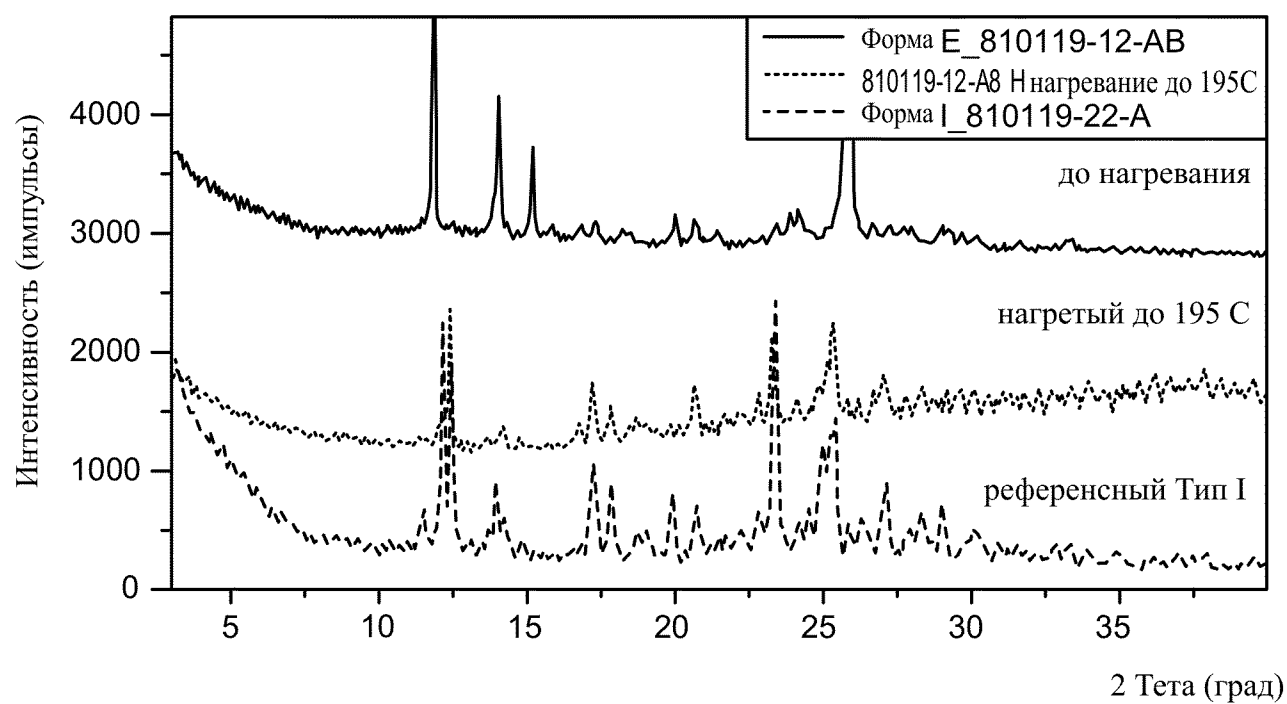
Фиг. 45



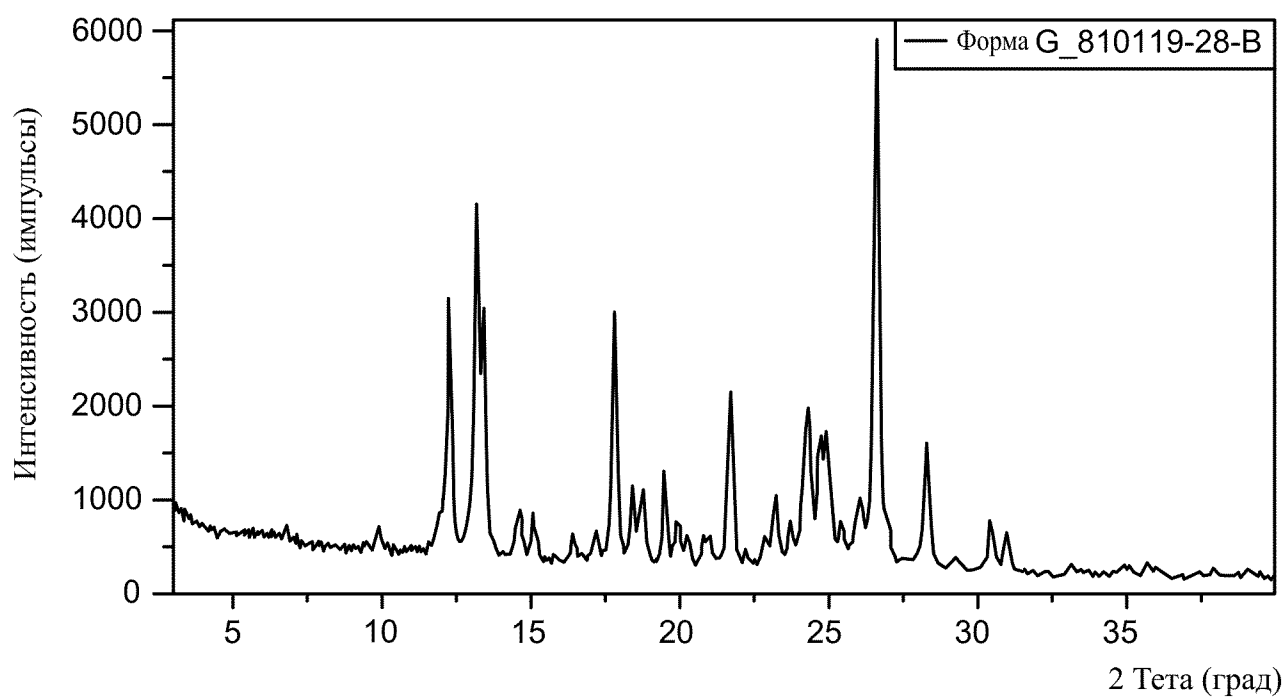
Фиг. 46



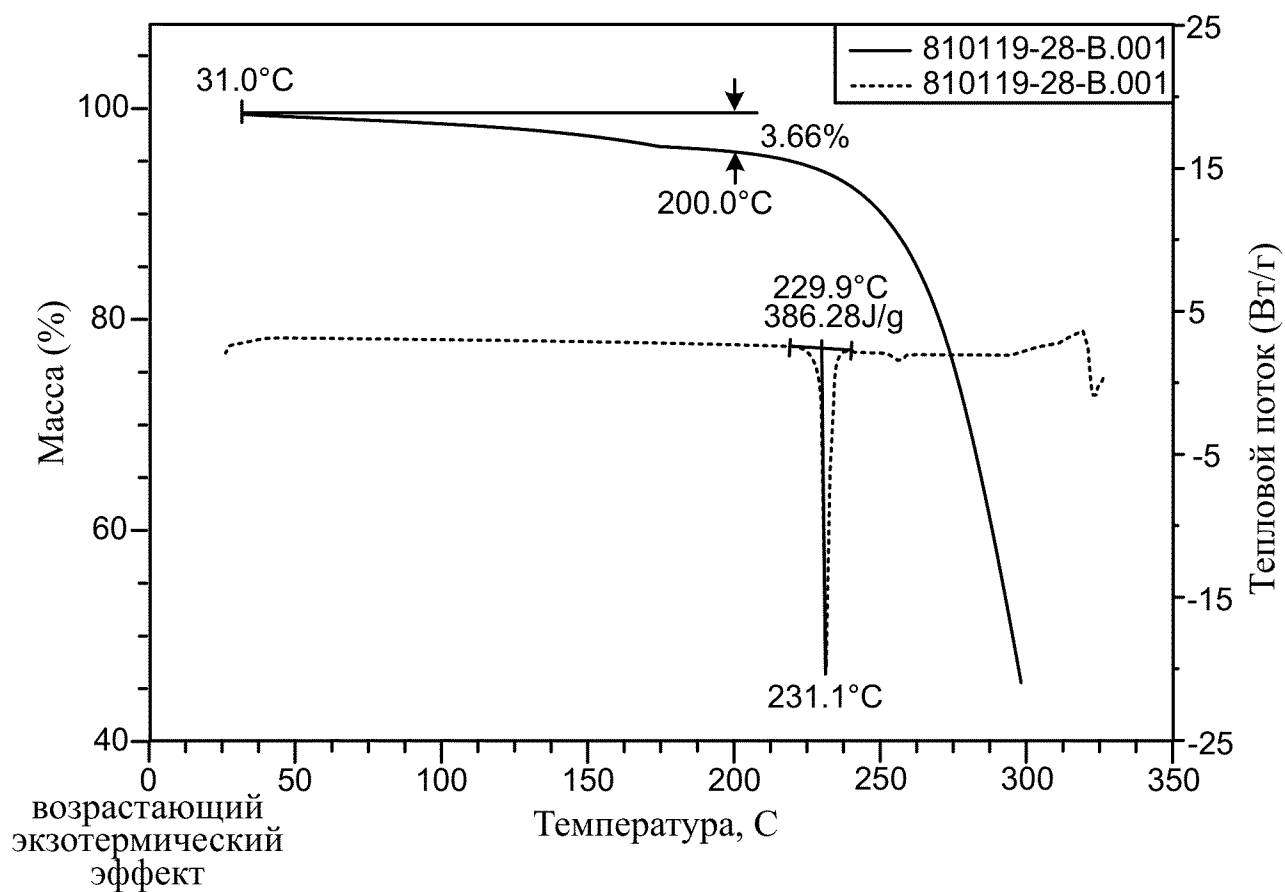
Фиг. 47



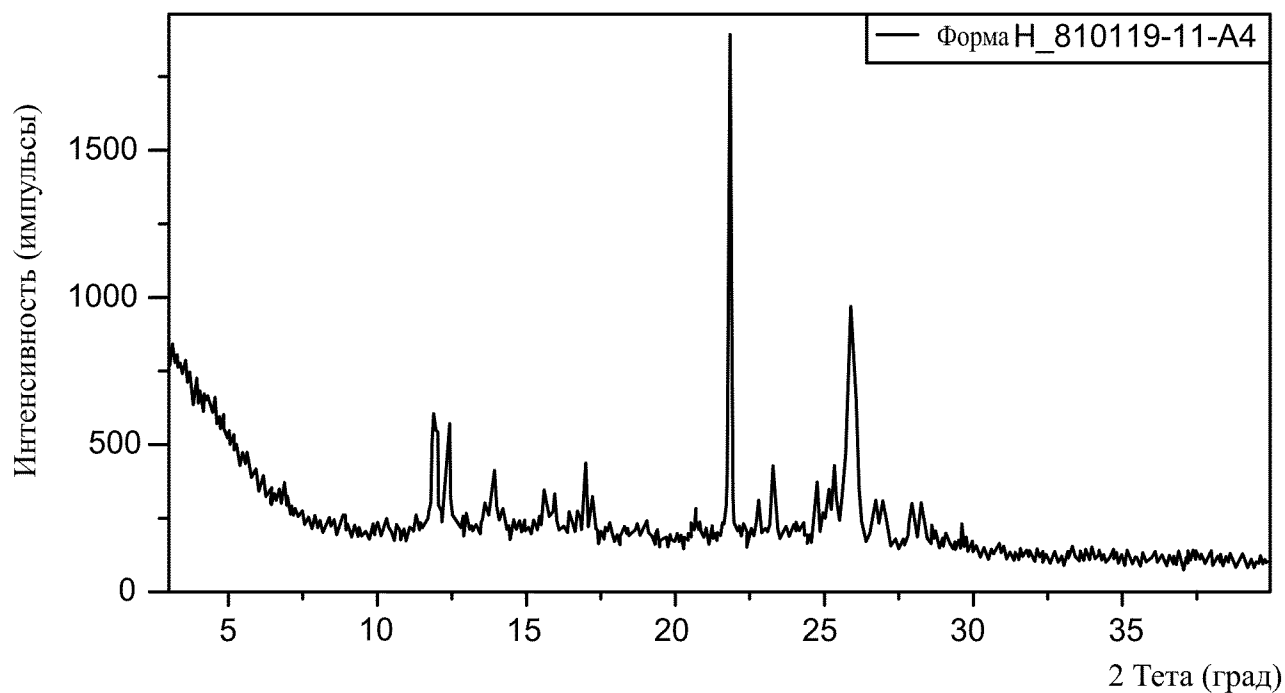
Фиг. 48



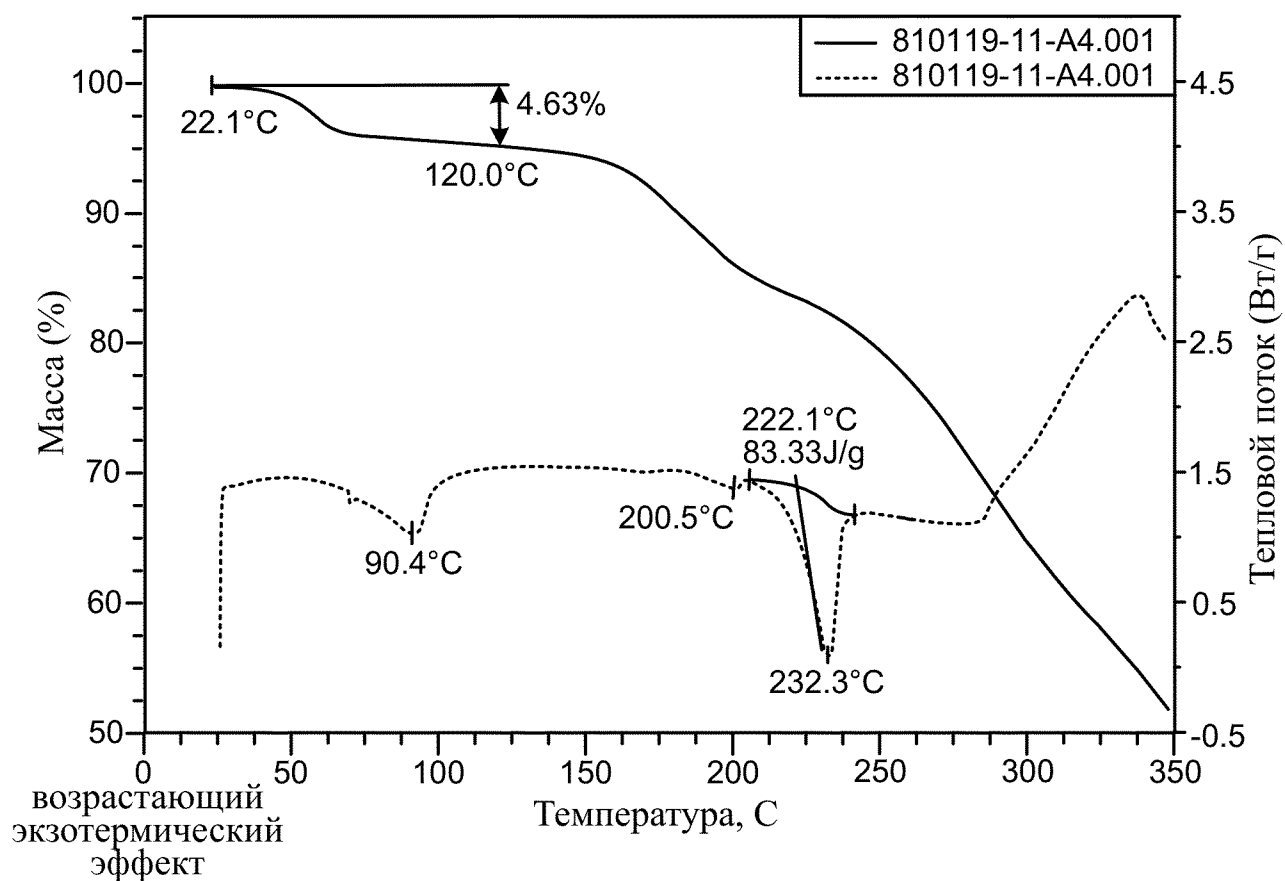
Фиг. 49



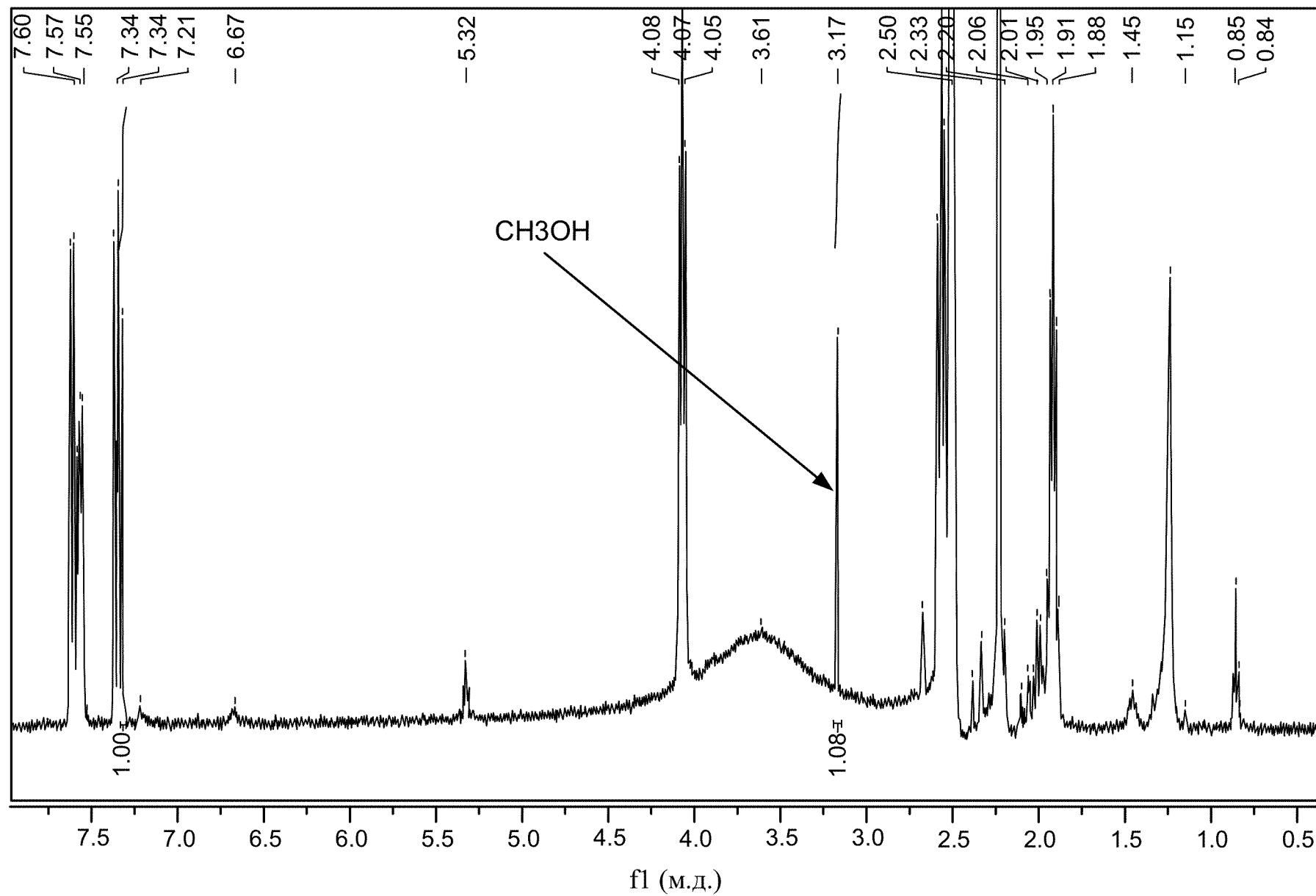
Фиг. 50



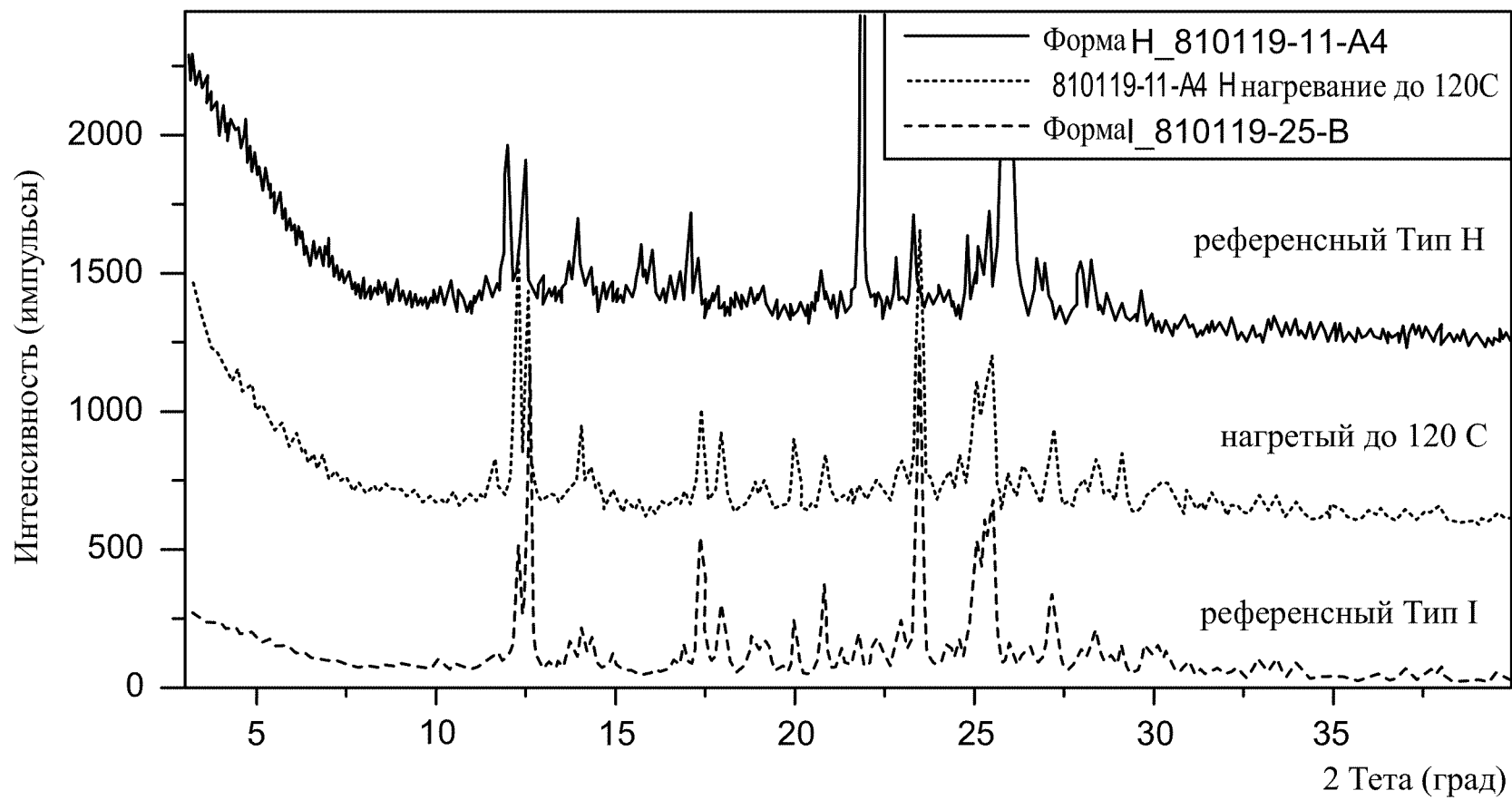
Фиг. 51



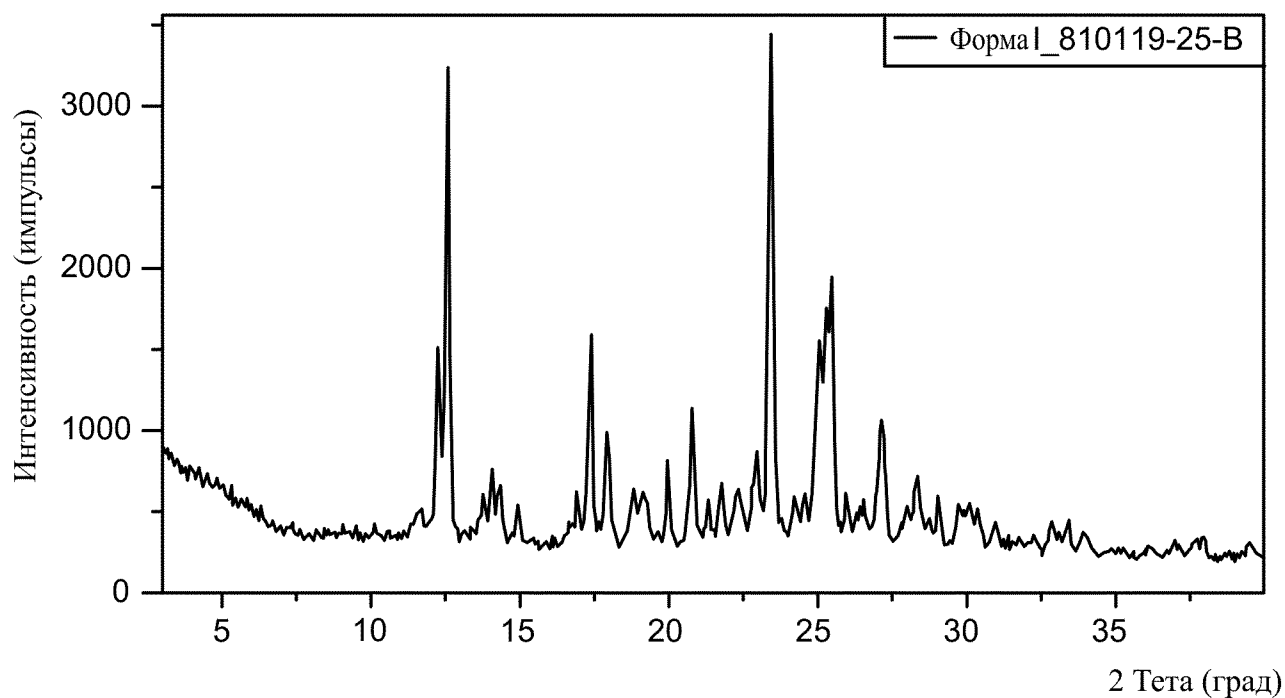
Фиг. 52



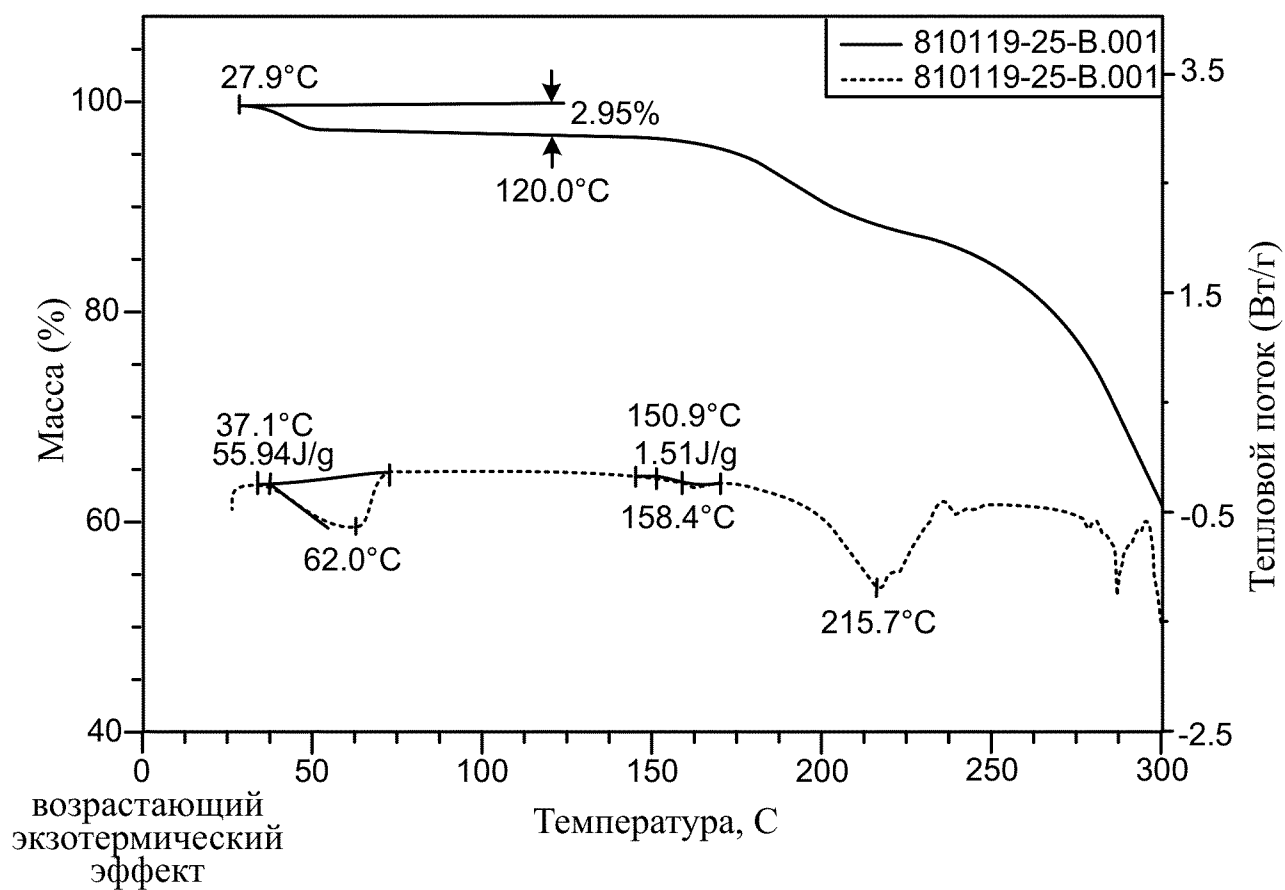
Фиг. 53



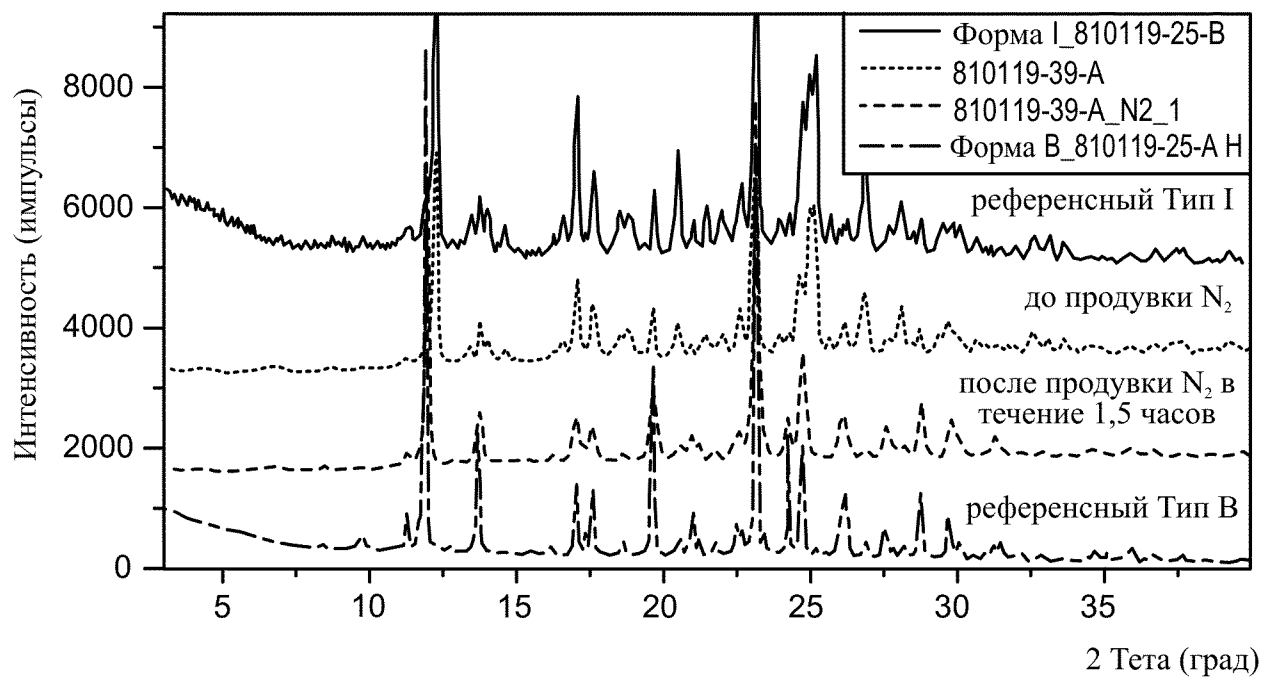
Фиг. 54



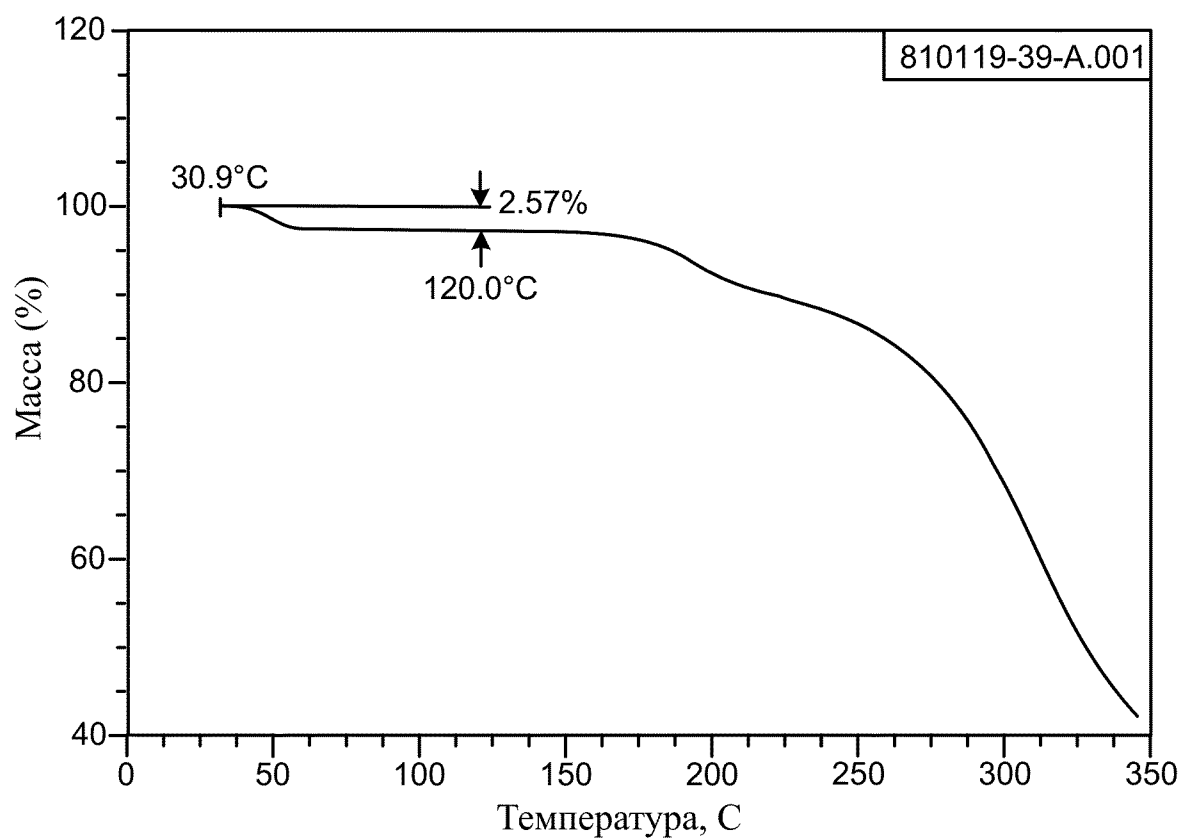
Фиг. 55



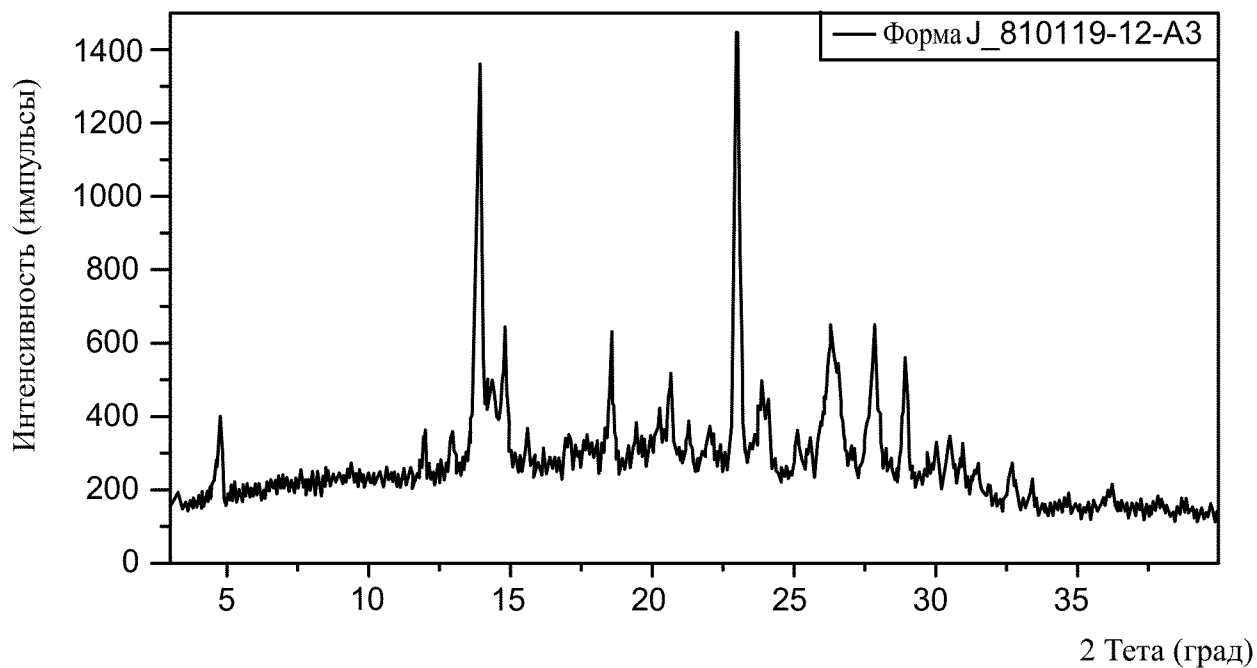
Фиг. 56



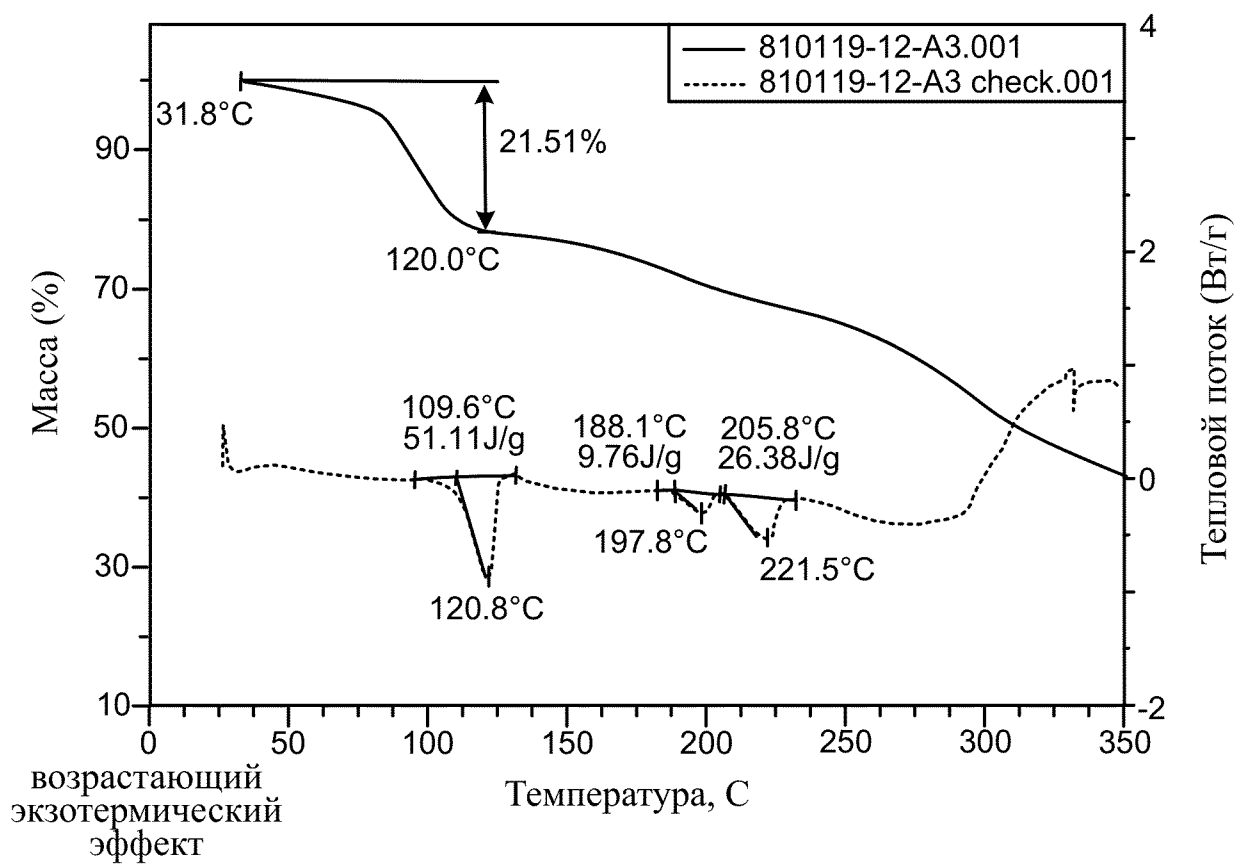
Фиг. 57



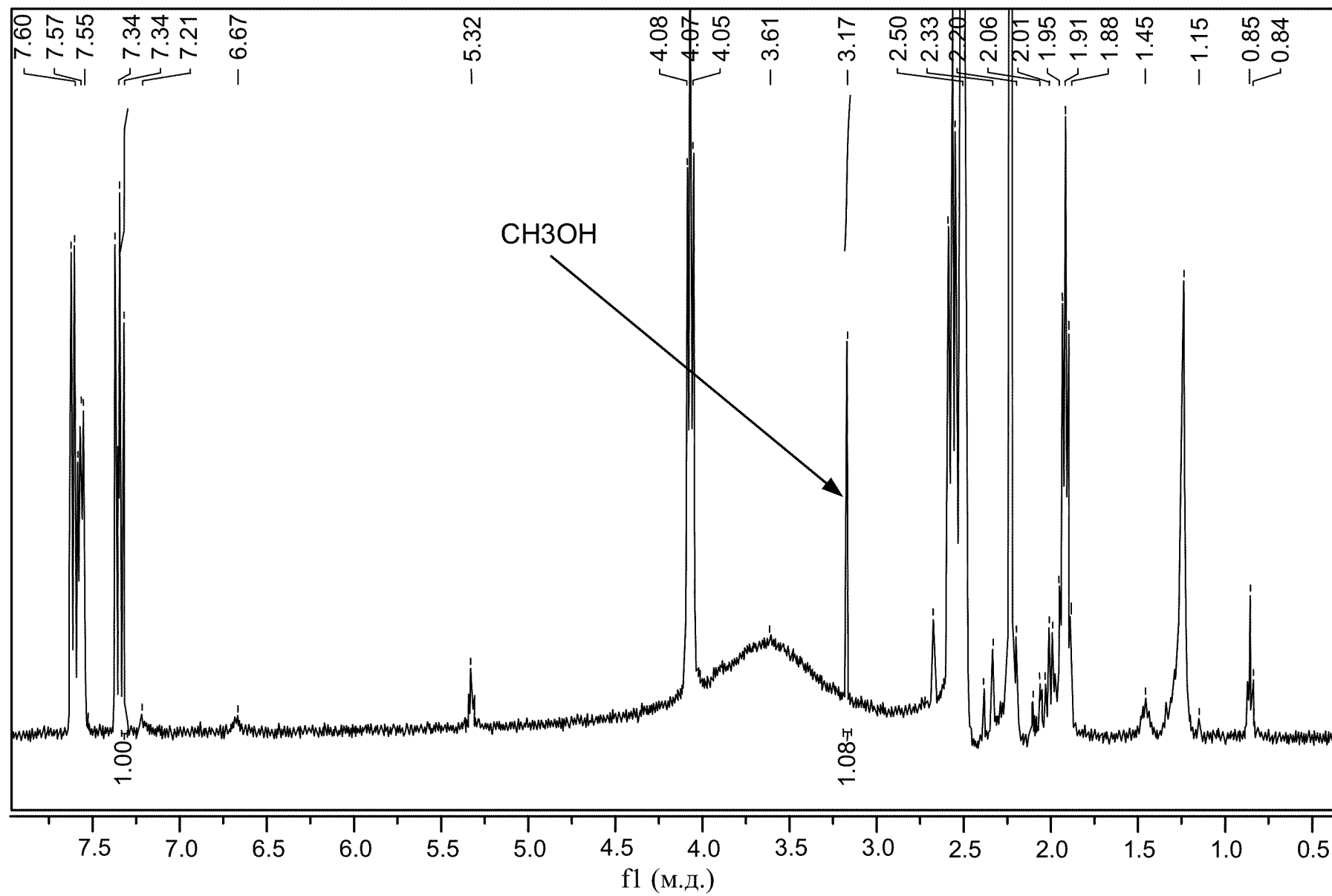
Фиг. 58



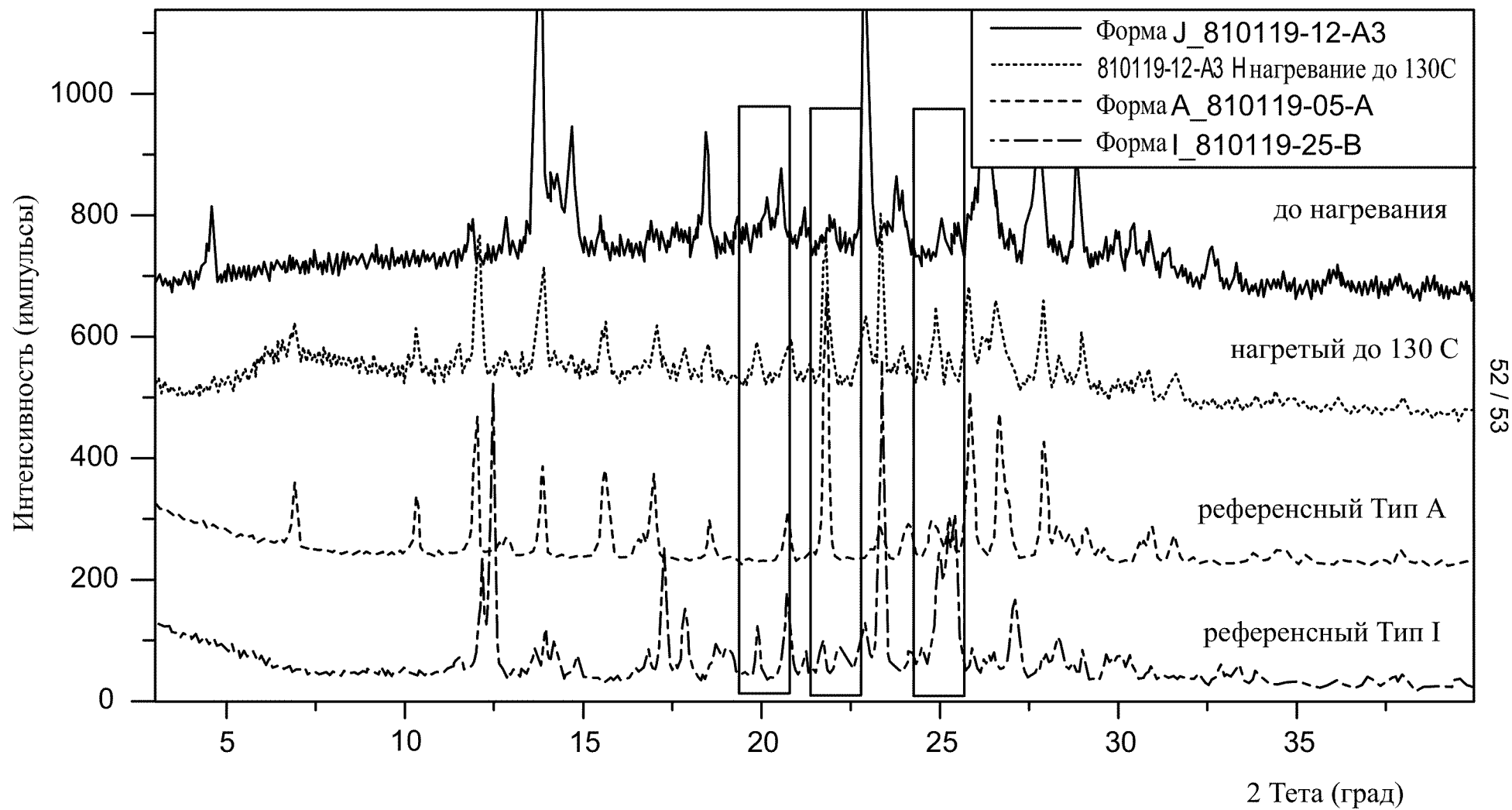
Фиг. 59



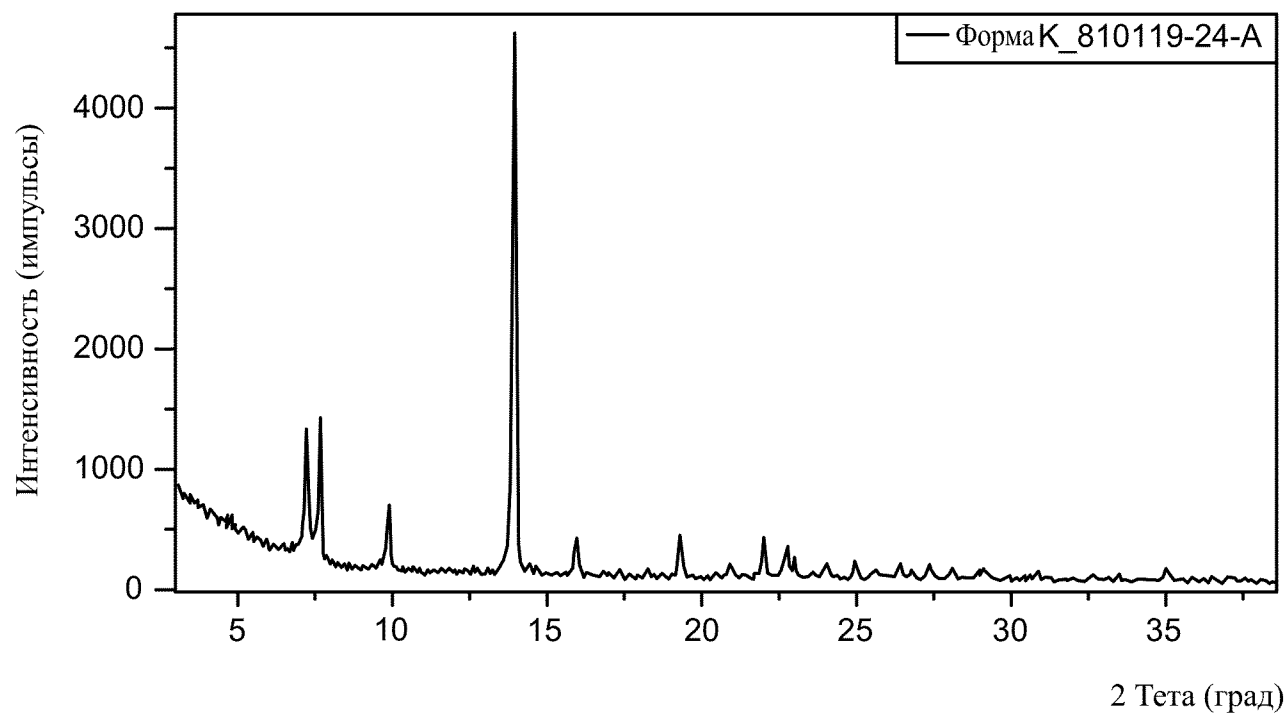
Фиг. 60



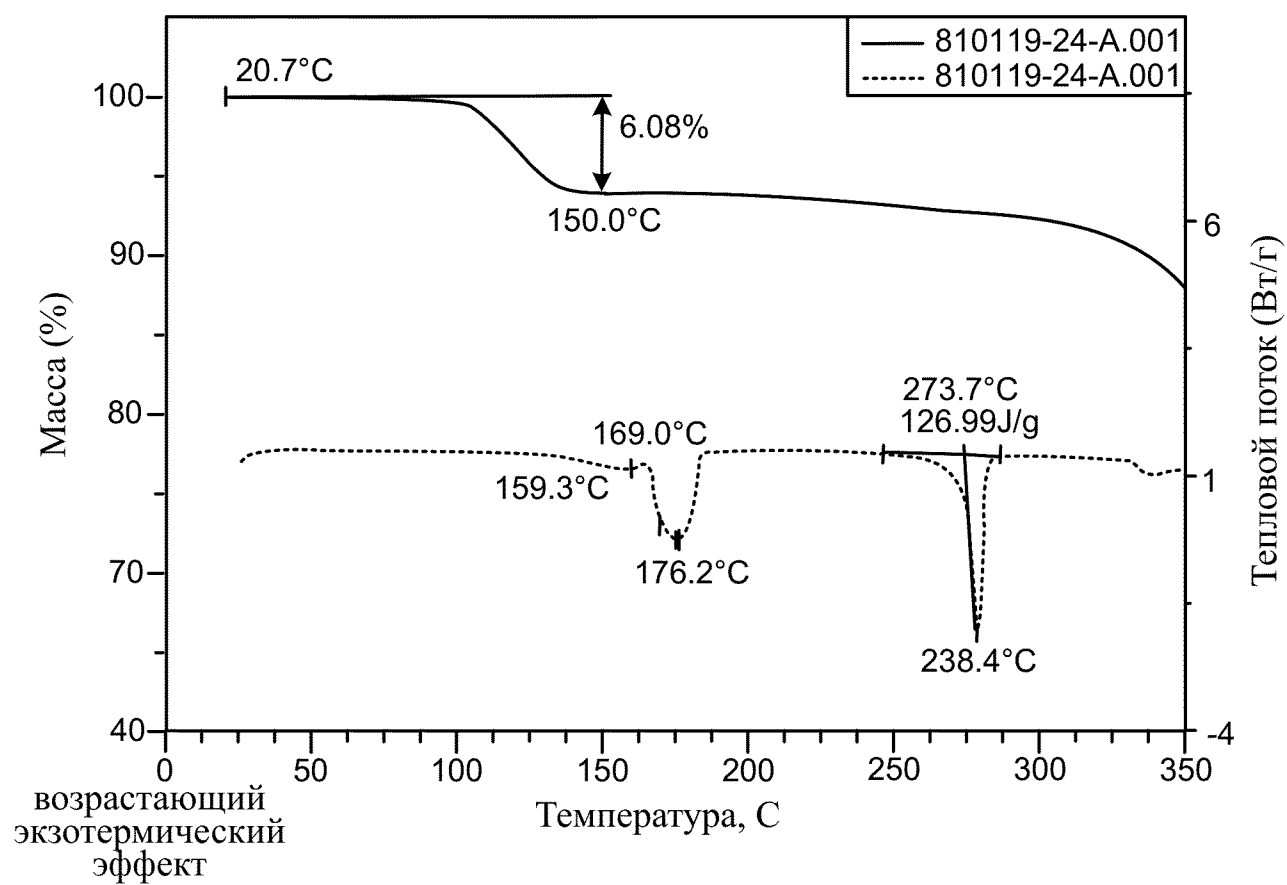
Фиг. 61



Фиг. 62



Фиг. 63



Фиг. 64

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 051418-503001WO	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US 18/00025	International filing date (<i>day/month/year</i>) 16 February 2018 (16.02.2018)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 17 February 2017 (17.02.2017)
Applicant EIDOS THERAPEUTICS, INC.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

☐ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed.
☐ a translation of the international application into _____ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ **Certain claims were found unsearchable** (see Box No. II).

3. ☒ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III).

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant.
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant.
☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. 1
☒ as suggested by the applicant.
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.
 b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 18/00025

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 15-40, 49-50, 56, 62, 68, 74, 80, 86, 92, 98
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See Supplemental Box

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-7

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 18/00025

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC(8) - A61K 31/415, A61P 13/12, A61P 17/06 (2018.01)
 CPC - A61K 31/415, C07D 231/14, C07D 401/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

See Search History Document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

See Search History Document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

See Search History Document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2014/0179751 A1 (The Board of Trustees of the Leland Stanford Junior University) 26 June 2014 (26.06.2014); para[0030], para[0163], para[0164]	1-7
A	WO 2016/025129 A1 (Alhamadsheh) 18 February 2016 (18.02.2016); entire document	1-7
A	Penchala et al. 'A biomimetic approach for enhancing the in vivo half-life of peptides', Nature Chemical Biology, 07 September 2015 (07.09.2015), Vol.11, pages793-798; entire document	1-7
A	Pubmed Compound Summary for CID 71464713, 'Unii-T12B44A1OE', U.S. National Library of Medicine, 06 June 2013 (06.06.2013), page1-16; p3 (https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/71464713)	1-7

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 March 2018

Date of mailing of the international search report

15 JUN 2018

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
 P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450
 Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer:

Lee W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300
 PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 18/00025

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

Group I: Claims 1-7 directed to a pharmaceutically acceptable salt represented by Formula I/Ib.

Group II: Claims 8-14 directed to a method for preparing a compound of Formula IX

Group III: Claims 41-48, 51-55, 57-61, 63-67, 69-73, 75-79, 81-85, 87-91, 93-97 directed to a crystalline Type A, B, E, I, H, J, K, C, or G of Formula IX characterized by an X-ray powder diffraction pattern

The inventions listed as Groups I-III do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features:

Group I requires a pharmaceutically acceptable salt represented by Formula I/Ib possessing HX or Y, not required by groups II-III

Groups II requires a method for preparing a compound of Formula IX, not required by groups I and III

Groups III requires a crystalline Type A, B, E, I, H, J, K, C, or G of Formula IX characterized by an X-ray powder diffraction pattern, not required by groups I-II

Common Technical Features:

Groups I-III share the technical feature of a compound of Formula IX. However, these shared technical features do not represent a contribution over prior art, because the shared technical feature is being anticipated by PubChem CID 71464713 (hereinafter 'CID'). CID discloses a compound of Formula IX (p3, "2D Structure").

As the shared technical features were known in the art at the time of the invention, they cannot be considered common technical features that would otherwise unify the groups. Therefore, Groups I-III lack unity under PCT Rule 13.

Note Re: Item 4:

Claims 15-40, 49-50, 56, 62, 68, 74, 80, 86, 92, 98 determined unsearchable because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).