

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202293038** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.03.07

(51) Int. Cl. *C07D 515/04* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.05.13

**(54) ПРОИЗВОДНЫЕ СПИРОСУЛЬФОАМИДА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ БЕЛКА
МИЕЛОИДНЫХ ЛЕЙКОЗНЫХ КЛЕТОК 1 (MCL-1)**

(31) 63/024,110

(32) 2020.05.13

(33) US

(86) PCT/US2021/032263

(87) WO 2021/231737 2021.11.18

(71) Заявитель:
ПРЕЛЮД ТЕРАПЬЮТИКС,
ИНКОРПОРЕЙТЕД (US)

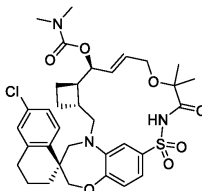
(72) Изобретатель:

Чжо Цзиньцун, Цао Ганьфэн, Комс
Эндрю Пол, Ли Цюнь, Чжан Хуапин
(US)

(74) Представитель:

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

(57) Изобретение относится к кристаллическим формам соединения формулы I



и их фармацевтически приемлемых солей. Также описаны фармацевтические композиции, содержащие соединения формулы I, а также способы их применения и получения.

A1

202293038

202293038

A1

ПРОИЗВОДНЫЕ СПИРО-СУЛЬФОАМИДА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ БЕЛКА МИЕЛОИДНЫХ ЛЕЙКОЗНЫХ КЛЕТОК 1 (MCL-1)

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[001] Настоящая заявка испрашивает преимущество приоритета по предварительной заявке на патент США № 63/024110, поданной 13 мая 2020 года, полностью включенной в настоящий документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[002] Настоящее изобретение относится к ингибиторам MCL-1 и способам их применения.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[003] Апоптоз (запрограммированная гибель клеток) представляет собой высококонсервативный клеточный процесс, который необходим для эмбрионального развития и нормального гомеостаза ткани (Ashkenazi A. *et al.*, Nat. Rev. Drug Discov. **2017**, *16*, 273-284). Гибель клеток апоптозного типа включает морфологические изменения, такие как конденсация ядра, фрагментация ДНК, а также биохимические явления, такие как активация каспаз, которые вызывают повреждение ключевых структурных компонентов клетки, что приводит к ее разрушению и смерти. Регулирование процесса апоптоза является сложным и включает активацию или подавление нескольких внутриклеточных сигнальных путей (Cory S. *et al.*, Nature Review Cancer **2002**, *2*, 647-656; Thomas L. W. *et al.*, FEBS Lett. **2010**, *584*, 2981–2989; Adams J. M. *et al.*, Oncogene **2007**, *26*, 1324–1337).

[004] Семейство белков Bcl-2, которое включает как проапоптотические, так и антиапоптотические элементы, играет ключевую роль в регуляции процесса апоптоза (Youle R. J. *et al.*, Nat. Rev. Mol. Cell Biol. **2008**, *9*, 47–59; Kelly G. L. *et al.*, Adv. Cancer Res. **2011**, *111*, 39–96). Bcl-2, Bcl-XL, Bcl-W, Mcl-1 и A1 представляют собой антиапоптотические белки, и они имеют общие области ВН. Напротив, члены проапоптотического семейства разделены на две группы. Многообластные проапоптотические белки, такие как Bax, Bak и Bok, традиционно считаются областями ВН1–3, тогда как предложены белки только с ВН3 для распределения гомологии только в области ВН3. Члены белков только с ВН3 включают Bad, Bim, Bid, Noxa, Puma, Bik/Blk, Bmf, Hrk/DP5, Beclin-1 и Mule (Xu G. *et al.*, Bioorg. Med. Chem. **2017**, *25*, 5548–5556; Hardwick J. M. *et al.*, Cell. **2009**, *138*, 404; Reed J. C., Cell Death Differ. **2018**, *25*, 3–6; Kang M. H. *et al.*, Clin Cancer Res **2009**, *15*, 1126-1132). Проапоптотические члены (такие как

ВАН и ВАК) при активации образуют гомоолигомер в наружной митохондриальной мембране, что приводит к образованию пор и ускользанию митохондриального содержимого, что является этапом активации апоптоза. Антиапоптотические члены семейства Bcl-2 (например, Bcl-2, Bel -XL и Mcl-1) блокируют активность ВАН и ВАК. В нормальных клетках этот процесс четко регулируется. Аномальные клетки могут нарушать регуляцию этого процесса, чтобы избежать гибели клеток. Одним из способов, которым раковые клетки могут этого достичь, является нарушение регуляции антиапоптотических членов семейства белков Bcl-2. Сверхэкспрессия или повышение уровня антиапоптотических белков семейства Bcl-2 усиливают выживание раковых клеток и вызывают резистентность к различным противораковым методам лечения.

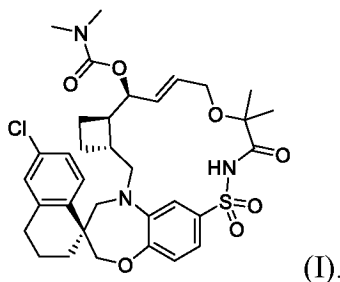
[005] Аберрантная экспрессия или функция белков, ответственных за апоптотическую передачу сигналов, вносит вклад в многочисленные патологии человека, включая аутоиммунные заболевания, нейродегенерацию (например, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера и ишемию), воспалительные заболевания, вирусные инфекции и рак (например, рак толстой кишки, рак молочной железы, мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, рак мочевого пузыря, рак яичников, рак простаты, хронический лимфолейкоз, лимфома, миелома, острый миелоидный лейкоз, рак поджелудочной железы и т. д.) (Hanahan D. *et al.*, Cell 2000, 100. 57-70). В настоящем документе предполагается нацеливание на ключевые регуляторы апоптоза для лечения рака (Kale J. *et al.*, Cell Death Differ. **2018**, 25, 65–80; Vogler M. *et al.*, Cell Death Differ. **2009**, 16, 360–367).

[006] При сверхэкспрессии одного или более из этих белков, способствующих выживаемости, раковые клетки могут уклоняться от естественных физиологических процессов и, таким образом, получить преимущество выживания. Белок миелоидных лейкозных клеток-1 (Mcl-1) представляет собой член семейства белков Bcl-2, способствующих выживаемости. Mcl-1 обладает отличительным признаком являться необходимым для эмбрионального развития, а также выживания всех гематопозитических линий и популяций предшественников. Mcl-1 представляет собой одну из наиболее распространенных генетических аберраций в раке человека и сильно экспрессируется во многих типах опухолей. Сверхэкспрессия Mcl-1 в раковых заболеваниях человека связана с высокой степенью опухоли и низкой выживаемостью (Beroukhi R. *et al.*, Nature **2010**, 463, 899-905). Сверхэкспрессия Mcl-1 предотвращает раковые клетки от запрограммированной гибели клеток (апоптоза), что позволяет клеткам выживать, несмотря на распространенное генетическое повреждение. Кроме того, его амплификация связана как с внутренней, так и с приобретенной устойчивостью к широкому спектру

противоопухолевых агентов, включая химиотерапевтические агенты, такие как агенты, связывающие микротрубки, паклитаксел и гемцитабин, а также агенты, индуцирующие апоптоз, такие как TRAIL, ингибитор Bcl-2, венетоклакс, двойной ингибитор Bcl-2/Bcl-XL и навитоклакс. Не только подходы к сайленсингу гена, которые специфически нацелены на Mcl-1, обходят этот фенотип резистентности, но некоторые типы раковых клеток часто подвергаются гибели клеток в ответ на сайленсинг Mcl-1, что указывает на зависимость от Mcl-1 для выживания. Следовательно, подходы, которые ингибируют функцию Mcl-1, представляют собой значительный интерес для терапии рака (Wertz I. E *et al.*, Nature **2011**, 471, 110–114; Zhang B. *et al.*, Blood **2002**, 99, 1885–1893).

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[007] Настоящее изобретение также относится к кристаллическим формам [(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-дiazатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]-пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N,N-диметилкарбамата, *m. e.*, соединению Формулы I,



[008] Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим такие формы, и также описаны способы применения таких форм.

[009] Настоящее изобретение также относится к фармацевтически приемлемым солям соединения Формулы I.

[0010] Настоящее изобретение также относится к холиновым, бензатиновым, имидазолиновым, пиперазиновым, пиперидиновым, (S)-(-)- α -метилбензиламиновым, этилендиаминовым, калиевым и 4-((2-аминоэтил)амино)-4-метилпентан-2-оновым солям Формулы I.

[0011] Также описаны кристаллические формы таких солей, а также фармацевтические композиции, содержащие такие соли, и способы применения таких солей.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0012] На Фигуре 1 изображен профиль РПД формы I Формулы I.

[0013] На Фигуре 2 изображена термограмма ДСК формы I Формулы I.

[0014] На Фигуре 3 изображен профиль ТГА формы I Формулы I.

- [0015] На Фигуре 4А и 4В изображен профиль ДСП формы I Формулы I.
- [0016] На Фигуре 5 изображен профиль РПД формы I Формулы I перед (сверху) и после (снизу) ДСП.
- [0017] На Фигуре 6 изображен профиль РПД формы II Формулы I.
- [0018] На Фигуре 7 изображена термограмма ДСК формы II Формулы I.
- [0019] На Фигуре 8 изображен профиль РПД холиновой соли Формулы I.
- [0020] На Фигуре 9 изображена термограмма ДСК холиновой соли Формулы I.
- [0021] На Фигуре 10 изображен профиль ТГА холиновой соли Формулы I.
- [0022] На Фигуре 11 изображен спектр ЯМР (600 МГц в CDCl_3) холиновой соли Формулы I.
- [0023] На Фигуре 12 изображен профиль РПД бензатиновой соли Формулы I.
- [0024] На Фигуре 13 изображена термограмма ДСК бензатиновой соли Формулы I.
- [0025] На Фигуре 14 изображен профиль ТГА бензатиновой соли Формулы I.
- [0026] На Фигуре 15 изображен спектр ЯМР (600 МГц в CDCl_3) бензатиновой соли Формулы I.
- [0027] На Фигуре 16 изображен профиль РПД имидазолиновой соли Формулы I.
- [0028] На Фигуре 17 изображена термограмма ДСК имидазолиновой соли Формулы I.
- [0029] На Фигуре 18 изображен профиль ТГА имидазольной соли Формулы I.
- [0030] На Фигуре 19 изображен спектр ЯМР (600 МГц в CDCl_3) имидазолиновой соли Формулы I.
- [0031] На Фигуре 20 изображен профиль РПД пиперазиновой соли Формулы I (Форма 1).
- [0032] На Фигуре 20А изображен профиль РПД пиперазиновой соли Формулы I (Форма 2).
- [0033] На Фигуре 20В изображен профиль РПД пиперазиновой соли Формулы I (Форма 3).
- [0034] На Фигуре 21 изображена термограмма ДСК пиперазиновой соли Формулы I (Форма 1).
- [0035] На Фигуре 21А изображена термограмма ДСК пиперазиновой соли Формулы I (Форма 2).
- [0036] На Фигуре 22 изображен профиль ТГА пиперазиновой соли Формулы I (Форма 1).
- [0037] На Фигуре 23 изображен спектр ЯМР (600 МГц в CDCl_3) пиперазиновой соли Формулы I (Форма 1).
- [0038] На Фигуре 24 изображен профиль РПД пиперидиновой соли Формулы I (Форма 1).

[0039] На Фигуре 24А изображен профиль РПД пиперидиновой соли Формулы I (Форма 2).

[0040] На Фигуре 25 изображена термограмма ДСК пиперидиновой соли Формулы I (Форма 1).

[0041] На Фигуре 26 изображен профиль ТГА пиперидиновой соли Формулы I (Форма 1).

[0042] На Фигуре 27 изображен спектр ЯМР (600 МГц в CDCl_3) пиперидиновой соли Формулы I (Форма 1).

[0043] На Фигуре 28 изображен профиль РПД калиевой соли Формулы I.

[0044] На Фигуре 29 изображена термограмма ДСК калиевой соли Формулы I.

[0045] На Фигуре 30 изображен профиль РПД (S)-(-)- α -метилбензиламиновой соли Формулы I.

[0046] На Фигуре 31 изображена термограмма ДСК (S)-(-)- α -метилбензиламиновой соли Формулы I.

[0047] На Фигуре 32 изображен профиль РПД этилендиаминовой соли Формулы I (Форма 1).

[0048] На Фигуре 32А изображен профиль РПД этилендиаминовой соли Формулы I (Форма 2).

[0049] На Фигуре 33 изображен спектр ЯМР этилендиаминовой соли Формулы I (Форма 1).

[0050] На Фигуре 34 изображен профиль РПД 4-((2-аминоэтил)амино)-4-метилпентан-2-оновой соли Формулы I.

[0051] На Фигуре 35 изображена термограмма ДСК 4-((2-аминоэтил)амино)-4-метилпентан-2-оновой соли Формулы I.

[0052] На Фигуре 36 изображен профиль ТГА 4-((2-аминоэтил)амино)-4-метилпентан-2-оновой соли Формулы I.

[0053] На Фигуре 37 изображен спектр ЯМР (600 МГц в CDCl_3) 4-((2-аминоэтил)амино)-4-метилпентан-2-оновой соли Формулы I.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЛЛЮСТРАТИВНЫХ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

[0054] Раскрытие сущности изобретения может быть более полным со ссылкой на следующее описание, включая следующие определения и примеры. Некоторые признаки представляемых композиций и способов, которые описаны в настоящем документе в контексте отдельных аспектов, также могут быть представлены в комбинации в одном аспекте. В альтернативном варианте различные признаки представляемых композиций и

способов, которые для краткости описаны в контексте одного аспекта, также могут быть представлены отдельно или в любой подкомбинации.

[0055] «Фармацевтически приемлемый» означает одобренное или утвержденное регулирующим органом федерального правительства или правительства штата или соответствующим органом в странах, кроме Соединенных Штатов, или которые перечислены в Фармакопее США или другой общепризнанной фармакопее для применения у животных, например, у людей.

[0056] «Фармацевтически приемлемая соль» относится к соли соединения по настоящему изобретению, которая является фармацевтически приемлемой и которая обладает требуемой фармакологической активностью исходного соединения. В частности, такие нетоксичные соли могут представлять собой соли присоединения неорганических или органических кислот и соли присоединения оснований. В частности, такие соли включают: (1) соли присоединения кислот, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т. п.; или образованная с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, пропионовая кислота, капроновая кислота, циклопентанпропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, молочная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, 3-(4-гидроксibenzoил)бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 1,2-этандисульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, 4-хлорбензолсульфоновая кислота, 2-нафталенсульфоновая кислота, 4-толуолсульфоновая кислота, камфорсульфоновая кислота, 4-метилбицикло[2.2.2]-окт-2-ен-1-карбоновая кислота, глюконовая кислота, 3-фенилпропионовая кислота, триметилуксусная кислота, трет-бутилуксусная кислота, лаурилсерная кислота, глюконовая кислота, глютаминовая кислота, гидроксинафтойная кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, муконовая кислота и т. п.; или (2) соли, образованные при замещении кислотного протона, присутствующего в исходном соединении, ионом металла, например ионом щелочного металла, ионом щелочноземельного металла или ионом алюминия; или согласуется с органическим основанием, таким как этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, N-метилглюкамин и т. п. Соли дополнительно включают только в качестве примера натрий, калий, кальций, магний, аммоний, тетраалкиламмоний и т. п.; и когда соединение содержит основную функциональность, соли нетоксичных органических или

неорганических кислот, таких как гидрохлорид, гидробромид, тартрат, мезилат, ацетат, малеат, оксалат и т. п.

[0057] Термин «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» относится к веществу, которое является нетоксичным, биологически переносимым и иным образом биологически допустимым для введения субъекту, такому как инертное вещество, добавляемое в фармацевтическую композицию или иным образом используемое в качестве несущей среды, носителя или разбавителя для облегчения введения агента и совместимое с ним. Примеры вспомогательных веществ включают карбонат кальция, фосфат кальция, различные сахара и типы крахмала, производные целлюлозы, желатин, растительные масла и полиэтиленгликоли.

[0058] Термин «сольват» относится к физической ассоциации соединения Формулы I с одной или более молекулами растворителя.

[0059] Термин «субъект» включает людей. Термины «человек», «пациент» и «субъект» используются в настоящем документе взаимозаменяемо.

[0060] Термин «оказание медицинской помощи» или «лечение» любого заболевания или расстройства в одном варианте осуществления относится к устранению заболевания или расстройства (т. е. к прекращению или уменьшению развития заболевания или по меньшей мере одного из его указанных клинических симптомов). В другом варианте осуществления «оказание медицинской помощи» или «лечение» относится к устранению по меньшей мере одного физического параметра, который может быть не замечен субъекту. В еще одном варианте осуществления «оказание медицинской помощи» или «лечение» относится к снижению интенсивности заболевания или расстройства с физической (например, стабилизация заметного симптома) или физиологической точки зрения (например, стабилизация физического параметра), либо и то и другое. В еще одном варианте осуществления «оказание медицинской помощи» или «лечение» относится к замедлению развития заболевания или расстройства.

[0061] «Соединения по настоящему изобретению» и эквивалентные выражения предназначены охватывать соединение Формулы I, а также фармацевтически приемлемые соли, где это позволяет контекст.

[0062] В контексте настоящего документа термин «изотопный вариант» относится к соединению, которое содержит пропорции изотопов в одном или более атомах, составляющих такое соединение, которые превышают их природное содержание. Например, «изотопный вариант» соединения может быть радиоактивно-меченным, т. е. содержать один или более радиоактивных изотопов или может быть помечен нерадиоактивными изотопами, такими как, например, дейтерий (^2H или D), углерод-13

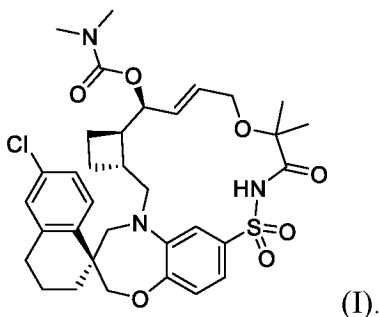
(^{13}C), азот-15 (^{15}N), или т. п. Следует понимать, что в соединении, где произведена такая изотопная замена, следующие атомы, если они присутствуют, могут варьироваться, так что, например, любой атом водорода может быть $^2\text{H/D}$, любой атом углерода может быть ^{13}C или любой атом азота может быть ^{15}N и что присутствие и размещение таких атомов могут определяться специалистами в данной области техники.

[0063] Также следует понимать, что соединения, имеющие одинаковую молекулярную формулу, но отличающиеся по природе или последовательности связывания их атомов или расположению их атомов в пространстве, называются «изомерами». Изомеры, которые отличаются расположением атомов в пространстве, называются «стереоизомерами», например, диастереомеры, энантиомеры и атропоизомеры.

Соединения по настоящему изобретению могут содержать один или более асимметричных центров; следовательно, такие соединения могут быть получены в виде отдельных (*R*)-или (*S*)-стереоизомеров в каждом асимметричном центре или их смесей. Если не указано иное, описание или название определенного соединения в описании и формуле изобретения подразумевает включение всех его стереоизомеров и смесей, рацемических или иных. Если структура имеет один хиральный центр, но для этого центра не указана стереохимия, то оба энантиомера, по отдельности или в виде смеси энантиомеров, включены в эту структуру. Если структура имеет более одного хирального центра, но для центров не указана стереохимия, то все энантиомеры и диастереомеры, по отдельности или в виде смеси, включены в эту структуру. Способы определения стереохимии и выделения стереоизомеров хорошо известны в данной области техники.

[0064] См., например, заявку на патент США № 16/679105.

[0065] В некоторых аспектах изобретение относится к кристаллическим формам соединения Формулы I:



[0066] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к кристаллической форме I соединения Формулы I (форма I Формулы I). В некоторых вариантах осуществления форма I Формулы I по существу не содержит любой другой твердой формы Формулы I.

[0067] В некоторых вариантах осуществления форма I Формулы I демонстрирует по существу такой же профиль РПД, как изображенный на Фигуре 1. Профиль РПД формы I Формулы I, изображенный на Фигуре 1, содержит углы отражения (градусы 2-тета $\pm$ 0,2 градуса 2-тета), межплоскостные расстояния (значения d) и относительные интенсивности, как приведено в Таблице 1:

Таблица 1. Данные РПД для кристаллической формы I Формулы I, изображенные на Фиг. 1

Угол (градусы 2-тета $\pm$ 0,2 градуса 2-тета)	Значение d (Å)	Относительная интенсивность
3,98	22,1822	17,8
9,44	9,3609	47,2
11,22	7,8795	100
11,86	7,4558	18,7
13,94	6,3477	42,5
15,3	5,7863	9
17,06	5,193	52,6
17,72	5,0012	57,3
18,96	4,6768	20,2
19,9	4,4579	29,8
20,82	4,2629	45,8
21,86	4,0624	36,3
22,68	3,9174	17,9
23,62	3,7636	25,7
25	3,5588	32,6
26,44	3,3682	12,8
27,76	3,211	38,8
29,178	3,058	10,1
30,538	2,9249	10
33,057	2,7075	6,5
34,239	2,6167	12,8
34,94	2,5658	12,6
39,82	2,2619	10,1
41,559	2,1712	9,5

[0068] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения форма I Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим пик при одном из углов, приведенных в Таблице 1. В других аспектах форма I Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим более одного пика при одном из углов, приведенных выше в Таблице 1. В других аспектах форма I Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим два пика, выбранных из углов, приведенных выше в Таблице 1. В других аспектах форма I Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим три пика, выбранных из углов, приведенных выше в Таблице 1. В других аспектах форма I Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим четыре пика, выбранных из углов, приведенных выше в

Таблице 1. В других аспектах форма I Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим пять пиков, выбранных из углов, приведенных выше в Таблице 1. В других аспектах форма I Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим шесть пиков, выбранных из углов, приведенных выше в Таблице 1. В других аспектах форма I Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим семь пиков, выбранных из углов, приведенных выше в Таблице 1. В других аспектах форма I Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим восемь пиков, выбранных из углов, приведенных выше в Таблице 1. В других аспектах форма I Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим девять пиков, выбранных из углов, приведенных выше в Таблице 1. В других аспектах форма I Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим десять пиков, выбранных из углов, приведенных выше в Таблице 1. В других аспектах форма I Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим более десяти пиков, выбранных из углов, приведенных выше в Таблице 1.

[0069] В некоторых вариантах осуществления форма I Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 11,2, 13,9, 17,1, 17,7 и 20,8 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В других вариантах осуществления форма I Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 9,4, 11,2, 13,9, 17,1 и 17,7 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В других вариантах осуществления форма I Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 17,1, 17,7, 20,8 и 21,9 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В других вариантах осуществления форма I Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 13,9, 17,1, 17,7, 20,8 и 21,9 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В других вариантах осуществления форма I Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 11,2, 13,9, 17,1, 17,7, 20,8, 21,9 и 25,0 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В других вариантах осуществления форма I Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 9,4, 11,2, 13,9, 17,1, 17,7, 20,8, 21,9, 25,0 и 27,8 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета.

[0070] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения форма I Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим пики при двух или более из 9,4, 11,2, 13,9, 17,1, 17,7, 20,8, 21,9, 25,0 и 27,8 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета.

[0071] В некоторых вариантах осуществления форма I Формулы I может быть охарактеризована по существу такой же термограммой ДСК, как изображенная на Фигуре 2. Как изображено на Фигуре 2, форма I Формулы I дает эндотермический пик при 81,29 °C с температурой начала пика 66,26 °C и энтальпией плавления 36,11 Дж/г при нагревании со скоростью 10 °C/мин. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения форма I Формулы I характеризуется термограммой ДСК, содержащей

эндотермический пик при около 81 °С. В других вариантах осуществления настоящего изобретения форма I Формулы I характеризуется энтальпией плавления по ДСК около 36 Дж/г.

[0072] В некоторых вариантах осуществления форма I Формулы I может характеризоваться профилем ТГА при нагревании со скоростью 20 °С/мин по существу таким же, как изображенный на Фигуре 3. Как изображено на Фигуре 3, форма I Формулы I потеряла около 76 % своей массы при нагревании до около 430 °С.

[0073] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения форма I Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим пики при одном или более из 9,4, 11,2, 13,9, 17,1, 17,7, 20,8, 21,9, 25,0 и 27,8 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета, и термограммой ДСК, содержащей эндотермический пик при около 81 °С при нагревании со скоростью 10 °С/мин.

[0074] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к кристаллической форме II соединения Формулы I (форма II Формулы I). В некоторых вариантах осуществления форма II Формулы I по существу не содержит какой-либо другой твердой формы Формулы I.

[0075] В некоторых вариантах осуществления форма II Формулы I демонстрирует по существу такой же профиль РПД, как изображенный на Фигуре 6. Профиль РПД формы II Формулы I, изображенный на Фигуре 6, содержит углы отражения (градусы 2-тета $\pm$ 0,2 градуса 2-тета), межплоскостные расстояния (значения d) и относительные интенсивности, как приведено в Таблице 2:

Таблица 2. Данные РПД для кристаллической формы II Формулы I, изображенные на Фиг. 6

Угол (градусы 2-тета $\pm$ 0,2 градуса 2-тета)	Значение d (Å)	Относительная интенсивность
9,2	9,6046	19,7
9,941	8,8905	6,7
12,644	6,9953	6,3
13,139	6,7325	4,9
15,26	5,8012	2
17,42	5,0865	31
18,081	4,9021	6,1
19,301	4,5949	5,9
19,781	4,4845	11,4
20,4	4,3497	3,9
21,739	4,0847	66,7
23,359	3,805	0,9

Угол (градусы 2-тета ± 0,2 градуса 2- тета)	Значение d (Å)	Относительная интенсивность
25,14	3,5394	2,4
25,921	3,4345	5,9
27,22	3,2734	2,5
28,56	3,1228	15,2
29,439	3,0315	1,6
30,479	2,9304	100
32,18	2,7793	1
32,8	2,7282	1
33,878	2,6438	1,1
34,92	2,5672	18,6
39,439	2,2829	2
41,5	2,1741	0,7
44	2,0563	4,1

[0076] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения форма II Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим пик при одном из углов, приведенных в Таблице 2. В других аспектах форма II Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим более одного пика при одном из углов, приведенных в Таблице 2 выше. В других аспектах форма II Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим два пика, выбранных из углов, приведенных в Таблице 2 выше. В других аспектах форма II Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим три пика, выбранных из углов, приведенных в Таблице 2 выше. В других аспектах форма II Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим четыре пика, выбранных из углов, приведенных в Таблице 2 выше. В других аспектах форма II Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим пять пиков, выбранных из углов, приведенных в Таблице 2 выше. В других аспектах форма II Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим шесть пиков, выбранных из углов, приведенных в Таблице 2 выше. В других аспектах форма II Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим семь пиков, выбранных из углов, приведенных в Таблице 2 выше. В других аспектах форма II Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим восемь пиков, выбранных из углов, приведенных в Таблице 2 выше. В других аспектах форма II Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим девять пиков, выбранных из углов, приведенных в Таблице 2 выше. В других аспектах форма II Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим десять пиков, выбранных из углов, приведенных в Таблице 2 выше. В других аспектах форма II Формулы I характеризуется

профилем РПД, содержащим более десяти пиков, выбранных из углов, приведенных в Таблице 2 выше.

[0077] В некоторых вариантах осуществления форма II Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 9,2, 21,7 и 30,5 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета. В других вариантах осуществления форма II Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 9,2, 12,6, 17,4 и 30,5 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета. В других вариантах осуществления форма II Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 17,4, 18,1, 19,3, 19,8 и 21,7 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета. В других вариантах осуществления форма II Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 17,4, 18,1, 19,3, 19,8 и 30,5 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета. В других вариантах осуществления форма II Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 12,6, 17,4, 18,1, 19,3, 19,8, 21,7, 28,6 и 30,5 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета. В других вариантах осуществления форма II Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 9,2, 12,6, 17,4, 18,1, 19,3, 19,8, 21,7, 28,6, 30,5 и 34,9 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета.

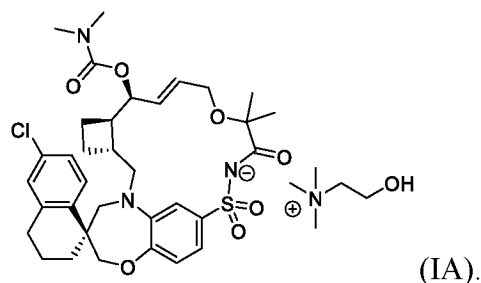
[0078] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения форма II Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим пики при двух или более из 9,2, 12,6, 17,4, 18,1, 19,3, 19,8, 21,7, 28,6, 30,5 и 34,9 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета.

[0079] В некоторых вариантах осуществления форма II Формулы I может быть охарактеризована по существу такой же термограммой ДСК, как изображенная на Фигуре 7. Как изображено на Фигуре 7, форма II Формулы I дает эндотермический пик при 68,06 °C с температурой начала пика 64,20 °C и энтальпией плавления 22,71 Дж/г, с последующим эндотермическим пиком при 91,90 °C с температурой начала пика 85,85 °C и энтальпией плавления 114,7 Дж/г при нагревании со скоростью 10 °C/мин. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения форма II Формулы I характеризуется термограммой ДСК, содержащей эндотермический пик при около 68 °C. В других вариантах осуществления настоящего изобретения форма II Формулы I характеризуется энтальпией плавления по ДСК около 23 Дж/г. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения форма II Формулы I характеризуется термограммой ДСК, содержащей эндотермический пик при около 92 °C. В других вариантах осуществления настоящего изобретения форма II Формулы I характеризуется энтальпией плавления по ДСК около 115 Дж/г.

[0080] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения форма II Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим пики при одном или более из 9,2, 12,6, 17,4, 18,1, 19,3, 19,8, 21,7, 28,6, 30,5 и 34,9 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета, и

термограммой ДСК, содержащей эндотермический пик при около 68 °С при нагревании со скоростью 10 °С/мин.

[0081] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к холиновой соли соединения Формулы I, имеющей Формулу IA:



[0082] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к кристаллической форме холиновой соли соединения Формулы I.

[0083] В некоторых вариантах осуществления холиновая соль Формулы I по существу не содержит какой-либо другой соли или твердой формы Формулы I.

[0084] В некоторых вариантах осуществления холиновая соль Формулы I демонстрирует по существу такой же профиль РПД, как изображенный на Фигуре 8. Профиль РПД холиновой соли Формулы I, изображенный на Фигуре 8, содержит углы отражения (градусы 2-тета $\pm$ 0,2 градуса 2-тета), межплоскостные расстояния (значения d) и относительные интенсивности, как приведено в Таблице 3:

Таблица 3. Данные РПД для кристаллической формы холиновой соли Формулы I (Формулы IA), изображенные на Фиг. 8

Угол (градусы 2-тета $\pm$ 0,2 градуса 2-тета)	Значение d (Å)	Относительная интенсивность
6,679	13,2224	17,1
9,88	8,9447	42
10,94	8,0808	25,1
13,321	6,6412	79,5
14,5	6,1036	40,2
15,619	5,6687	46,1
16,46	5,3809	51,8
17,359	5,1043	32,1
17,979	4,9297	53,4
18,52	4,7869	78,2
19,399	4,5718	100
19,959	4,445	64,2
21,758	4,0812	34,5
22,618	3,928	60,1
23,941	3,7138	17,6

Угол (градусы 2-тета $\pm$ 0,2 градуса 2- тета)	Значение d (Å)	Относительная интенсивность
24,741	3,5956	45,6
26,4	3,3733	23,8
27,661	3,2223	15,3
28,44	3,1358	18,9
30,279	2,9494	18,1
36,021	2,4913	16,6
41,157	2,1915	14,2

[0085] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения холиновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим пик при одном из углов, приведенных в Таблице 3. В других аспектах холиновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим более одного пика при одном из углов, приведенных в Таблице 3 выше. В других аспектах холиновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим два пика, выбранных из углов, приведенных в Таблице 3 выше. В других аспектах холиновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим три пика, выбранных из углов, приведенных в Таблице 3 выше. В других аспектах холиновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим четыре пика, выбранных из углов, приведенных в Таблице 3 выше. В других аспектах холиновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим пять пиков, выбранных из углов, приведенных в Таблице 3 выше. В других аспектах холиновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим шесть пиков, выбранных из углов, приведенных в Таблице 3 выше. В других аспектах холиновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим семь пиков, выбранных из углов, приведенных в Таблице 3 выше. В других аспектах холиновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим восемь пиков, выбранных из углов, приведенных в Таблице 3 выше. В других аспектах холиновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим девять пиков, выбранных из углов, приведенных в Таблице 3 выше. В других аспектах холиновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим десять пиков, выбранных из углов, приведенных в Таблице 3 выше. В других аспектах холиновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим более десяти пиков, выбранных из углов, приведенных в Таблице 3 выше.

[0086] В некоторых вариантах осуществления холиновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 19,4 и 20,0 градуса $\pm$ 0,2 градуса

2-тета. В других вариантах осуществления холиновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 18,5, 19,4, 20,0 и 22,6 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета. В других вариантах осуществления холиновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 18,5, 19,4, 20,0, 22,6 и 24,7 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета. В других вариантах осуществления холиновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 13,3, 18,5, 19,4, 20,0 и 22,6 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета. В других вариантах осуществления холиновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД пики при 13,3, 18,5, 19,4, 20,0, 22,6 и 24,7 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета. В других вариантах осуществления холиновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 9,9, 13,3, 18,5, 19,4, 20,0, 22,6 и 24,7 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета.

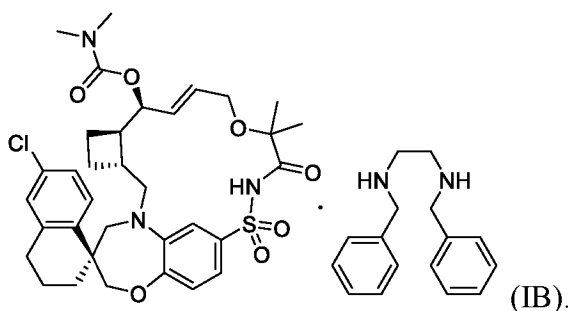
[0087] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения холиновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим пики при двух или более из 9,9, 13,3, 18,5, 19,4, 20,0, 22,6 и 24,7 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета.

[0088] В некоторых вариантах осуществления холиновая соль Формулы I может быть охарактеризована по существу такой же термограммой ДСК, как изображенная на Фигуре 9. Как изображено на Фигуре 9, холиновая соль Формулы I дает эндотермический пик при 157,97 °C с температурой начала пика 148,62 °C и энтальпией плавления 22,76 Дж/г при нагревании со скоростью 10 °C/мин. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения холиновая соль Формулы I характеризуется термограммой ДСК, содержащей эндотермический пик при около 158 °C. В других вариантах осуществления настоящего изобретения холиновая соль Формулы I характеризуется энтальпией плавления по ДСК около 23 Дж/г.

[0089] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения холиновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим пики при одном или более из 9,9, 13,3, 18,5, 19,4, 20,0, 22,6 и 24,7 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета, и термограммой ДСК, содержащей эндотермический пик при около 158 °C при нагревании со скоростью 10 °C/мин.

[0090] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения холиновая соль Формулы I характеризуется профилем ТГА по существу таким же, как изображенный на Фигуре 10. Как изображено на Фигуре 10, холиновая соль Формулы I теряет около 4,7 % массы при нагревании до 250 °C при 20 °C в минуту.

[0091] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к бензатиновой соли соединения Формулы I, имеющей Формулу IV:



[0092] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к кристаллической форме бензатиновой соли соединения Формулы I.

[0093] В некоторых вариантах осуществления бензатиновая соль Формулы I по существу не содержит какой-либо другой соли или твердой формы Формулы I.

[0094] В некоторых вариантах осуществления бензатиновая соль Формулы I демонстрирует по существу такой профиль РПД, как изображенный на Фигуре 12.

Профиль РПД бензатиновой соли Формулы I, изображенный на Фигуре 12, содержит углы отражения (градусы 2-тета $\pm$ 0,2 градуса 2-тета), межплоскостные расстояния (значения d) и относительные интенсивности, как приведено в Таблице 4:

Таблица 4. Данные РПД для кристаллической формы бензатиновой соли Формулы I (Формулы IB), изображенные на Фиг. 12.

Угол (градусы 2-тета $\pm$ 0,2 градуса 2-тета)	Значение d (Å)	Относительная интенсивность
5,78	15,2777	100
9,158	9,6487	6,3
10,497	8,4208	4,1
11,319	7,811	6,5
12,64	6,9976	6,4
14,42	6,1373	6,8
15,339	5,7717	4,6
16,6	5,3359	23
18,22	4,865	37,5
19,54	4,5392	8,4
20,7	4,2875	10,8
22,24	3,9938	14,6
24,46	3,6362	9,2
26,94	3,3069	7,2
28,559	3,123	5,5

[0095] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения бензатиновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим пик при одном из углов, приведенных в Таблице 4. В других аспектах бензатиновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим более одного пика при одном из углов,

приведенных в Таблице 4 выше. В других аспектах бензатиновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим два пика, выбранных из углов, приведенных в Таблице 4 выше. В других аспектах бензатиновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим три пика, выбранных из углов, приведенных в Таблице 4 выше. В других аспектах бензатиновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим четыре пика, выбранных из углов, приведенных в Таблице 4 выше. В других аспектах бензатиновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим пять пиков, выбранных из углов, приведенных в Таблице 4 выше. В других аспектах бензатиновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим шесть пиков, выбранных из углов, приведенных в Таблице 4 выше. В других аспектах бензатиновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим семь пиков, выбранных из углов, приведенных в Таблице 4 выше. В других аспектах бензатиновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим восемь пиков, выбранных из углов, приведенных в Таблице 4 выше. В других аспектах бензатиновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим девять пиков, выбранных из углов, приведенных в Таблице 4 выше. В других аспектах бензатиновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим десять пиков, выбранных из углов, приведенных в Таблице 4 выше. В других аспектах бензатиновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим более десяти пиков, выбранных из углов, приведенных в Таблице 4 выше.

[0096] В других вариантах осуществления бензатиновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 5,8 и 18,2 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В других вариантах осуществления бензатиновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 5,8, 16,6 и 18,2 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В других вариантах осуществления бензатиновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 5,8, 16,6, 18,2 и 20,7 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В других вариантах осуществления бензатиновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 5,8, 12,6, 16,6, 18,2 и 22,2 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В других вариантах осуществления бензатиновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 5,8, 12,6, 16,6, 18,2 и 20,7 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В других вариантах осуществления бензатиновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 5,8, 12,6, 16,6, 18,2, 20,7 и 22,2 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета.

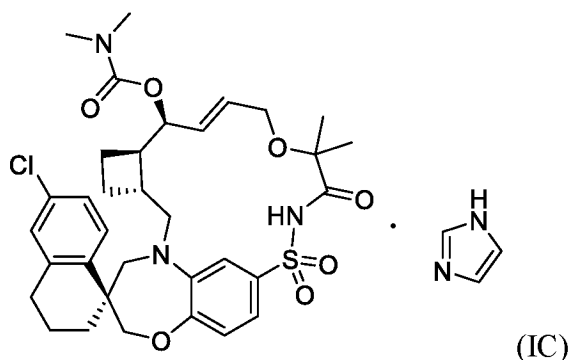
[0097] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения бензатиновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим пики при двух или более из 5,8, 12,6, 16,6, 18,2, 20,7 и 22,2 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета.

[0098] В некоторых вариантах осуществления бензатиновая соль Формулы I может быть охарактеризована по существу такой же термограммой ДСК, как изображенная на Фигуре 13. Как изображено на Фигуре 13, бензатиновая соль Формулы I дает эндотермический пик при 111,71 °С с температурой начала пика 108,04 °С и энтальпией плавления 42,55 Дж/г при нагревании со скоростью 10 °С/мин. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения бензатиновая соль Формулы I характеризуется термограммой ДСК, содержащей эндотермический пик при около 112 °С. В других вариантах осуществления настоящего изобретения бензатиновая соль Формулы I характеризуется энтальпией плавления по ДСК около 43 Дж/г.

[0099] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения бензатиновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим пики при одном или более из 5,8, 12,6, 16,6, 18,2, 20,7 и 22,2 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета, и термограммой ДСК, содержащей эндотермический пик при около 112 °С при нагревании со скоростью 10 °С/мин.

[00100] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения бензатиновая соль Формулы I характеризуется по существу таким же профилем ТГА, как изображенный на Фигуре 14. Как изображено на Фигуре 14, бензатиновая соль Формулы I теряет приблизительно 35,2 % массы при нагревании до 300 °С при 20° С в минуту.

[00101] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к имидазолиновым солям соединения Формулы I, имеющим Формулу IC:



[00102] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме имидазолиновой соли Формулы I.

[00103] В некоторых вариантах осуществления имидазолиновая соль Формулы I по существу не содержит какой-либо другой соли или твердой формы Формулы I.

[00104] В некоторых вариантах осуществления имидазолиновая соль Формулы I демонстрирует по существу такой же профиль РПД, как изображенный на Фигуре 16. Профиль РПД имидазолиновой соли Формулы I, изображенный на Фигуре 16, содержит

углы отражения (градусы $2\text{-}\theta \pm 0,2$ градуса $2\text{-}\theta$), межплоскостные расстояния (значения d) и относительные интенсивности, как приведено в Таблице 5:

Таблица 5. Данные РПД для кристаллической формы имидазолиновой соли Формулы I (Формулы IC), изображенные на Фиг. 16.

Угол (градусы $2\text{-}\theta \pm 0,2$ градуса $2\text{-}\theta$)	Значение d (Å)	Относительная интенсивность
6,481	13,6275	44,7
6,98	12,6533	47,5
8,756	10,0902	9,7
9,72	9,0924	20,2
12,381	7,1433	24,3
13,36	6,6219	19,8
14,059	6,294	77,8
16,96	5,2236	100
17,921	4,9456	56,6
18,76	4,7263	47,3
19,861	4,4666	30,1
20,56	4,3163	38,9
22,02	4,0333	14,8
22,86	3,8869	44,7
23,779	3,7387	48,2
24,441	3,639	27,5
26,461	3,3656	34
28,58	3,1207	20,4
29,277	3,048	18,1
30,4	2,9379	18,5
39,917	2,2566	13,1

[00105] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения имидазолиновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим пик при одном из углов, приведенных в Таблице 5. В других аспектах имидазолиновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим более одного пика при одном из углов, приведенных выше в Таблице 5. В других аспектах имидазолиновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим два пика, выбранных из углов, приведенных выше в Таблице 5. В других аспектах имидазолиновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим три пика, выбранных из углов, приведенных выше в Таблице 5. В других аспектах имидазолиновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим четыре пика, выбранных из углов, приведенных выше в Таблице 5. В других аспектах имидазолиновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим пять пиков, выбранных из углов, приведенных выше в Таблице 5. В других

аспектах имидазолиновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим шесть пиков, выбранных из углов, приведенных выше в Таблице 5. В других аспектах имидазолиновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим семь пиков, выбранных из углов, приведенных выше в Таблице 5. В других аспектах имидазолиновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим восемь пиков, выбранных из углов, указанных выше в Таблице 5 выше. В других аспектах имидазолиновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим девять пиков, выбранных из углов, приведенных выше в Таблице 5. В других аспектах имидазолиновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим десять пиков, выбранных из углов, приведенных выше в Таблице 5. В других аспектах имидазолиновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим более десяти пиков, выбранных из углов, приведенных выше в Таблице 5.

[00106] В некоторых вариантах осуществления имидазолиновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 14,1 и 17,0 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В других вариантах осуществления имидазолиновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 14,1, 17,0, 17,9, 18,8 и 20,6 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В других вариантах осуществления имидазолиновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 14,1, 17,0, 17,9, 18,8, 20,6, 22,0, 22,9 и 23,8 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В других вариантах осуществления имидазолиновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 6,5, 7,0, 14,1, 17,0, 17,9, 18,8, 20,6, 22,0, 22,9 и 23,8 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В других вариантах осуществления имидазолиновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 14,1, 17,0, 17,9, 18,8, 20,6, 22,0, 22,9, 23,8, 24,4 и 26,5 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В других вариантах осуществления имидазолиновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 6,5, 7,0, 14,1, 17,0, 17,9, 18,8, 20,6, 22,0, 22,9, 23,8, 24,4 и 26,5 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета.

[00107] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения имидазолиновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим пики при двух или более из 6,5, 7,0, 14,1, 17,0, 17,9, 18,8, 20,6, 22,0, 22,9, 23,8, 24,4 и 26,5 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета.

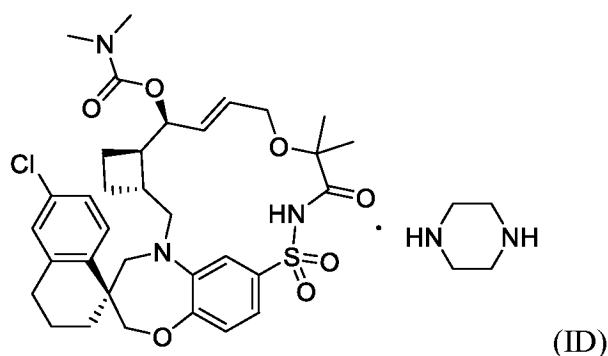
[00108] В некоторых вариантах осуществления имидазолиновая соль Формулы I может быть охарактеризована по существу такой же термограммой ДСК, как изображенная на Фигуре 17. Как изображено на Фигуре 17, имидазолиновая соль Формулы I дает эндотермический пик при 134,56 °C с температурой начала пика 130,50 °C и энтальпией плавления 9,069 Дж/г при нагревании со скоростью 10 °C/мин. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения имидазолиновая соль Формулы I характеризуется

термограммой ДСК, содержащей эндотермический пик при около 135 °С. В других вариантах осуществления настоящего изобретения имидазолиновая соль Формулы I характеризуется энтальпией плавления по ДСК около 9,1 Дж/г.

[00109] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения имидазолиновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим пики при одном или более из 6,5, 7,0, 14,1, 17,0, 17,9, 18,8, 20,6, 22,0, 22,9, 23,8, 24,4 и 26,5 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета, и термограммой ДСК, содержащей эндотермический пик при около 135 °С при нагревании со скоростью 10 °С/мин.

[00110] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения имидазолиновая соль Формулы I характеризуется по существу таким же профилем ТГА, как изображенный на Фигуре 18. Как изображено на Фигуре 18, имидазолиновая соль Формулы I теряет около 4,7 % массы при нагревании до 200 °С при 20° С в минуту.

[00111] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к пиперазиновой соли соединения Формулы I, имеющей формулу ID:



[00112] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме пиперазиновой соли Формулы I.

[00113] В некоторых вариантах осуществления пиперазиновая соль Формулы I по существу не содержит какой-либо другой соли или твердой формы Формулы I.

[00114] В некоторых вариантах осуществления пиперазиновая соль Формулы I (форма I) демонстрирует по существу такой профиль РПД, как изображенный на Фигуре 20. Профиль РПД пиперазиновой соли Формулы I, изображенный на Фигуре 20, содержит углы отражения (градусы 2-тета $\pm$ 0,2 градуса 2-тета), межплоскостные расстояния (значения d) и относительные интенсивности, как приведено в Таблице 6:

Таблица 6. Данные РПД для кристаллической формы пиперазиновой соли Формулы I (Форма 1 Формулы ID), изображенные на Фиг. 20.

Угол (градусы 2-тета $\pm$ 0,2 градуса 2- тета)	Значение d (Å)	Относительная интенсивность
7,12	12,4059	100
9,219	9,5845	7,2
10,334	8,5528	3,4
12,18	7,2607	12,2
14,3	6,1884	8,6
14,819	5,9728	12,9
16	5,5346	16,7
17,86	4,9622	39,2
19,182	4,6231	6
19,681	4,5071	18,8
20,54	4,3204	18,3
21,38	4,1525	5
22,841	3,8902	14,1
24,32	3,6568	4,8
25,24	3,5256	7,1
26,959	3,3045	3
27,68	3,22	3,5
28,161	3,1662	5
28,899	3,0869	4,7
29,94	2,982	3,6
30,761	2,9043	4,2
31,679	2,8222	3,1
32,54	2,7494	5
35,357	2,5365	2,5
36,319	2,4715	3,3
36,92	2,4326	4,1
40,681	2,216	2,7

[00115] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пиперазиновая соль Формулы I (Форма 1) характеризуется профилем РПД, содержащим пик при одном из углов, приведенных в Таблице 6. В других аспектах пиперазиновая соль Формулы I (Форма 1) характеризуется профилем РПД, содержащим более одного пика при одном из углов, приведенных в Таблице 6 выше. В других аспектах пиперазиновая соль Формулы I (Форма 1) характеризуется профилем РПД, содержащим два пика, выбранных из углов, приведенных в Таблице 6 выше. В других аспектах пиперазиновая соль Формулы I (Форма 1) характеризуется профилем РПД, содержащим три пика, выбранных из углов, приведенных в Таблице 6 выше. В других аспектах пиперазиновая соль Формулы I (Форма 1) характеризуется профилем РПД, содержащим четыре пика, выбранных из углов, приведенных в Таблице 6 выше. В других аспектах пиперазиновая соль Формулы I (Форма 1) характеризуется профилем РПД, содержащим пять пиков, выбранных из углов,

приведенных в Таблице 6 выше. В других аспектах пиперазиновая соль Формулы I (Форма 1) характеризуется профилем РПД, содержащим шесть пиков, выбранных из углов, приведенных в Таблице 6 выше. В других аспектах пиперазиновая соль Формулы I (Форма 1) характеризуется профилем РПД, содержащим семь пиков, выбранных из углов, приведенных в Таблице 6 выше. В других аспектах пиперазиновая соль Формулы I (Форма 1) характеризуется профилем РПД, содержащим восемь пиков, выбранных из углов, приведенных в Таблице 6 выше. В других аспектах пиперазиновая соль Формулы I (Форма 1) характеризуется профилем РПД, содержащим девять пиков, выбранных из углов, приведенных в Таблице 6 выше. В других аспектах пиперазиновая соль Формулы I (Форма 1) характеризуется профилем РПД, содержащим десять пиков, выбранных из углов, приведенных в Таблице 6 выше. В других аспектах пиперазиновая соль Формулы I (Форма 1) характеризуется профилем РПД, содержащим более десяти пиков, выбранных из углов, приведенных в Таблице 6 выше.

[00116] В некоторых вариантах осуществления пиперазиновая соль Формулы 1 (форма 1) характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 7,1, 12,2 и 14,8 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В других вариантах осуществления пиперазиновая соль Формулы 1 (форма 1) характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 7,1, 12,2, 14,8 и 16,0 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В других вариантах осуществления пиперазиновая соль Формулы 1 (форма 1) характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 7,1, 12,2, 14,8, 16,0 и 17,9 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В других вариантах осуществления пиперазиновая соль Формулы 1 (форма 1) характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 7,1, 12,2, 14,8, 16,0, 17,9 и 19,7 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В других вариантах осуществления пиперазиновая соль Формулы 1 (форма 1) характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 7,1, 12,2, 14,8, 16,0, 17,9, 19,7 и 20,5 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В других вариантах осуществления пиперазиновая соль Формулы 1 (форма 1) характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 7,1, 12,2, 14,8, 16,0, 17,9, 19,7, 20,5 и 22,8 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета.

[00117] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пиперазиновая соль Формулы 1 (форма 1) характеризуется профилем РПД, содержащим пики при двух или более из 7,1, 12,2, 14,8, 16,0, 17,9, 19,7, 20,5 и 22,8 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета.

[00118] В некоторых вариантах осуществления пиперазиновая соль Формулы 1 (форма 1) может быть охарактеризована по существу такой же термограммой ДСК, как изображенная на Фигуре 21. Как изображено на Фигуре 21, пиперазиновая соль Формулы 1 (форма 1) дает эндотермический пик при 160,50 °C с температурой начала пика 150,65 °C и энтальпией плавления 39,04 Дж/г при нагревании со скоростью 10 °C/мин. В

некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пиперазиновая соль Формулы 1 (форма 1) характеризуется термограммой ДСК, содержащей эндотермический пик при около 160 °С. В других вариантах осуществления настоящего изобретения пиперазиновая соль Формулы 1 (форма 1) характеризуется энтальпией плавления по ДСК около 39 Дж/г.

[00119] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пиперазиновая соль Формулы 1 (форма 1) характеризуется профилем РПД, содержащим пики при одном или более из 7,1, 12,2, 14,8, 16,0, 17,9, 19,7, 20,5 и 22,8 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета, и термограммой ДСК, содержащей эндотермический пик при около 160 °С при нагревании со скоростью 10 °С/мин.

[00120] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пиперазиновая соль Формулы 1 (форма 1) характеризуется по существу таким же профилем ТГА, как изображенный на Фигуре 22. Как изображено на Фигуре 22, пиперазиновая соль Формулы 1 (форма 1) теряет около 14,3 % массы при нагревании до 300 °С при 20° С в минуту.

[00121] В некоторых вариантах осуществления пиперазиновая соль Формулы 1 (форма 2) демонстрирует по существу такой же профиль РПД, как изображенный на Фигуре 20А. Профиль РПД пиперазиновой соли Формулы 1 (формы 2), изображенный на Фигуре 20А, содержит углы отражения (градусы 2-тета $\pm 0,2$ градуса 2-тета), межплоскостные расстояния (значения d) и относительные интенсивности, как показано в Таблице 6А:

Таблица 6А. Данные РПД для кристаллической формы пиперазиновой соли Формулы I (форма 2 Формулы ID), изображенные на Фиг. 20А.

Угол (градусы 2-тета $\pm 0,2$ градуса 2-тета)	Значение d (Å)	Относительная интенсивность
5,503	16,0461	20,5
6,218	14,2015	36,4
8,58	10,2973	42,4
9,462	9,3395	31,1
10,202	8,6638	25
12,34	7,1669	34,1
13,079	6,7633	41,7
14,001	6,3201	31,4
15,099	5,8627	37,1
16,1	5,5007	46,2
16,48	5,3746	62,5
17,78	4,9844	100
18,439	4,8077	70,8
19,059	4,6527	41,7

Угол (градусы 2-тета $\pm$ 0,2 градуса 2- тета)	Значение d (Å)	Относительная интенсивность
20,542	4,3201	43,6
22,139	4,0119	34,1
22,981	3,8667	32,2
23,939	3,7142	58,3
25,702	3,4632	24,2
26,4	3,3733	15,2
27,781	3,2086	18,2
30,199	2,957	18,6
32,438	2,7578	14
36,139	2,4834	14,4

[00122] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пиперазиновая соль Формулы I (форма 2) характеризуется профилем РПД, содержащим пик при одном из углов, приведенных в Таблице 6А. В других аспектах пиперазиновая соль Формулы I (форма 2) характеризуется профилем РПД, содержащим более одного пика при одном из углов, приведенных в Таблице 6А выше. В других аспектах пиперазиновая соль Формулы I (форма 2) характеризуется профилем РПД, содержащим два пика, выбранных из углов, приведенных в Таблице 6А выше. В других аспектах пиперазиновая соль Формулы I (форма 2) характеризуется профилем РПД, содержащим три пика, выбранных из углов, приведенных в Таблице 6А выше. В других аспектах пиперазиновая соль Формулы I (форма 2) характеризуется профилем РПД, содержащим четыре пика, выбранных из углов, приведенных в Таблице 6А выше. В других аспектах пиперазиновая соль Формулы I (форма 2) характеризуется профилем РПД, содержащим пять пиков, выбранных из углов, приведенных в Таблице 6А выше. В других аспектах пиперазиновая соль Формулы I (форма 2) характеризуется профилем РПД, содержащим шесть пиков, выбранных из углов, приведенных в Таблице 6А выше. В других аспектах пиперазиновая соль Формулы I (форма 2) характеризуется профилем РПД, содержащим семь пиков, выбранных из углов, приведенных в Таблице 6А выше. В других аспектах пиперазиновая соль Формулы I (форма 2) характеризуется профилем РПД, содержащим восемь пиков, выбранных из углов, приведенных в Таблице 6А выше. В других аспектах пиперазиновая соль Формулы I (форма 2) характеризуется профилем РПД, содержащим девять пиков, выбранных из углов, указанных в Таблице 6А выше. В других аспектах пиперазиновая соль Формулы I (форма 2) характеризуется профилем РПД, содержащим десять пиков, выбранных из углов, приведенных в Таблице 6А выше. В других аспектах пиперазиновая соль Формулы

I (форма 2) характеризуется профилем РПД, содержащим более десяти пиков, выбранных из углов, приведенных в Таблице 6А выше.

[00123] В некоторых вариантах осуществления пиперазиновая соль Формулы I (форма 2) характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 16,5 и 17,8 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета. В других вариантах осуществления пиперазиновая соль Формулы I (форма 2) характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 5,5, 6,2, 8,6, 14,0, 16,5 и 17,8 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета. В других вариантах осуществления пиперазиновая соль Формулы I (форма 2) характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 16,5, 17,8, 19,1 20,5, 22,1 и 23,0 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета. В других вариантах осуществления пиперазиновая соль Формулы I (форма 2) характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 5,5, 6,2, 8,6, 14,0, 16,5, 17,8, 19,1 и 20,5 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета. В других вариантах осуществления пиперазиновая соль Формулы I (форма 2) характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 8,6, 14,0, 16,5, 17,8, 19,1, 20,5, 22,1 и 23,0 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета. В других вариантах осуществления пиперазиновая соль Формулы I (форма 2) характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 5,5, 6,2, 8,6, 14,0, 16,5, 17,8, 19,1, 20,5, 22,1 и 23,0 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета.

[00124] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пиперазиновая соль Формулы I (форма 2) характеризуется профилем РПД, содержащим пики при двух или более из 5,5, 6,2, 8,6, 14,0, 16,5, 17,8, 19,1, 20,5, 22,1 и 23,0 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета.

[00125] В некоторых вариантах осуществления пиперазиновая соль Формулы I (форма 2) может быть охарактеризована по существу такой же термограммой ДСК, как изображенная на Фигуре 21А. Как изображено на Фигуре 21А, пиперазиновая соль Формулы I (форма 2) дает эндотермический пик при 142,60 °C с температурой начала пика 139,29 °C и энтальпией плавления 6,904 Дж/г при нагревании со скоростью 10 °C/мин. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пиперазиновая соль Формулы I (форма 2) характеризуется термограммой ДСК, содержащей эндотермический пик при около 143 °C. В других вариантах осуществления настоящего изобретения пиперазиновая соль Формулы I (форма 2) характеризуется энтальпией плавления по ДСК около 6,9 Дж/г.

[00126] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пиперазиновая соль Формулы I (форма 2) характеризуется профилем РПД, содержащим пики при одном или более из 5,5, 6,2, 8,6, 14,0, 16,5, 17,8, 19,1, 20,5, 22,1 и 23,0 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета, и термограммой ДСК, содержащей эндотермический пик при около 143 °C при нагревании со скоростью 10 °C/мин.

[00127] В некоторых вариантах осуществления пиперазиновая соль Формулы I (форма 3) демонстрирует по существу такой профиль РПД, как изображенный на Фигуре 20В. Профиль РПД пиперазиновой соли Формулы I (формы 3), изображенный на Фигуре 20В, содержит углы отражения (градусы 2-тета $\pm$ 0,2 градуса 2-тета), межплоскостные расстояния (значения d) и относительные интенсивности, как показано в таблице 6В:

Таблица 6В. Данные РПД для кристаллической формы пиперазиновой соли формулы I (форма 3 Формула ID), изображенные на Фиг. 20В.

Угол (градусы 2-тета $\pm$ 0,2 градуса 2-тета)	Значение d (Å)	Относительная интенсивность
6,26	14,1068	67,5
6,739	13,1049	81,4
7,641	11,5605	18,1
8,801	10,0397	8,9
11	8,0367	68,1
11,638	7,5974	25,5
12,92	6,8461	10,7
13,761	6,4299	27,5
15,061	5,8775	15,6
16,502	5,3674	36,9
16,92	5,2356	59,1
18,46	4,8023	81,7
19,441	4,5622	66,2
19,92	4,4536	100
22,68	3,9173	55
23,419	3,7954	26,9
24,501	3,6302	9,5
27,319	3,2618	20,8
28,381	3,1421	13
28,98	3,0785	16,6
31,001	2,8823	6,9
33,161	2,6993	13,4
40,12	2,2457	8,8

[00128] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пиперазиновая соль Формулы I (формы 3) характеризуется профилем РПД, содержащим пик при одном из углов, приведенных в Таблице 6В. В других аспектах пиперазиновая соль Формулы I (формы 3) характеризуется профилем РПД, содержащим более одного пика при одном из углов, приведенных в Таблице 6В выше. В других аспектах пиперазиновая соль Формулы I (формы 3) характеризуется профилем РПД, содержащим два пика, выбранных из углов, приведенных в Таблице 6В выше. В других аспектах пиперазиновая соль Формулы I

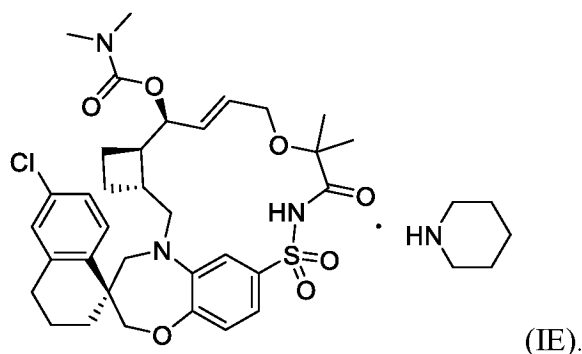
(формы 3) характеризуется профилем РПД, содержащим три пика, выбранных из углов, приведенных в Таблице 6В выше. В других аспектах пиперазиновая соль Формулы I (формы 3) характеризуется профилем РПД, содержащим четыре пика, выбранных из углов, приведенных в Таблице 6В выше. В других аспектах пиперазиновая соль Формулы I (формы 3) характеризуется профилем РПД, содержащим пять пиков, выбранных из углов, приведенных в Таблице 6В выше. В других аспектах пиперазиновая соль Формулы I (формы 3) характеризуется профилем РПД, содержащим шесть пиков, выбранных из углов, приведенных в Таблице 6В выше. В других аспектах пиперазиновая соль Формулы I (формы 3) характеризуется профилем РПД, содержащим семь пиков, выбранных из углов, приведенных в Таблице 6В выше. В других аспектах пиперазиновая соль Формулы I (формы 3) характеризуется профилем РПД, содержащим восемь пиков, выбранных из углов, приведенных в Таблице 6В выше. В других аспектах пиперазиновая соль Формулы I (формы 3) характеризуется профилем РПД, содержащим девять пиков, выбранных из углов, приведенных в Таблице 6В выше. В других аспектах пиперазиновая соль Формулы I (формы 3) характеризуется профилем РПД, содержащим десять пиков, выбранных из углов, приведенных в Таблице 6В выше. В других аспектах пиперазиновая соль Формулы I (формы 3) характеризуется профилем РПД, содержащим более десяти пиков, выбранных из углов, приведенных в Таблице 6В выше.

[00129] В некоторых вариантах осуществления пиперазиновая соль Формулы I (формы 3) характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 18,5, 19,4 и 19,9 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета. В других вариантах осуществления пиперазиновая соль Формулы I (формы 3) характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 16,5, 16,9, 18,5, 19,4, 19,9 и 22,7 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета. В других вариантах осуществления пиперазиновая соль Формулы I (формы 3) характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 13,8, 16,5, 16,9, 18,5, 19,4, 19,9 и 22,7 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета. В других вариантах осуществления пиперазиновая соль Формулы I (формы 3) характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 11,6, 13,8, 16,5, 16,9, 18,5, 19,4 и 19,9 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета. В других вариантах осуществления пиперазиновая соль Формулы I (формы 3) характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 11,6, 13,8, 16,5, 16,9, 18,5, 19,4, 19,9 и 22,7 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета. В других вариантах осуществления пиперазиновая соль Формулы I (формы 3) характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 11,6, 13,8, 16,5, 16,9, 18,5, 19,4, 19,9 и 24,5 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета.

[00130] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пиперазиновая соль Формулы I (формы 3) характеризуется профилем РПД, содержащим пики при двух

или более из 6,3, 6,7, 11,0, 11,6, 13,8, 16,5, 16,9, 18,5, 19,4, 19,9 и 22,7 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета.

[00131] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к пиперидиновой соли соединения Формулы I, имеющей формулу IE:



[00132] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к кристаллической форме пиперидиновой соли Формулы I.

[00133] В некоторых вариантах осуществления пиперидиновая соль Формулы I по существу не содержит какой-либо другой соли или твердой формы Формулы I.

[00134] В некоторых вариантах осуществления пиперидиновая соль Формулы I (форма I) демонстрирует по существу такой профиль РПД, как изображенный на Фигуре 24. Профиль РПД пиперидиновой соли Формулы I (формы I), изображенный на Фигуре 24, содержит углы отражения (градусы 2-тета $\pm 0,2$ градуса 2-тета), межплоскостные расстояния (значения d) и относительные интенсивности, как приведено в Таблице 7:

Таблица 7. Данные РПД для кристаллической формы пиперидиновой соли Формулы I (форма I формула IE), изображенные на Фигуре 24.

Угол (градусы 2-тета $\pm 0,2$ градуса 2-тета)	Значение d (Å)	Относительная интенсивность
7,259	12,1682	100
9,319	9,4826	4,1
10,438	8,4684	3,8
12,24	7,225	21,4
14,279	6,1977	14,5
14,84	5,9647	11,8
16,1	5,5005	17,8
17,92	4,9457	45,1
19,779	4,485	23,4
20,6	4,308	21,7
21,32	4,164	6,9
22,14	4,0116	4,7
22,9	3,8803	27,1

Угол (градусы 2-тета $\pm$ 0,2 градуса 2- тета)	Значение d (Å)	Относительная интенсивность
24,32	3,6568	7,1
25,201	3,531	8,5
25,721	3,4608	8,2
26,92	3,3093	3,7
27,577	3,2318	4,8
28,82	3,0952	9,8
29,759	2,9996	6,3
30,7	2,9099	8,2
31,64	2,8255	5,1
32,541	2,7493	10
34,259	2,6153	4,6
35,398	2,5337	4,3
36,261	2,4754	5,4
36,88	2,4352	7
37,9	2,3719	3,8
39,917	2,2566	4,1
40,62	2,2192	3,8
43,279	2,0888	4,3

[00135] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пиперединовая соль Формулы I (форма I) характеризуется профилем РПД, содержащим пик при одном из углов, приведенных в Таблице 7. В других аспектах пиперединовая соль Формулы I (форма I) характеризуется профилем РПД, содержащим более одного пика при одном из углов, приведенных в Таблице 7 выше. В других аспектах пиперединовая соль Формулы I (форма I) характеризуется профилем РПД, содержащим два пика, выбранных из углов, приведенных в Таблице 7 выше. В других аспектах пиперединовая соль Формулы I (форма I) характеризуется профилем РПД, содержащим три пика, выбранных из углов, приведенных в Таблице 7 выше. В других аспектах пиперединовая соль Формулы I (форма I) характеризуется профилем РПД, содержащим четыре пика, выбранных из углов, приведенных в Таблице 7 выше. В других аспектах пиперединовая соль Формулы I (форма I) характеризуется профилем РПД, содержащим пять пиков, выбранных из углов, приведенных в Таблице 7 выше. В других аспектах пиперединовая соль Формулы I (форма I) характеризуется профилем РПД, содержащим шесть пиков, выбранных из углов, приведенных в Таблице 7 выше. В других аспектах пиперединовая соль Формулы I (форма I) характеризуется профилем РПД, содержащим семь пиков, выбранных из углов, приведенных в Таблице 7 выше. В других аспектах пиперединовая соль Формулы I (форма I) характеризуется профилем РПД, содержащим восемь пиков, выбранных из

углов, приведенных в Таблице 7 выше. В других аспектах пиперединовая соль Формулы I (форма I) характеризуется профилем РПД, содержащим девять пиков, выбранных из углов, приведенных в Таблице 7 выше. В других аспектах пиперединовая соль Формулы I (форма I) характеризуется профилем РПД, содержащим десять пиков, выбранных из углов, приведенных в Таблице 7 выше. В других аспектах пиперединовая соль Формулы I (форма I) характеризуется профилем РПД, содержащим более десяти пиков, выбранных из углов, приведенных в Таблице 7 выше.

[00136] В некоторых вариантах осуществления пиперединовая соль Формулы I (форма I) характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 7,3 и 17,9 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В других вариантах осуществления пиперединовая соль Формулы I (форма I) характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 7,3, 12,2, 16,1 и 17,9 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В других вариантах осуществления пиперединовая соль Формулы I (форма I) характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 7,3, 12,2, 14,3, 14,8, 16,1 и 17,9 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В других вариантах осуществления пиперединовая соль Формулы I (форма I) характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 7,3, 12,2, 14,3, 14,8, 16,1, 17,9 и 19,8 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В других вариантах осуществления пиперединовая соль Формулы I (форма I) характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 7,3, 12,2, 14,3, 14,8, 16,1, 17,9, 19,8 и 20,6 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В других вариантах осуществления пиперединовая соль Формулы I (форма I) характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 7,3, 12,2, 14,3, 14,8, 16,1, 17,9, 19,8, 20,6 и 22,9 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета.

[00137] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пиперединовая соль Формулы I (форма I) характеризуется профилем РПД, содержащим пики при двух или более из 7,3, 12,2, 14,3, 14,8, 16,1, 17,9, 19,8, 20,6 и 22,9 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета.

[00138] В некоторых вариантах осуществления пиперединовая соль Формулы I (форма I) может быть охарактеризована по существу такой же термограммой ДСК, как изображенная на Фигуре 25. Как изображено на Фигуре 25, пиперединовая соль Формулы I (форма I) дает эндотермический пик при 174,17 °C с температурой начала пика 161,09 °C и энтальпией плавления 59,20 Дж/г при нагревании со скоростью 10 °C/мин. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пиперединовая соль Формулы I (форма I) характеризуется термограммой ДСК, содержащей эндотермический пик при около 174 °C. В других вариантах осуществления настоящего изобретения пиперединовая соль Формулы I (форма I) характеризуется энтальпией плавления по ДСК около 59 Дж/г.

[00139] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пиперидиновая соль Формулы I (форма I) характеризуется профилем РПД, содержащим пики при одном или более из 7,3, 12,2, 14,3, 14,8, 16,1, 17,9, 19,8, 20,6 и 22,9 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета, и термограммой ДСК, содержащей эндотермический пик при около 174 °С при нагревании со скоростью 10 °С/мин.

[00140] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пиперидиновая соль Формулы I (форма 1) характеризуется профилем ТГА, по существу таким же, как изображенный на Фигуре 26. Как изображено на Фигуре 26, пиперидиновая соль Формулы I (форма 1) теряет около 17,6 % массы при нагревании до 300 °С при 20° С в минуту.

[00141] В некоторых вариантах осуществления пиперидиновая соль Формулы I (форма 2) демонстрирует по существу такой профиль РПД, как изображенный на Фигуре 24А. Профиль РПД пиперидиновой соли Формулы I (форма 2), изображенный на Фигуре 24А, содержит углы отражения (градусы 2-тета $\pm 0,2$ градуса 2-тета), межплоскостные расстояния (значения d) и относительные интенсивности, как показано в Таблице 7А:

Таблица 7А. Данные РПД для кристаллической формы пиперидиновой соли Формулы I (форма 2), изображенные на Фиг. 24А.

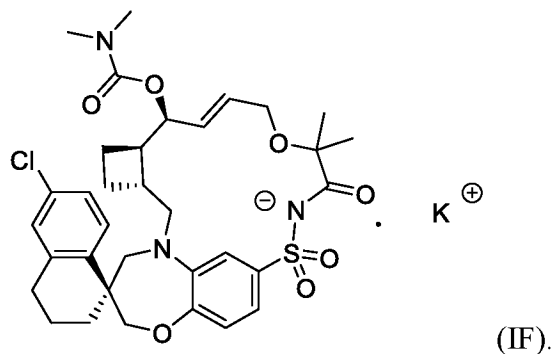
Угол (градусы 2-тета $\pm 0,2$ градуса 2-тета)	Значение d (Å)	Относительная интенсивность
9,362	9,4391	7,2
10,42	8,4828	13,1
10,861	8,139	16,4
11,98	7,3813	7,8
14,401	6,1454	10,8
16,759	5,2857	12
18,26	4,8544	100
19,718	4,4987	10,2
20,74	4,2791	20,3
21,396	4,1494	9,2
23,981	3,7078	7,3
25,041	3,5531	12,6
26,321	3,3832	13,3
28,759	3,1017	5,8
29,541	3,0213	9,1
31,838	2,8084	6,7
36,64	2,4506	9,2
42,182	2,1406	6,5

[00142] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пиперидиновая соль Формулы I (форма 2) характеризуется профилем РПД, содержащим пик при одном из углов, приведенных в Таблице 7А. В других аспектах пиперидиновая соль Формулы I (форма 2) характеризуется профилем РПД, содержащим более одного пика при одном из углов, приведенных в Таблице 7А выше. В других аспектах пиперидиновая соль Формулы I (форма 2) характеризуется профилем РПД, содержащим два пика, выбранных из углов, приведенных в Таблице 7А выше. В других аспектах пиперидиновая соль Формулы I (форма 2) характеризуется профилем РПД, содержащим три пика, выбранных из углов, приведенных в Таблице 7А выше. В других аспектах пиперидиновая соль Формулы I (форма 2) характеризуется профилем РПД, содержащим четыре пика, выбранных из углов, приведенных в Таблице 7А выше. В других аспектах пиперидиновая соль Формулы I (форма 2) характеризуется профилем РПД, содержащим пять пиков, выбранных из углов, приведенных в Таблице 7А выше. В других аспектах пиперидиновая соль Формулы I (форма 2) характеризуется профилем РПД, содержащим шесть пиков, выбранных из углов, приведенных в Таблице 7А выше. В других аспектах пиперидиновая соль Формулы I (форма 2) характеризуется профилем РПД, содержащим семь пиков, выбранных из углов, приведенных в Таблице 7А выше. В других аспектах пиперидиновая соль Формулы I (форма 2) характеризуется профилем РПД, содержащим восемь пиков, выбранных из углов, приведенных в Таблице 7А выше. В других аспектах пиперидиновая соль Формулы I (форма 2) характеризуется профилем РПД, содержащим девять пиков, выбранных из углов, приведенных в Таблице 7А выше. В других аспектах пиперидиновая соль Формулы I (форма 2) характеризуется профилем РПД, содержащим десять пиков, выбранных из углов, приведенных в Таблице 7А выше. В других аспектах пиперидиновая соль Формулы I (форма 2) характеризуется профилем РПД, содержащим более десяти пиков, выбранных из углов, приведенных в Таблице 7А выше.

[00143] В некоторых вариантах осуществления пиперидиновая соль Формулы I (форма 2) характеризуется профилем РПД, содержащим пик при $18,3^\circ \pm 0,2^\circ$ 2-тета. В других вариантах осуществления пиперидиновая соль Формулы I (форма 2) характеризуется профилем РПД, содержащим пики при $16,8^\circ$ и $18,3^\circ \pm 0,2^\circ$ 2-тета. В других вариантах осуществления пиперидиновая соль Формулы I (форма 2) характеризуется профилем РПД, содержащим пики при $10,9^\circ$, $16,8^\circ$ и $18,3^\circ \pm 0,2^\circ$ 2-тета. В других вариантах осуществления пиперидиновая соль Формулы I (форма 2) характеризуется профилем РПД, содержащим пики при $16,8^\circ$, $18,3^\circ$ и $20,7^\circ \pm 0,2^\circ$ 2-тета.

[00144] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пиперидиновая соль Формулы I (форма 2) характеризуется профилем РПД, содержащим пики при двух или более из 10,9, 16,8, 18,3 и 20,7 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета.

[00145] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к калиевой соли соединения Формулы I, имеющей формулу IF:



[00146] В некоторых вариантах осуществления калиевая соль Формулы I по существу не содержит какой-либо другой соли или твердой формы Формулы I.

[00147] В некоторых вариантах осуществления калиевая соль Формулы I демонстрирует по существу такой же профиль РПД, как изображенный на Фигуре 28. Профиль РПД калиевой соли Формулы I, изображенный на Фигуре 28, содержит углы отражения (градусы 2-тета $\pm 0,2$ градуса 2-тета), межплоскостные расстояния (значения d) и относительные интенсивности, приведенные в Таблице 8:

Таблица 8. Данные РПД для кристаллической формы калиевой соли Формулы I (Формулы IF), изображенные на Фиг. 28.

Угол (градусы 2-тета $\pm 0,2$ градуса 2-тета)	Значение d (Å)	Относительная интенсивность
3,441	25,6562	20,4
6,215	14,2085	13,3
9,14	9,667	68,4
10,379	8,5159	100
12,46	7,0981	25,5
15,098	5,8634	39,8
17,32	5,1157	48,3
18,019	4,9189	70,7
19,339	4,586	18,4
20,221	4,3878	12,2
21,117	4,2037	19,7
22,78	3,9004	42,2
23,394	3,7994	13,9
24,359	3,6511	72,8

Угол (градусы 2-тета $\pm$ 0,2 градуса 2- тета)	Значение d (Å)	Относительная интенсивность
25,837	3,4455	19,4
26,541	3,3557	22,1
27,201	3,2757	15,3
27,778	3,209	17
31,741	2,8167	18,7

[00148] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения калиевая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим пик при одном из углов, приведенных в Таблице 8. В других аспектах калиевая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим более одного пика при одном из углов, приведенных в Таблице 8 выше. В других аспектах калиевая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим два пика, выбранных из углов, приведенных в Таблице 8 выше. В других аспектах калиевая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим три пика, выбранных из углов, приведенных в Таблице 8 выше. В других аспектах калиевая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим четыре пика, выбранных из углов, приведенных в Таблице 8 выше. В других аспектах калиевая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим пять пиков, выбранных из углов, приведенных в Таблице 8 выше. В других аспектах калиевая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим шесть пиков, выбранных из углов, приведенных в Таблице 8 выше. В других аспектах калиевая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим семь пиков, выбранных из углов, приведенных в Таблице 8 выше. В других аспектах калиевая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим восемь пиков, выбранных из углов, приведенных в Таблице 8 выше. В других аспектах калиевая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим девять пиков, выбранных из углов, приведенных в Таблице 8 выше. В других аспектах калиевая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим десять пиков, выбранных из углов, приведенных в Таблице 8 выше. В других аспектах калиевая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим более десяти пиков, выбранных из углов, приведенных в Таблице 8 выше.

[00149] В некоторых вариантах осуществления калиевая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 9,1, 10,4, 18,0 и 19,3 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета. В других вариантах осуществления калиевая соль Формулы I характеризуется профилем

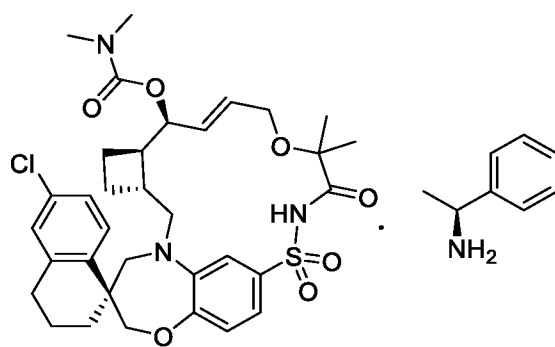
РПД, содержащим пики при 10,4, 18,0, 19,3, 22,8 и 24,4 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В других вариантах осуществления калиевая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 9,1, 10,4, 19,3 и 22,8 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В других вариантах осуществления калиевая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 9,1, 10,4, 18,0, 19,3 и 24,4 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В других вариантах осуществления калиевая соль Формулы I характеризуется профилем РПД пики при 9,1, 10,4, 18,0, 19,3, 22,8 и 24,4 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В других вариантах осуществления калиевая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 9,1, 10,4, 15,1, 18,0, 19,3, 22,8 и 24,4 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета.

[00150] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения калиевая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим пики при двух или более из 9,1, 10,4, 12,5, 15,1, 18,0, 19,3, 22,8 и 24,4 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета.

[00151] В некоторых вариантах осуществления калиевая соль Формулы I может быть охарактеризована по существу такой же термограммой ДСК, как изображенная на Фигуре 29. Как изображено на Фигуре 29, калиевая соль Формулы I дает эндотермический пик при 149,53 °C с температурой начала пика 135,10 °C и энтальпией плавления 45,20 Дж/г при нагревании со скоростью 10 °C/мин. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения калиевая соль Формулы I характеризуется термограммой ДСК, содержащей эндотермический пик при около 150 °C. В других вариантах осуществления настоящего изобретения калиевая соль Формулы I характеризуется энтальпией плавления по ДСК около 45 Дж/г.

[00152] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения калиевая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим пики при одном или более из 9,1, 10,4, 12,5, 15,1, 18,0, 19,3, 22,8 и 24,4 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета, и термограммой ДСК, содержащей эндотермический пик при около 150 °C при нагревании со скоростью 10 °C/мин.

[00153] В некоторых вариантах осуществления данное изобретение относится к (S)-(-)- α -метилбензиламиновой соли соединения Формулы I, имеющей формулу IG:



(IG).

[00154] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме (S)-(-)-α-метилбензиламиновой соли Формулы I.

[00155] В некоторых вариантах осуществления (S)-(-)-α-метилбензиламиновая соль Формулы I по существу не содержит какой-либо другой соли или твердой формы Формулы I.

[00156] В некоторых вариантах осуществления (S)-(-)-α-метилбензиламиновая соль Формулы I демонстрирует по существу такой профиль РПД, как изображенный на Фигуре 30. Профиль РПД (S)-(-)-α-метилбензиламиновой соли Формулы I, изображенный на Фигуре 30, содержит углы отражения (градусы 2-тета $\pm$ 0,2 градуса 2-тета), межплоскостные расстояния (значения d) и относительные интенсивности, как приведено в Таблице 9:

Таблица 9. Данные РПД для кристаллической формы (S)-(-)-α-метилбензиламиновой соли Формулы I (Формулы IG), изображенные на Фигуре 30.

Угол (градусы 2-тета $\pm$ 0,2 градуса 2- тета)	Значение d (Å)	Относительная интенсивность
6,08	14,5254	7,4
7,841	11,2663	10,1
10,72	8,2458	6
13,781	6,4206	5,3
18,18	4,8757	100
19,94	4,4492	12,9
23,175	3,8349	4,8
31,619	2,8273	4,7

[00157] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения (S)-(-)-α-метилбензиламиновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим пик при одном из углов, приведенных в Таблице 9. В других аспектах (S)-(-)-α-метилбензиламиновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим более одного пика при одном из углов, приведенных в Таблице 9 выше. В других аспектах

(S)-(-)- α -метилбензиламиновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим два пика, выбранных из углов, приведенных в Таблице 9 выше. В других аспектах (S)-(-)- α -метилбензиламиновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим три пика, выбранных из углов, приведенных в Таблице 9 выше. В других аспектах (S)-(-)- α -метилбензиламиновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим четыре пика, выбранных из углов, приведенных в Таблице 9 выше. В других аспектах (S)-(-)- α -метилбензиламиновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим пять пиков, выбранных из углов, приведенных в Таблице 9 выше. В других аспектах (S)-(-)- α -метилбензиламиновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим шесть пиков, выбранных из углов, приведенных в Таблице 9 выше. В других аспектах (S)-(-)- α -метилбензиламиновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим семь пиков, выбранных из углов, приведенных в Таблице 9 выше. В других аспектах (S)-(-)- α -метилбензиламиновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим восемь пиков, выбранных из углов, приведенных в Таблице 9 выше.

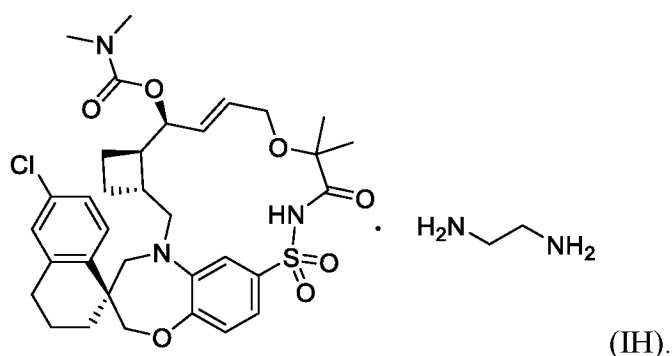
[00158] В некоторых вариантах осуществления (S)-(-)- α -метилбензиламиновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим пик при $18,2^\circ \pm 0,2^\circ$ 2-тета. В других вариантах осуществления (S)-(-)- α -метилбензиламиновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим пик при $19,9^\circ \pm 0,2^\circ$ 2-тета. В других вариантах осуществления (S)-(-)- α -метилбензиламиновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим пики при $18,2^\circ$ и $19,9^\circ \pm 0,2^\circ$ 2-тета.

[00159] В некоторых вариантах осуществления (S)-(-)- α -метилбензиламиновая соль Формулы I может быть охарактеризована по существу такой же термограммой ДСК, как изображенная на Фигуре 31. Как изображено на Фигуре 31, (S)-(-)- α -метилбензиламиновая соль Формулы I дает эндотермический пик при $75,30^\circ\text{C}$ с температурой начала пика при $47,77^\circ\text{C}$ и энтальпией плавления $106,3 \text{ Дж/г}$ с последующим эндотермическим пиком при $113,73^\circ\text{C}$ с температурой начала пика при $108,86^\circ\text{C}$ и энтальпией плавления $16,39 \text{ Дж/г}$ при нагревании со скоростью $10^\circ/\text{мин}$. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения (S)-(-)- α -метилбензиламиновая соль Формулы I характеризуется термограммой ДСК, содержащей эндотермический пик при около 75°C . В других вариантах осуществления настоящего изобретения (S)-(-)- α -метилбензиламиновая соль Формулы I характеризуется энтальпией плавления по ДСК около $106,3 \text{ Дж/г}$. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения (S)-(-)- α -метилбензиламиновая соль Формулы I характеризуется термограммой ДСК, содержащей эндотермический пик при около 114°C . В других вариантах осуществления настоящего изобретения (S)-(-)- α -

метилбензиламиновая соль Формулы I характеризуется энтальпией плавления по ДСК около 16,4 Дж/г.

[00160] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения (S)-(-)- α -метилбензиламиновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим пики при одном или более из 18,2 и 19,9 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета, и термограммой ДСК, содержащей эндотермический пик при около 75 °С или при около 114 °С при нагревании со скоростью 10 °С/мин.

[00161] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к этилендиаминовой соли соединения Формулы I, имеющей Формулу II.



[00162] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме этилендиаминовой соли соединения Формулы I.

[00163] В некоторых вариантах осуществления этилендиаминовая соль Формулы I по существу не содержит какой-либо другой соли или твердой формы Формулы I.

[00164] В некоторых вариантах осуществления этилендиаминовая соль Формулы I (форма 1) демонстрирует по существу такой же профиль РПД, как изображенный на Фигуре 32.

Профиль РПД этилендиаминовой соли Формулы I (формы 1), изображенный на Фигуре 32, содержит углы отражения (градусы 2-тета $\pm$ 0,2 градуса 2-тета), межплоскостные расстояния (значения d) и относительные интенсивности, как приведено в Таблице 10:

Таблица 10. Данные РПД для кристаллической формы этилендиаминовой соли Формулы I (формы 1), изображенные на Фиг. 32.

Угол (градусы 2-тета $\pm$ 0,2 градуса 2-тета)	Значение d (Å)	Относительная интенсивность
9,419	9,3814	51,5
10,6	8,3391	52,8
12,758	6,9329	24,9
15,38	5,7564	39,3

Угол (градусы 2-тета ± 0,2 градуса 2- тета)	Значение d (Å)	Относительная интенсивность
17,659	5,0183	75,1
18,3	4,844	100
19,619	4,521	38,4
20,421	4,3455	20,3
21,521	4,1256	29,2
22,04	4,0297	34,4
23,12	3,8439	26,9
23,602	3,7664	16,1
24,759	3,593	25,6
25,961	3,4292	17,4
26,862	3,3162	15,7
27,495	3,2414	16,4
39,96	2,2543	11,8

[00165] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения этилендиаминовая соль Формулы I (форма 1) характеризуется профилем РПД, содержащим пик при одном из углов, приведенных в Таблице 10. В других аспектах этилендиаминовая соль Формулы I (форма 1) характеризуется профилем РПД, содержащим более одного пика при одном из углов, приведенных в Таблице 10 выше. В других аспектах этилендиаминовая соль Формулы I (форма 1) характеризуется профилем РПД, содержащим два пика, выбранных из углов, приведенных в Таблице 10 выше. В других аспектах этилендиаминовая соль Формулы I (форма 1) характеризуется профилем РПД, содержащим три пика, выбранных из углов, приведенных в Таблице 10 выше. В других аспектах этилендиаминовая соль Формулы I (форма 1) характеризуется профилем РПД, содержащим четыре пика, выбранных из углов, приведенных в Таблице 10 выше. В других аспектах этилендиаминовая соль Формулы I (форма 1) характеризуется профилем РПД, содержащим пять пиков, выбранных из углов, приведенных в Таблице 10 выше. В других аспектах этилендиаминовая соль Формулы I (форма 1) характеризуется профилем РПД, содержащим шесть пиков, выбранных из углов, приведенных в Таблице 10 выше. В других аспектах этилендиаминовая соль Формулы I (форма 1) характеризуется профилем РПД, содержащим семь пиков, выбранных из углов, приведенных в Таблице 10 выше. В других аспектах этилендиаминовая соль Формулы I (форма 1) характеризуется профилем РПД, содержащим восемь пиков, выбранных из углов, приведенных в Таблице 10 выше. В других аспектах этилендиаминовая соль Формулы I (форма 1) характеризуется профилем РПД, содержащим девять пиков, выбранных из углов, приведенных в Таблице 10 выше. В других аспектах этилендиаминовая соль Формулы I (форма 1) характеризуется профилем

РПД, содержащим десять пиков, выбранных из углов, приведенных в Таблице 10 выше. В других аспектах этилендиаминовая соль Формулы I (форма 1) характеризуется профилем РПД, содержащим более десяти пиков, выбранных из углов, приведенных в Таблице 10 выше.

[00166] В других вариантах осуществления этилендиаминовая соль Формулы I (форма 1) характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 9,4, 10,6, 17,7 и 18,3 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета. В других вариантах осуществления этилендиаминовая соль Формулы I (форма 1) характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 9,4, 10,6, 15,4, 17,7 и 18,3 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета. В других вариантах осуществления этилендиаминовая соль Формулы I (форма 1) характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 9,4, 10,6, 15,4, 17,7, 18,3 и 19,6 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета. В других вариантах осуществления этилендиаминовая соль Формулы I (форма 1) характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 9,4, 10,6, 15,4, 17,7, 18,3, 19,6 и 22,0 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета. В других вариантах осуществления этилендиаминовая соль Формулы I (форма 1) характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 9,4, 10,6, 15,4, 17,7, 18,3, 19,6, 22,0 и 23,1 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета. В других вариантах осуществления этилендиаминовая соль Формулы I (форма 1) характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 9,4, 10,6, 15,4, 17,7, 18,3, 19,6, 22,0, 23,1 и 24,8 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета.

[00167] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения этилендиаминовая соль Формулы I (форма 1) характеризуется профилем РПД, содержащим пики при двух или более из 9,4, 10,6, 15,4, 17,7, 18,3, 19,6, 22,0, 23,1 и 24,8 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета.

[00168] В других вариантах осуществления этилендиаминовая соль Формулы I (форма 2) демонстрирует по существу такой же профиль РПД, как изображенный на Фигуре 32А. Профиль РПД этилендиаминовой соли Формулы I (форма 2), изображенный на Фигуре 32А, содержит углы отражения (градусы 2-тета $\pm$ 0,2 градуса 2-тета), межплоскостные расстояния (значения d) и относительные интенсивности, как приведено в Таблице 11:

Таблица 11. Данные РПД для кристаллической формы этилендиаминовой соли Формулы I (форма 2), изображенные на Фиг. 32А.

Угол (градусы 2-тета $\pm$ 0,2 градуса 2-тета)	Значение d (Å)	Относительная интенсивность
17,76	4,9899	100

Угол (градусы 2-тета ± 0,2 градуса 2- тета)	Значение d (Å)	Относительная интенсивность
21,759	4,0811	25,5
22,66	3,9208	60,5
25,86	3,4424	26,7
29,52	3,0234	41,2
30,2	2,9569	26
31,98	2,7962	5,9
35,719	2,5116	45,4
41,718	2,1633	8,5
43,539	2,0769	9
44,199	2,0474	7,4

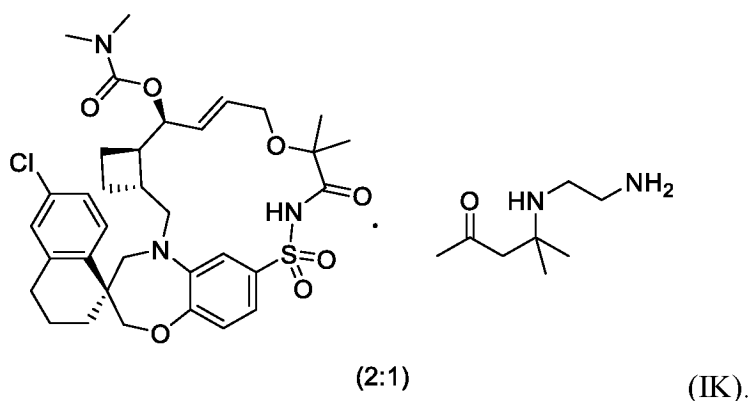
[00169] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения этилендиаминовая соль Формулы I (форма 2) характеризуется профилем РПД, содержащим пик при одном из углов, приведенных в Таблице 11. В других аспектах этилендиаминовая соль Формулы I (форма 2) характеризуется профилем РПД, содержащим более одного пика при одном из углов, приведенных в Таблице 11 выше. В других аспектах этилендиаминовая соль Формулы I (форма 2) характеризуется профилем РПД, содержащим два пика, выбранных из углов, приведенных в Таблице 11 выше. В других аспектах этилендиаминовая соль Формулы I (форма 2) характеризуется профилем РПД, содержащим три пика, выбранных из углов, приведенных в Таблице 11 выше. В других аспектах этилендиаминовая соль Формулы I (форма 2) характеризуется профилем РПД, содержащим четыре пика, выбранных из углов, приведенных в Таблице 11 выше. В других аспектах этилендиаминовая соль Формулы I (форма 2) характеризуется профилем РПД, содержащим пять пиков, выбранных из углов, приведенных в Таблице 11 выше. В других аспектах этилендиаминовая соль Формулы I (форма 2) характеризуется профилем РПД, содержащим шесть пиков, выбранных из углов, приведенных в Таблице 11 выше. В других аспектах этилендиаминовая соль Формулы I (форма 2) характеризуется профилем РПД, содержащим семь пиков, выбранных из углов, приведенных в Таблице 11 выше. В других аспектах этилендиаминовая соль Формулы I (форма 2) характеризуется профилем РПД, содержащим восемь пиков, выбранных из углов, приведенных в Таблице 11 выше. В других аспектах этилендиаминовая соль Формулы I (форма 2) характеризуется профилем РПД, содержащим девять пиков, выбранных из углов, приведенных в Таблице 11 выше. В других аспектах этилендиаминовая соль Формулы I (форма 2) характеризуется профилем РПД, содержащим десять пиков, выбранных из углов, приведенных в Таблице 11 выше. В других аспектах этилендиаминовая соль Формулы I (форма 2) характеризуется профилем

РПД, содержащим более десяти пиков, выбранных из углов, приведенных в Таблице 11 выше.

[00170] В некоторых вариантах осуществления этилендиаминовая соль Формулы I (форма 2) характеризуется профилем РПД, содержащим пик при 17,8 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета. В других вариантах осуществления этилендиаминовая соль Формулы I (форма 2) характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 17,8 и 21,8 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета. В других вариантах осуществления этилендиаминовая соль Формулы I (форма 2) характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 17,8, 21,8 и 22,7 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета. В других вариантах осуществления этилендиаминовая соль Формулы I (форма 2) характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 17,8, 21,8, 22,7 и 25,9 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета. В других вариантах осуществления этилендиаминовая соль Формулы I (форма 2) характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 17,8, 21,8, 22,7, 25,9 и 29,5 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета. В других вариантах осуществления этилендиаминовая соль Формулы I (форма 2) характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 17,8, 21,8, 22,7, 25,9, 29,5 и 35,7 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета.

[00171] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения этилендиаминовая соль Формулы I (форма 2) характеризуется профилем РПД, содержащим пики при двух или более из 17,8, 21,8, 22,7, 25,9, 29,5 и 35,7 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета.

[00172] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к 4-((2-аминоэтил)амино)-4-метилпентан-2-оновой соли соединения Формулы I, имеющего формулу ИК:



[00173] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к кристаллической форме 4-((2-аминоэтил)амино)-4-метилпентан-2-оновой соли Формулы I.

[00174] В некоторых вариантах осуществления 4-((2-аминоэтил)амино)-4-метилпентан-2-оновая соль Формулы I по существу не содержит какой-либо другой соли или твердой формы Формулы I.

[00175] В некоторых вариантах осуществления 4-((2-аминоэтил)амино)-4-метилпентан-2-оновая соль Формулы I демонстрирует по существу такой же профиль РПД, как изображенный на Фигуре 34. Профиль РПД 4-((2-аминоэтил)амино)-4-метилпентан-2-оновой соли Формулы I, изображенный на Фигуре 34, содержит углы отражения (градусы $2\text{-}\theta \pm 0,2$ градуса $2\text{-}\theta$), межплоскостные расстояния (значения d) и относительные интенсивности, как приведено в Таблице 12:

Таблица 12. Данные РПД для кристаллической формы 4-((2-аминоэтил)амино)-4-метилпентан-2-оновой соли Формулы I (Формулы IK), изображенные на Фиг. 34.

Угол (градусы $2\text{-}\theta \pm 0,2$ градуса $2\text{-}\theta$)	Значение d (Å)	Относительная интенсивность
7,26	12,1665	100
9,638	9,169	5,2
11,18	7,9079	5,6
12,16	7,2722	17,8
12,76	6,9317	17,7
14,14	6,2585	16,2
16,26	5,4469	37,8
17,159	5,1633	36,5
17,96	4,9348	44,2
19,52	4,5438	20,5
20,82	4,2629	35,1
21,499	4,1298	14,6
23,2	3,8307	27,3
24,28	3,6628	37,7
26,62	3,3458	32,8
27,54	3,2361	17,2
28,74	3,1037	20
29,88	2,9878	11,9
31,02	2,8805	11,3
34,961	2,5644	4,2
35,979	2,4941	9,4
38,556	2,3331	6
39,42	2,2839	6,5
40,86	2,2067	5,4
42,274	2,1361	5,5

[00176] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения 4-((2-аминоэтил)амино)-4-метилпентан-2-оновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим пик при одном из углов, приведенных в Таблице 12. В других аспектах

4-((2-аминоэтил)амино)-4-метилпентан-2-оновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим более одного пика при одном из углов, приведенных в Таблице 12 выше. В других аспектах 4-((2-аминоэтил)амино)-4-метилпентан-2-оновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим два пика, выбранных из углов, приведенных в Таблице 12 выше. В других аспектах 4-((2-аминоэтил)амино)-4-метилпентан-2-оновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим три пика, выбранных из углов, приведенных в Таблице 12 выше. В других аспектах 4-((2-аминоэтил)амино)-4-метилпентан-2-оновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим четыре пика, выбранных из углов, приведенных в Таблице 12 выше. В других аспектах 4-((2-аминоэтил)амино)-4-метилпентан-2-оновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим пять пиков, выбранных из углов, приведенных в Таблице 12 выше. В других аспектах 4-((2-аминоэтил)амино)-4-метилпентан-2-оновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим шесть пиков, выбранных из углов, приведенных в Таблице 12 выше. В других аспектах 4-((2-аминоэтил)амино)-4-метилпентан-2-оновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим семь пиков, выбранных из углов, приведенных в Таблице 12 выше. В других аспектах 4-((2-аминоэтил)амино)-4-метилпентан-2-оновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим восемь пиков, выбранных из углов, приведенных в Таблице 12 выше. В других аспектах 4-((2-аминоэтил)амино)-4-метилпентан-2-оновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим девять пиков, выбранных из углов, приведенных в Таблице 12 выше. В других аспектах 4-((2-аминоэтил)амино)-4-метилпентан-2-оновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим десять пиков, выбранных из углов, приведенных в Таблице 12 выше. В других аспектах 4-((2-аминоэтил)амино)-4-метилпентан-2-оновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим более десяти пиков, выбранных из углов, приведенных в Таблице 12 выше.

[00177] В некоторых вариантах осуществления 4-((2-аминоэтил)амино)-4-метилпентан-2-оновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 16,3, 17,2 и 18,0 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В других вариантах осуществления 4-((2-аминоэтил)амино)-4-метилпентан-2-оновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД пики при 12,2, 12,8, 16,3, 17,2, 18,0 и 20,8 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В других вариантах осуществления 4-((2-аминоэтил)амино)-4-метилпентан-2-оновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 16,3, 17,2, 18,0, 20,8, 23,2, 24,3 и 26,6 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В других вариантах осуществления 4-((2-аминоэтил)амино)-4-метилпентан-2-оновая соль Формулы I характеризуется профилем

РПД, содержащим пики при 7,3, 12,2, 12,8, 16,3 и 17,2 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета. В других вариантах осуществления 4-((2-аминоэтил)амино)-4-метилпентан-2-оновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 7,3, 12,2, 12,8, 16,3, 17,2, 18,0, 20,8 и 23,2 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета. В других вариантах осуществления 4-((2-аминоэтил)амино)-4-метилпентан-2-оновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 7,3, 12,2, 12,8, 16,3, 17,2, 18,0, 20,8, 23,2, 24,3 и 26,6 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета.

[00178] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения 4-((2-аминоэтил)амино)-4-метилпентан-2-оновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим пики при двух или более из 7,3, 12,2, 12,8, 16,3, 17,2, 18,0, 20,8, 23,2, 24,3 и 26,6 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета.

[00179] В некоторых вариантах осуществления 4-((2-аминоэтил)амино)-4-метилпентан-2-оновая соль Формулы I может быть охарактеризована по существу такой же термограммой ДСК, как изображенная на Фигуре 35. Как изображено на Фигуре 35, 4-((2-аминоэтил)амино)-4-метилпентан-2-оновая соль Формулы I дает эндотермический пик при 170,34 °C с температурой начала пика 161,07 °C и энтальпией плавления 41,18 Дж/г при нагревании со скоростью 10 °C/мин. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения 4-((2-аминоэтил)амино)-4-метилпентан-2-оновая соль Формулы I характеризуется термограммой ДСК, содержащей эндотермический пик при около 170 °C. В других вариантах осуществления настоящего изобретения 4-((2-аминоэтил)амино)-4-метилпентан-2-оновая соль Формулы I характеризуется энтальпией плавления по ДСК около 41 Дж/г.

[00180] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения 4-((2-аминоэтил)амино)-4-метилпентан-2-оновая соль Формулы I характеризуется профилем РПД, содержащим пики при одном или более из 7,3, 12,2, 12,8, 16,3, 17,2, 18,0, 20,8, 23,2, 24,3 и 26,6 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета, и термограммой ДСК, содержащей эндотермический пик при около 170 °C при нагревании со скоростью 10 °C/мин.

[00181] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения 4-((2-аминоэтил)амино)-4-метилпентан-2-оновая соль Формулы I характеризуется по существу таким же профилем ТГА, как изображенный на Фигуре 36. Как изображено на Фигуре 36, 4-((2-аминоэтил)амино)-4-метилпентан-2-оновая соль Формулы I теряет около 13,5 % массы при нагревании до 250 °C при 20° C в минуту.

[00182] Рассматриваемые фармацевтические композиции, как правило, состоят так, чтобы обеспечить терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению в качестве активного ингредиента или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, пролекарства, сольвата, гидрата или производного. При потребности фармацевтические композиции содержат фармацевтически приемлемую соль и/или ее координационный комплекс, а также одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, носителей, включая инертные твердые разбавители и наполнители, разбавителей, включая стерильный водный раствор и различные органические растворители, усилителей проницаемости, солюбилизаторов и адъювантов.

[00183] Рассматриваемые фармацевтические композиции могут вводиться по отдельности или в комбинации с одним или более другими агентами, которые обычно также вводятся в форме фармацевтических композиций. При необходимости одно или более соединений по настоящему изобретения и другой(-ие) агент(-ы) могут смешиваться с получением препарата, либо оба компонента могут быть составлены в виде отдельных препаратов для использования их в комбинации отдельно или одновременно.

[00184] В некоторых вариантах осуществления концентрация одного или более соединений, предложенных в фармацевтических композициях по настоящему изобретению, составляет менее 100 %, 90 %, 80 %, 70 %, 60 %, 50 %, 40 %, 30 %, 20 %, 19 %, 18 %, 17 %, 16 %, 15 %, 14 %, 13 %, 12 %, 11 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, 0,9 %, 0,8 %, 0,7 %, 0,6 %, 0,5 %, 0,4 %, 0,3 %, 0,2 %, 0,1 %, 0,09 %, 0,08 %, 0,07 %, 0,06 %, 0,05 %, 0,04 %, 0,03 %, 0,02 %, 0,01 %, 0,009 %, 0,008 %, 0,007 %, 0,006 %, 0,005 %, 0,004 %, 0,003 %, 0,002 %, 0,001 %, 0,0009 %, 0,0008 %, 0,0007 %, 0,0006 %, 0,0005 %, 0,0004 %, 0,0003 %, 0,0002 % или 0,0001 % (или число в диапазоне, определяемом любыми двумя числами выше и включающем их) мас/мас, мас/об или об/об.

[00185] В некоторых вариантах осуществления концентрация одного или более соединений по настоящему изобретению составляет более 90 %, 80 %, 70 %, 60 %, 50 %, 40 %, 30 %, 20 %, 19,75 %, 19,50 %, 19,25 %, 19 %, 18,75 %, 18,50 %, 18,25 %, 18 %, 17,75 %, 17,50 %, 17,25 %, 17 %, 16,75 %, 16,50 %, 16,25 %, 16 %, 15,75 %, 15,50 %, 15,25 %, 15 %, 14,75 %, 14,50 %, 14,25 %, 14 %, 13,75 %, 13,50 %, 13,25 %, 13 %, 12,75 %, 12,50 %, 12,25 %, 12 %, 11,75 %, 11,50 %, 11,25 %, 11 %, 10,75 %, 10,50 %, 10,25 %, 10 %, 9,75 %, 9,50 %, 9,25 %, 9 %, 8,75 %, 8,50 %, 8,25 %, 8 %, 7,75 %, 7,50 %, 7,25 %, 7 %, 6,75 %, 6,50 %, 6,25 %, 6 %, 5,75 %, 5,50 %, 5,25 %, 5 %, 4,75 %, 4,50 %, 4,25 %, 4 %, 3,75 %, 3,50 %, 3,25 %, 3 %, 2,75 %, 2,50 %, 2,25 %, 2 %, 1,75 %, 1,50 %, 1,25 %, 1 %, 0,9 %, 0,8 %, 0,7 %, 0,6 %, 0,5 %, 0,4 %, 0,3 %, 0,2 %, 0,1 %, 0,09 %, 0,08 %, 0,07 %, 0,06 %, 0,05 %, 0,04 %, 0,03

%, 0,02 %, 0,01 %, 0,009 %, 0,008 %, 0,007 %, 0,006 %, 0,005 %, 0,004 %, 0,003 %, 0,002 %, 0,001 %, 0,0009 %, 0,0008 %, 0,0007 %, 0,0006 %, 0,0005 %, 0,0004 %, 0,0003 %, 0,0002 % или 0,0001 % (или число в диапазоне, определяемом любыми двумя числами выше и включающем их) мас/мас, мас/об или об/об.

[00186] В некоторых вариантах осуществления концентрация одного или более соединений по настоящему изобретению находится в диапазоне от около 0,0001 % до около 50 %, от около 0,001 % до около 40 %, от около 0,01 % до около 30 %, от около 0,02 % до около 29 %, от около 0,03 % до около 28 %, от около 0,04 % до около 27 %, от около 0,05 % до около 26 %, от около 0,06 % до около 25 %, от около 0,07 % до около 24 %, от около 0,08 % до около 23 %, от около 0,09 % до около 22 %, от около 0,1 % до около 21 %, от около 0,2 % до около 20 %, от около 0,3 % до около 19 %, от около 0,4 % до около 18 %, от около 0,5 % до около 17 %, от около 0,6 % до около 16 %, от около 0,7 % до около 15 %, от около 0,8 % до около 14 %, от около 0,9 % до около 12 %, от около 1 % до около 10 % мас/мас, мас/об или об/об.

[00187] В некоторых вариантах осуществления концентрация одного или более соединений по настоящему изобретению находится в диапазоне от около 0,001 % до около 10 %, от около 0,01 % до около 5 %, от около 0,02 % до около 4,5 %, от около 0,03 % до около 4 %, от около 0,04 % до около 3,5 %, от около 0,05 % до около 3 %, от около 0,06 % до около 2,5 %, от около 0,07 % до около 2 %, от около 0,08 % до около 1,5 %, от около 0,09 % до около 1 %, от около 0,1 % до около 0,9 % мас/мас, мас/об или об/об.

[00188] В некоторых вариантах осуществления количество одного или более соединений по настоящему изобретению равно или меньше 10 г, 9,5 г, 9,0 г, 8,5 г, 8,0 г, 7,5 г, 7,0 г, 6,5 г, 6,0 г, 5,5 г, 5,0 г, 4,5 г, 4,0 г, 3,5 г, 3,0 г, 2,5 г, 2,0 г, 1,5 г, 1,0 г, 0,95 г, 0,9 г, 0,85 г, 0,8 г, 0,75 г, 0,7 г, 0,65 г, 0,6 г, 0,55 г, 0,5 г, 0,45 г, 0,4 г, 0,35 г, 0,3 г, 0,25 г, 0,2 г, 0,15 г, 0,1 г, 0,09 г, 0,08 г, 0,07 г, 0,06 г, 0,05 г, 0,04 г, 0,03 г, 0,02 г, 0,01 г, 0,009 г, 0,008 г, 0,007 г, 0,006 г, 0,005 г, 0,004 г, 0,003 г, 0,002 г, 0,001 г, 0,0009 г, 0,0008 г, 0,0007 г, 0,0006 г, 0,0005 г, 0,0004 г, 0,0003 г, 0,0002 г или 0,0001 г (или число в диапазоне, определяемом любыми двумя числами выше и включающем их).

[00189] В некоторых вариантах осуществления количество одного или более соединений по настоящему изобретению составляет более 0,0001 г, 0,0002 г, 0,0003 г, 0,0004 г, 0,0005 г, 0,0006 г, 0,0007 г, 0,0008 г, 0,0009 г, 0,001 г, 0,0015 г, 0,002 г, 0,0025 г, 0,003 г, 0,0035 г, 0,004 г, 0,0045 г, 0,005 г, 0,0055 г, 0,006 г, 0,0065 г, 0,007 г, 0,0075 г, 0,008 г, 0,0085 г, 0,009 г, 0,0095 г, 0,01 г, 0,015 г, 0,02 г, 0,025 г, 0,03 г, 0,035 г, 0,04 г, 0,045 г, 0,05 г, 0,055 г, 0,06 г, 0,065 г, 0,07 г, 0,075 г, 0,08 г, 0,085 г, 0,09 г, 0,095 г, 0,1 г, 0,15 г, 0,2 г, 0,25 г, 0,3 г, 0,35 г, 0,4 г, 0,45 г, 0,5 г, 0,55 г, 0,6 г, 0,65 г, 0,7 г, 0,75 г, 0,8 г, 0,85 г,

0,9 г, 0,95 г, 1 г, 1,5 г, 2 г, 2,5 г, 3 г, 3,5 г, 4 г, 4,5 г, 5 г, 5,5 г, 6 г, 6,5 г, 7 г, 7,5 г, 8 г, 8,5 г, 9 г, 9,5 г или 10 г (или число в диапазоне, определяемом любыми двумя числами выше и включающем их).

[00190] В некоторых вариантах осуществления количество одного или более соединений по настоящему изобретению находится в диапазоне 0,0001–10 г, 0,0005–9 г, 0,001–8 г, 0,005–7 г, 0,01–6 г, 0,05–5 г, 0,1–4 г, 0,5–4 г или 1–3 г.

[00191] Соединения по настоящему изобретению могут быть эффективны в широком диапазоне дозировок. Например, при лечении взрослых людей примерами дозировок, которые могут использоваться, служат дозировки от 0,01 до 1000 мг, от 0,5 до 100 мг, от 1 до 50 мг в день и от 5 до 40 мг. Типичная дозировка составляет от 10 до 30 мг в день. Точная дозировка будет зависеть от пути введения, формы, в которой соединение вводится, субъекта, подвергаемого лечению, массы тела субъекта, подвергаемого лечению, а также от предпочтений и опыта лечащего врача.

[00192] Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению обычно содержит активный ингредиент (т. е. соединение по изобретению) по настоящему изобретению или фармацевтически приемлемую соль и/или ее координационный комплекс, а также один или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, носителей, включая, без ограничений, инертные твердые разбавители и наполнители, разбавителей, включая стерильный водный раствор и различные органические растворители, усилителей проницаемости, солюбилизаторов и адъювантов.

[00193] Ниже описаны не имеющие ограничительного характера примеры фармацевтических композиций и способов их получения.

Фармацевтические композиции для перорального введения.

[00194] В некоторых вариантах осуществления предложена фармацевтическая композиция для перорального введения, содержащая соединение по настоящему изобретению, и фармацевтическое вспомогательное вещество, подходящее для перорального введения.

[00195] В некоторых вариантах осуществления в изобретении предложена твердая фармацевтическая композиция для перорального введения, содержащая: (1) эффективное количество соединения по настоящему изобретению; необязательно (2) эффективное количество второго агента; и (3) фармацевтическое вспомогательное вещество, подходящее для перорального введения. В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит: (4) эффективное количество третьего агента.

[00196] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция может представлять собой жидкую фармацевтическую композицию, приемлемую для

перорального потребления. Фармацевтические композиции по настоящему изобретению, подходящие для перорального введения, могут быть представлены в виде дискретных дозированных форм, таких как капсулы, саше или таблетки, или жидкости, или аэрозольные распылители, каждая из которых содержит заданное количество активного ингредиента в виде порошка или гранул, раствора или суспензии в водной или неводной жидкости, эмульсии типа «масло в воде» или эмульсии типа «вода в масле». Такие дозированные формы могут быть получены любым из способов фармации, но все способы включают этап связывания активного ингредиента с носителем, который содержит один или более необходимых ингредиентов. Как правило, композиции получают путем равномерного и тщательного смешивания активного ингредиента с жидкими носителями или мелкодисперсными твердыми носителями, или обоими видами носителей, а затем, при необходимости, приданием продукту желаемого вида. Например, таблетка может быть изготовлена путем прессования или формования, необязательно с одним или более дополнительных ингредиентов. Прессованные таблетки могут быть получены путем прессования в подходящем устройстве активного ингредиента в сыпучей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно смешанной со вспомогательным веществом, таким как, без ограничений, связующее вещество, смазывающее вещество, инертный разбавитель и/или поверхностно-активное вещество или диспергирующее средство. Формованные таблетки могут быть получены путем формования в подходящем устройстве смеси порошкового соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем.

[00197] Данное изобретение дополнительно охватывает безводные фармацевтические композиции и дозированные формы, содержащие активный ингредиент, поскольку вода может способствовать разложению некоторых соединений. Например, вода может добавляться (например, 5 %) в фармацевтической области техники для моделирования длительного хранения с целью определения характеристик, таких как срок хранения или стабильность составов с течением времени. Безводные фармацевтические композиции и дозированные формы по настоящему изобретению могут быть получены с использованием безводных ингредиентов или ингредиентов с низким содержанием влаги в условиях низкой влажности. Фармацевтические композиции и дозированные формы по настоящему изобретению, которые содержат лактозу, могут быть сделаны безводными, если ожидается существенный контакт с влагой и/или влажностью во время изготовления, упаковки и/или хранения. Безводная фармацевтическая композиция может быть получена и храниться таким образом, чтобы сохранялась ее безводная природа. Соответственно, безводные композиции могут упаковываться с использованием материалов, известных

своей способностью предотвращать воздействие воды, что позволяет включить их в соответствующие предписанные правилами наборы. Примеры приемлемой упаковки включают, без ограничений, герметично запечатанные фольгу, пластик или т. п., контейнеры с разовой дозой, блистерную упаковку и контурную упаковку.

[00198] Активный ингредиент может быть объединен с фармацевтическим носителем посредством тщательного перемешивания в соответствии с общепринятыми методиками составления фармацевтических композиций. Носитель может иметь большое количество форм в зависимости от формы препарата, желаемой для введения. При изготовлении композиций пероральных дозированных форм в качестве носителей может использоваться любая из обычных фармацевтических сред, таких как, например, вода, гликоли, масла, спирты, ароматизирующие агенты, консерванты, красители и т. п. в случае пероральных жидких препаратов (таких как суспензии, растворы и эликсиры) или аэрозолей; либо могут использоваться такие носители, как крахмалы, сахара, микрокристаллическая целлюлоза, разбавители, гранулирующие агенты, смазывающие вещества, связующие вещества и агенты для улучшения распадаемости в случае пероральных твердых препаратов, в некоторых вариантах осуществления без применения лактозы. Например, для твердых пероральных препаратов приемлемые носители включают порошки, капсулы и таблетки. При необходимости таблетки могут быть покрыты с использованием стандартных водных или неводных методов.

[00199] Связующие вещества, пригодные для использования в фармацевтических композициях и дозированных формах, включают, без ограничения, кукурузный крахмал, картофельный крахмал или другие крахмалы; желатин; природные и синтетические камеди, такие как аравийская камедь, альгинат натрия, альгиновая кислота, другие альгинаты, порошкообразная трагакантовая камедь, гуаровая камедь; целлюлозу и ее производные (например, этилцеллюлозу, целлюлозы ацетат, карбоксиметилцеллюлозу кальция, карбоксиметилцеллюлозу натрия); поливинилпирролидон; метилцеллюлозу; предварительно желатинизированный крахмал; гидроксипропилметилцеллюлозу; микрокристаллическую целлюлозу и их смеси.

[00200] Примеры пригодных наполнителей для использования в фармацевтических композициях и дозированных формах, описанных в настоящем документе, включают, без ограничений, тальк, карбонат кальция (например, гранулы или порошок), микрокристаллическую целлюлозу, порошкообразную целлюлозу, декстраты, каолин, маннит, силиконовую кислоту, сорбит, крахмал, предварительно желатинизированный крахмал и их смеси.

[00201] Агенты для улучшения распадаемости могут использоваться в композициях по настоящему изобретению для получения таблеток, распадающихся при попадании в водную среду. Слишком большое количество агента для улучшения распадаемости может давать таблетки, которые могут распадаться во флаконе. Слишком малое его количество может быть недостаточным для распада, что может влиять на скорость и степень высвобождения активного ингредиента(-ов) из дозированной формы. Таким образом, достаточное количество агента для улучшения распадаемости, которое не является ни слишком малым, ни слишком большим, чтобы отрицательно влиять на высвобождение активного ингредиента(-ов), может использоваться для получения дозированных форм соединений, описанных в настоящем документе. Количество используемого агента для улучшения распадаемости может варьироваться в зависимости от типа состава и способа введения и может быть легко определено специалистом в данной области техники. В фармацевтической композиции может использоваться от около 0,5 до около 15 % мас. агента для улучшения распадаемости, или от около 1 до около 5 % мас. агента для улучшения распадаемости. Агенты для улучшения распадаемости, которые могут использоваться для получения фармацевтических композиций и дозированных форм по настоящему изобретению, включают, без ограничения, агар-агар, альгиновую кислоту, карбонат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, кроскармеллозу натрия, кросповидон, полакрилин калия, натрия крахмал гликолят, картофельный или тапиоковый крахмал, другие крахмалы, предварительно желатинизированный крахмал, другие крахмалы, глины, другие альгины, другие целлюлозы, камеди или их смеси.

[00202] Смазывающие средства, которые могут использоваться для образования фармацевтических композиций и дозированных форм по настоящему изобретению, включают, без ограничения, стеарат кальция, стеарат магния, минеральное масло, легкое минеральное масло, глицерин, сорбит, маннит, полиэтиленгликоль, другие гликоли, стеариновую кислоту, лаурилсульфат натрия, тальк, гидрогенизированное растительное масло (например, арахисовое масло, хлопковое масло, подсолнечное масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло), стеарат цинка, этилолеат, этил лаурат, агар или их смеси. Дополнительные смазывающие средства включают, например, силоидный силикагель, коагулированный аэрозоль синтетического диоксида кремния или их смеси. Смазывающее средство может необязательно быть добавлено в количестве менее около 1 % мас. фармацевтической композиции.

[00203] Если для перорального введения желательны водные суспензии и/или настойки, то активный ингредиент в их составе может быть объединен с различными подсластителями или ароматизирующими агентами, красителями или красящими

веществами, и, если это необходимо, эмульгаторами и/или суспендирующими агентами, вместе с такими разбавителями, как вода, этанол, пропиленгликоль, глицерин и их различные комбинации.

[00204] Таблетки могут не иметь оболочки или могут быть покрыты оболочкой с использованием известных методик, чтобы замедлить распад и всасывание в желудочно-кишечном тракте и обеспечить устойчивое действие в течение более длительного периода времени. Например, может использоваться материал, замедляющий высвобождение активного ингредиента, такой как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат. Составы для перорального применения также могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с водой или масляной средой, например, арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом.

[00205] Поверхностно-активное вещество, которое может использоваться для образования фармацевтических композиций и дозированных форм по настоящему изобретения, включает, без ограничения, гидрофильные поверхностно-активные вещества, липофильные поверхностно-активные вещества и их смеси. Таким образом, может использоваться смесь гидрофильных поверхностно-активных веществ, смесь липофильных поверхностно-активных веществ или смесь по меньшей мере одного гидрофильного поверхностно-активного вещества и по меньшей мере одно липофильного поверхностно-активного вещества.

[00206] Подходящее гидрофильное поверхностно-активное вещество может по существу иметь значение ГЛБ по меньшей мере 10, в то время как подходящие липофильные поверхностно-активные вещества могут по существу иметь значение ГЛБ равное или менее около 10. Эмпирическим параметром, используемым для описания относительной гидрофильности и гидрофобности неионных амфифильных соединений, служит гидрофильно-липофильный баланс (значение «ГЛБ»). Поверхностно-активные вещества с более низкими значениями ГЛБ являются более липофильными или гидрофобными, и обладают большей растворимостью в маслах, тогда как поверхностно-активные вещества с более высокими значениями ГЛБ являются более гидрофильными и обладают большей растворимостью в водных растворах.

[00207] Гидрофильными поверхностно-активными веществами по существу считаются соединения, которые имеют значение ГЛБ более около 10, а также анионные, катионные или цвиттерионные соединения, к которым шкала ГЛБ по существу не применима.

Аналогичным образом, липофильными (т.е. гидрофобными) поверхностно-активными веществами являются соединения, имеющие значение ГЛБ, равное или менее около 10. Однако значение ГЛБ поверхностно-активного вещества является довольно грубой оценкой, обычно используемой для разработки состава промышленных, фармацевтических и косметических эмульсий.

[00208] Гидрофильные поверхностно-активные вещества могут быть либо ионными, либо неионными. Подходящие ионные поверхностно-активные вещества включают, без ограничения, алкиламмониевые соли; соли фузидовой кислоты; производные жирных кислот и аминокислот, олигопептидов и полипептидов; глицеридные производные аминокислот, олигопептидов и полипептидов; лецитины и гидрогенизированные лецитины; лизолецитины и гидрогенизированные лизолецитины; фосфолипиды и их производные; лизофосфолипиды и их производные; соли жирнокислотных сложных эфиров карнитина; соли алкилсульфатов; соли жирных кислот; докузат натрия; ациллактаты; моно- и диацетилированные эфиры винной кислоты моно- и диглицеридов; сукцинированные моно- и диглицериды; сложные эфиры лимонной кислоты моно- и диглицеридов; и их смеси.

[00209] В вышеупомянутой группе ионные поверхностно-активные вещества включают, например: лецитины, лизолецитин, фосфолипиды, лизофосфолипиды и их производные; соли жирнокислотных сложных эфиров карнитина; соли алкилсульфатов; соли жирных кислот; докузат натрия; ациллактаты; моно- и диацетилированные эфиры винной кислоты моно- и диглицеридов; сукцинированные моно- и диглицериды; сложные эфиры лимонной кислоты моно- и диглицеридов; и их смеси.

[00210] Ионные поверхностно-активные вещества могут представлять собой ионизированные формы лецитина, лизолецитина, фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина, фосфатидилглицерина, фосфатидиновой кислоты, фосфатидилсерина, лизофосфатидилхолина, лизофосфатидилэтаноламина, лизофосфатидилглицерина, лизофосфатидиновой кислоты, лизофосфатидилсерина, ПЭГ-фосфатидилэтаноламина, ПВП-фосфатидилэтаноламина, лактатные сложные эфиры жирных кислот, стеарил-2-лактат, стеарилактат, сукцинированные моноглицериды, моно/диацетилированные сложные эфиры винной кислоты и моно/диглицеридов, сложные эфиры лимонной кислоты и моно/диглицеридов, холилсаркозин, капроат, каприлат, капрат, лаурат, мирилат, пальмитат, олеат, рицинолеат, линолеат, линоленат, стеарат, лаурилсульфат, терецилсульфат, докузат, лаурилкарнитины, пальмитилкарнитины, миристилкарнитины и их соли и смеси.

[00211] Гидрофильные неионные поверхностно-активные вещества могут включать, без ограничений, алкилглюкозиды; алкилмальтозиды; алкилтиоглюкозиды; лаурилмакроголглицериды; полиоксиалкиленалкиловые эфиры, такие как алкиловые эфиры полиэтиленгликоля; алкилфенолы полиоксиалкилена, такие как алкилфенолы полиэтиленгликоля; сложные эфиры жирных кислот и алкилфенола полиоксиалкилена, такие как сложные моноэфиры жирных кислот и полиэтиленгликоля и сложные диэфиры жирных кислот и полиэтиленгликоля; сложные глицериновые эфиры жирных кислот и полиэтиленгликоля; сложные полиглицериновые эфиры жирных кислот; сложные сорбитановые эфиры жирных кислот и полиоксиалкилена, такие как сложные сорбитановые эфиры жирных кислот и полиэтиленгликоля; гидрофильные продукты трансэтерификации полиола с по меньшей мере одним членом из группы, состоящей из глицеридов, растительных масел, гидрогенизированных растительных масел, жирных кислот и стеринов; полиоксиэтиленстерины, их производные и аналоги; полиоксиэтилированные витамины и их производные; блок-сополимеры полиоксиэтилен-полиоксипропилен; и их смеси; сложные сорбитановые эфиры жирных кислот и полиэтиленгликоля и гидрофильные продукты трансэтерификации полиола с по меньшей мере одним членом из группы, состоящей из триглицеридов, растительных масел и гидрогенизированных растительных масел. Полиол может представлять собой глицерин, этиленгликоль, полиэтиленгликоль, сорбит, пропиленгликоль, пентаэритрит или сахарид.

[00212] Другие гидрофильные неионные поверхностно-активные вещества включают, без ограничений, ПЭГ-10 лаурат, ПЭГ-12 лаурат, ПЭГ-20 лаурат, ПЭГ-32 лаурат, ПЭГ-32 дилаурат, ПЭГ-12 олеат, ПЭГ-15 олеат, ПЭГ-20 олеат, ПЭГ-20 диолеат, ПЭГ-32 олеат, ПЭГ-200 олеат, ПЭГ-400 олеат, ПЭГ-15 стеарат, ПЭГ-32 дистеарат, ПЭГ-40 стеарат, ПЭГ-100 стеарат, ПЭГ-20 дилаурат, ПЭГ-25 глицерилтриолеат, ПЭГ-32 диолеат, ПЭГ-20 глицериллаурат, ПЭГ-30 глицериллаурат, ПЭГ-20 глицерилстеарат, ПЭГ-20 глицерилолеат, ПЭГ-30 глицерилолеат, ПЭГ-30 глицериллаурат, ПЭГ-40 глицериллаурат, ПЭГ-40 пальмоядровое масло, ПЭГ-50 гидрогенизированное касторовое масло, ПЭГ-40 касторовое масло, ПЭГ-35 касторовое масло, ПЭГ-60 касторовое масло, ПЭГ-40 гидрогенизированное касторовое масло, ПЭГ-60 гидрогенизированное касторовое масло, ПЭГ-60 кукурузное масло, ПЭГ-6 каприлат/каприлатглицериды, ПЭГ-8 каприлат/каприлатглицериды, полиглицерил-10 лаурат, ПЭГ-30 холестерин, ПЭГ-25 фитостерин, ПЭГ-30 соевый стерол, ПЭГ-20 триолеат, ПЭГ-40 сорбит олеат, ПЭГ-80 сорбит лаурат, полисорбат 20, полисорбат 80, ПОЭ-9 лауриловый эфир, ПОЭ-23 лауриловый эфир, ПОЭ-10 олеиловый эфир, ПОЭ-20 олеиловый эфир, ПОЭ-20 стеариловый эфир, токоферил ПЭГ-100 сукцинат, ПЭГ-24 холестерин, полиглицерил-10

олеат, Твин 40, Твин 60, сахарозы моностеарат, сахарозы монолаурат, сахарозы монопальмитат, ПЭГ 10-100 нонилфеноловую серию, ПЭГ 15-100 октилфеноловую серию и полоксамеры.

[00213] Подходящие липофильные поверхностно-активные вещества включают, исключительно в качестве примера: жирные спирты; сложные эфиры жирных кислот и глицерина; ацетилированные сложные эфиры жирных кислот и глицерина; сложные эфиры жирных кислот и низших спиртов; сложные эфиры жирных кислот и пропиленгликоля; сложные эфиры жирных кислот и сорбитана; сложные сорбитановые эфиры жирных кислот и полиэтиленгликоля; стерина и производные стерина; полиоксиэтилированные стерина и производные стерина; алкиловые эфиры полиэтиленгликоля; сложные эфиры сахаров; простые эфиры сахаров; производные молочной кислоты и моно- и диглицеридов; гидрофобные продукты трансэстерификации полиола с по меньшей мере одним членом из группы, состоящей из глицеридов, растительных масел, гидрогенизированных растительных масел, жирных кислот и стерина; жирорастворимые витамины/производные витаминов; и их смеси. В этой группе предпочтительные липофильные поверхностно-активные вещества включают сложные эфиры жирных кислот и глицерина, сложные эфиры жирных кислот и пропиленгликоля и их смеси, или представляют собой гидрофобные продукты трансэстерификации полиола с по меньшей мере одним членом из группы, состоящей из растительных масел, гидрогенизированных растительных масел и триглицеридов.

[00214] В одном варианте осуществления композиция может содержать солюбилизатор для обеспечения хорошей солюбилизации и/или растворения соединения по настоящему изобретению и сведения к минимуму осаждения соединения по настоящему изобретению. Это может быть особенно важно для композиций для не-перорального применения, например, композиций для инъекций. Солюбилизатор также может добавляться для повышения растворимости гидрофильного лекарственного средства и/или других компонентов, таких как поверхностно-активные вещества, или для поддержания композиции в виде стабильного или гомогенного раствора или дисперсии.

[00215] Примеры подходящих солюбилизаторов включают, без ограничений, следующие: спирты и полиолы, такие как этанол, изопропанол, бутанол, бензиловый спирт, этиленгликоль, пропиленгликоль, бутандиолы и их изомеры, глицерин, пентаэритрит, сорбит, маннит, транскүтол, диметилизосорбид, полиэтиленгликоль, полипропиленгликоль, поливиниловый спирт, гидроксипропилметилцеллюлозу и другие производные целлюлозы, циклодекстрины и производные циклодекстрина; простые эфиры полиэтиленгликолей, имеющие среднюю молекулярную массу от около 200 до

около 6000, например ПЭГ эфир (гликофурол) или метокси ПЭГ тетрагидрофурфурилового спирта; амиды и другие азотсодержащие соединения, такие как 2-пирролидон, 2-пиперидон, ϵ -капролактамы, N-алкилпирролидон, N-гидроксиалкилпирролидон, N-алкилпиперидон, N-алкилкапролактамы, диметилацетамид и поливинилпирролидон; сложные эфиры, такие как этилпропионат, трибутилцитрат, ацетилтриэтилцитрат, ацетилтрибутилцитрат, триэтилцитрат, этилолеат, этилкаприлат, этилбутират, триацетин, моноацетат пропиленгликоля, диацетат пропиленгликоля, ϵ -капролактон и его изомеры, δ -валеролактон и его изомеры, β -бутиролактон и его изомеры; и другие солюбилизаторы, известные в данной области техники, такие как диметилацетамид, диметилизосорбид, N-метилпирролидоны, монооктаноин, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля и воду.

[00216] Также могут использоваться смеси солюбилизаторов. Примеры включают, без ограничений, триацетин, триэтилцитрат, этилолеат, этилкаприлат, диметилацетамид, N-метилпирролидон, N-гидроксиэтилпирролидон, поливинилпирролидон, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилциклодекстрины, этанол, полиэтиленгликоль 200-100, гликофурол, транскутол, пропиленгликоль и диметилизосорбид. Особенно предпочтительные солюбилизаторы включают сорбит, глицерин, триацетин, этиловый спирт, ПЭГ-400, гликофурол и пропиленгликоль.

[00217] Количество солюбилизатора, которое может быть включено, не имеет конкретных ограничений. Количество конкретного солюбилизатора может ограничиваться до биоприемлемого количества, которое легко сможет определить специалист в данной области техники. В некоторых случаях может быть выгодно включать солюбилизаторы в количестве значительно выше биоприемлемого количества, например, для достижения максимальной концентрации лекарственного средства, при этом избыток солюбилизатора удаляется до поставки композиции субъекту с использованием традиционных методик, таких как дистилляция или выпаривание. Таким образом, если он присутствует, солюбилизатор может иметь массовое соотношение 10 %, 25 %, 50 %, 100 % или включительно до около 200 %> мас. относительно общей массы лекарственного средства и других вспомогательных веществ. При необходимости также могут использоваться очень небольшие количества солюбилизатора, например 5 %>, 2 %>, 1 %> или даже менее. Как правило, солюбилизатор может присутствовать в количестве от около 1 %> до около 100 %, обычно от около 5 %> до около 25 %> мас.

[00218] Композиция может дополнительно включать одну или более фармацевтически приемлемых добавок и вспомогательных веществ. Такие добавки и вспомогательные вещества включают, без ограничений, агенты для устранения клейкости,

противовспенивающие агенты, буферные агенты, полимеры, антиоксиданты, консерванты, хелатирующие агенты, модуляторы вязкости, регуляторы тоничности, ароматизаторы, красители, отдушки, вещества, предающие непрозрачность, суспендирующие агенты, связующие вещества, наполнители, пластификаторы, смазывающие средства и их смеси.

[00219] Кроме того, в композицию может быть включена кислота или основание для облегчения производства, повышения стабильности или по другим причинам. Примеры фармацевтически приемлемых оснований включают аминокислоты, сложные эфиры аминокислот, гидроксид аммония, гидроксид калия, гидроксид натрия, гидрокарбонат натрия, гидроксид алюминия, карбонат кальция, гидроксид магния, алюмосиликат магния, синтетический алюмосиликат, синтетический гидрокальцит, магния-алюминия гидроксид, диизопропилэтиламин, этаноламин, этилендиамин, триэтанолламин, триэтиламин, триизопропанолламин, триметиламин, трис(гидроксиметил)аминометан (TRIS) и т. п. Также пригодны основания, которые представляют собой соли фармацевтически приемлемой кислоты, такой как уксусная кислота, акриловая кислота, адипиновая кислота, альгиновая кислота, алкансульфоновая кислота, аминокислоты, аскорбиновая кислота, бензойная кислота, борная кислота, масляная кислота, угольная кислота, лимонная кислота, жирные кислоты, муравьиная кислота, fumarовая кислота, глюконовая кислота, гидрохиносульфоновая кислота, изоаскорбиновая кислота, молочная кислота, малеиновая кислота, щавелевая кислота, парабромфенилсульфоновая кислота, пропионовая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, янтарная кислота, дубильная кислота, винная кислота, тиогликолевая кислота, толуолсульфоновая кислота, мочева кислота и т. п. Также можно использовать соли полипротонных кислот, такие как фосфат натрия, гидрофосфат натрия и дигидрофосфат натрия. Если в качестве основания выступает соль, катионом может служить любой подходящий и фармацевтически приемлемый катион, такой как аммоний, щелочные металлы, щелочноземельные металлы и т. п. Примеры могут включать, без ограничений, натрий, калий, литий, магний, кальций и аммоний.

[00220] Пригодные кислоты представляют собой фармацевтически приемлемые органические или неорганические кислоты. Примеры приемлемых неорганических кислот включают хлороводородную кислоту, бромоводородную кислоту, иодоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, борную кислоту, фосфорную кислоту и т. п. Примеры пригодных органических кислот включают уксусную кислоту, акриловую кислоту, адипиновую кислоту, альгиновую кислоту, алкансульфоновые кислоты, аминокислоты, аскорбиновую кислоту, бензойную кислоту, борную кислоту, масляную

кислоту, угольную кислоту, лимонную кислоту, жирные кислоты, муравьиную кислоту, фумаровую кислоту, глюконовую кислоту, гидрохиносульфоновую кислоту, изоаскорбиновую кислоту, молочную кислоту, малеиновую кислоту, метансульфоновую кислоту, щавелевую кислоту, парабромфенилсульфоновую кислоту, пропионовую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, салициловую кислоту, стеариновую кислоту, янтарную кислоту, дубильную кислоту, винную кислоту, тиогликолевую кислоту, толуолсульфоновую кислоту, мочевую кислоту и т. п.

Фармацевтические композиции для инъекций.

[00221] В некоторых вариантах осуществления изобретения предложена фармацевтическая композиция для инъекции, содержащая соединение по настоящему изобретению и фармацевтическое вспомогательное вещество, подходящее для инъекции. Компоненты и количества агентов в композициях соответствуют описанным в настоящем документе.

[00222] Формы, в которые могут включаться новые композиции по настоящему изобретению для введения путем инъекции, включают водные или масляные суспензии или эмульсии с использованием кунжутного масла, кукурузного масла, хлопкового масла или арахисового масла, а также настойки, маннит, декстрозу или стерильный водный раствор и аналогичные фармацевтические носители.

[00223] Водные растворы в физиологическом солевом растворе также традиционно используют для инъекций. Также могут использоваться этанол, глицерин, пропиленгликоль, жидкий полиэтиленгликоль и т. п. (и их приемлемые смеси), производные циклодекстрина и растительные масла. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, путем использования покрытия, такого как лецитин, для поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсии и путем использования поверхностно-активных веществ. Предотвращение воздействия микроорганизмов можно обеспечить использованием различных антибактериальных и противогрибковых агентов, например, парабенов, хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты, тимеросала и т. п.

[00224] Стерильные растворы для инъекций получают путем включения соединения по настоящему изобретению в необходимом количестве в подходящий растворитель с различными другими ингредиентами, перечисленными выше, с последующей стерилизацией фильтрованием при необходимости. Как правило, дисперсии получают путем включения различных стерилизованных активных ингредиентов в стерильный носитель, который содержит основную дисперсионную среду и другие необходимые ингредиенты из перечисленных выше. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных растворов для инъекций определенными желательными способами

приготовления являются методики сушки в вакууме и сушки замораживанием с получением порошка активного ингредиента плюс любого дополнительного требуемого ингредиента из его предварительно стерильно профильтрованного раствора.

Фармацевтические композиции для местной (например, трансдермальной) доставки.

[00225] В некоторых вариантах осуществления изобретения предложена фармацевтическая композиция для трансдермальной доставки, содержащая соединение по настоящему изобретению и фармацевтическое вспомогательное вещество, подходящее для трансдермальной доставки.

[00226] Композиции по настоящему изобретению могут быть составлены в виде препаратов в твердой, полутвердой или жидкой формах, пригодных для местного или поверхностного введения, таких как гели, водорастворимые желе, кремы, лосьоны, суспензии, пены, порошки, взвеси, мази, растворы, масла, пасты, суппозитории, спреи, эмульсии, физиологические солевые растворы, растворы на основе диметилсульфоксида (ДМСО). Как правило, носители с более высокой плотностью способны обеспечивать область длительного воздействия активных ингредиентов. И наоборот, состав в виде раствора может обеспечить более быстрое воздействие активного ингредиента на выбранную область.

[00227] Фармацевтические композиции также могут содержать приемлемые носители или вспомогательные вещества в твердой или гелевой фазе, которые представляют собой соединения, повышающие проникновение или способствующие доставке терапевтических молекул через роговой барьер кожи. Специалистам в области составов для наружного применения известно множество таких улучшающих проникновение молекул.

[00228] Примеры таких носителей и вспомогательных веществ включают, без ограничений, увлажнители (например, карбамид), гликоли (например, пропиленгликоль), спирты (например, этанол), жирные кислоты (например, олеиновую кислоту), поверхностно-активные вещества (например, изопропилмиристат и лаурилсульфат натрия), пирролидоны, глицерина монолаурат, сульфоксиды, терпены (например, ментол), амины, амиды, алканы, алканолы, воду, карбонат кальция, фосфат кальция, различные сахара, крахмалы, производные целлюлозы, желатин и полимеры, такие как полиэтиленгликоли.

[00229] В другом типичном составе для применения в способах по настоящему изобретению используется устройства для трансдермальной доставки («пластыри»). Такие трансдермальные пластыри могут использоваться для обеспечения непрерывной или периодической инфузии соединения по настоящему изобретению в контролируемых количествах, совместно с другим агентом или без него.

[00230] Создание и применение трансдермальных пластырей для доставки фармацевтических агентов хорошо известны специалистам в данной области техники. См., например, патент США № 5023252, 4992445 и 5001139. Такие пластыри могут быть сконструированы для непрерывной доставки, периодической доставки или доставки фармацевтических агентов по требованию.

Фармацевтические композиции для ингаляции.

[00231] Композиции для ингаляции или вдувания включают растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях или их смесях, а также порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать пригодные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, как описано выше. Предпочтительно композиции вводят в дыхательные пути перорально или интраназально для местного или системного эффекта. Композиции в предпочтительных фармацевтически приемлемых растворителях могут распыляться при помощи инертных газов. Распыленные растворы могут вдыхаться непосредственно из распыляющего устройства, или распыляющее устройство может быть соединено с лицевой маской или устройством для вентиляции легких с перемежающимся положительным давлением. Растворы, суспензии или порошковые композиции могут вводиться предпочтительно перорально или назально, из устройств, которые доставляют состав соответствующим образом.

Другие фармацевтические композиции.

[00232] Фармацевтические композиции также могут быть получены из композиций, описанных в настоящем документе, и одного или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, пригодных для сублингвального, буккального, ректального, внутрикостного, внутриглазного, интраназального, эпидурального или интраспинального введения. Способы получения таких фармацевтических композиций хорошо известны в данной области техники. См., например, Anderson, Philip O.; Knoben, James E.; Troutman, William G, eds., Handbook of Clinical Drug Data, Tenth Edition, McGraw-Hill, 2002; Pratt and Taylor, eds., Principles of Drug Action, Third Edition, Churchill Livingstone, New York, 1990; Katzung, ed., Basic and Clinical Pharmacology, Ninth Edition, McGraw Hill, 20037ybg; Goodman and Gilman, eds., The Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth Edition, McGraw Hill, 2001; Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Ed., Lippincott Williams & Wilkins., 2000; Martindale, The Extra Pharmacopoeia, Thirty-Second Edition (The Pharmaceutical Press, London, 1999); все из которых целиком включены в настоящий документ посредством ссылки.

[00233] Введение соединений или фармацевтической композиции по настоящему изобретению можно осуществлять любым из способов, обеспечивающих доставку соединений в место воздействия. Эти способы включают пероральные пути, интрадуоденальные пути, парентеральную инъекцию (включая внутривенную, внутриартериальную, подкожную, внутримышечную, интраваскулярную, интраперитонеальную или инфузионную), местное (например, трансдермальное нанесение) введение, ректальное введение, локальную доставку катетером, стентом или путем ингаляции. Соединения также можно вводить интраадипозально или интратекально.

[00234] В некоторых вариантах осуществления соединения или фармацевтическую композицию по настоящему изобретению вводят путем внутривенной инъекции.

[00235] Количество вводимого соединения будет зависеть от подвергаемого лечению субъекта, тяжести расстройства или патологического состояния, скорости введения, расположения соединения и решения лечащего врача. Однако эффективная доза находится в диапазоне от около 0,001 до около 100 мг на кг массы тела в день, предпочтительно от около 1 до около 35 мг/кг/день, однократно или в несколько приемов. Для человека массой 70 кг доза будет составлять от около 0,05 до 7 г/день, предпочтительно от около 0,05 до около 2,5 г/день. В некоторых случаях уровни дозировок ниже нижнего предела вышеуказанного диапазона могут быть более оправданными, тогда как в других случаях можно использовать большие дозы без какого-либо вредного побочного эффекта, например, при разделении таких больших доз на несколько малых доз для введения в течение суток.

[00236] В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению вводят в виде однократной дозы.

[00237] Как правило, такое введение будет осуществляться путем инъекции, например внутривенной инъекции, для быстрого введения агента. Однако при необходимости можно использовать другие пути введения. Однократная доза соединения по настоящему изобретению также может использоваться для лечения острого патологического состояния.

[00238] В некоторых вариантах осуществления соединение вводят в виде многократных доз. Введение дозы может осуществляться приблизительно один, два, три раза, четыре раза, пять раз, шесть раз или более шести раз в сутки. Введение дозы может осуществляться приблизительно один раз в месяц, один раз в две недели, один раз в неделю или один раз в сутки. В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению и другой агент вводят совместно от приблизительно одного раза

в сутки до приблизительно 6 раз в сутки. В другом варианте осуществления введение соединения по настоящему изобретения и агента продолжается менее чем примерно 7 дней. В еще одном варианте осуществления введение продолжается более чем примерно 6, 10, 14, 28 дней, двух месяцев, шести месяцев или одного года. В некоторых случаях непрерывное введение дозы осуществляют и поддерживают так долго, как это необходимо.

[00239] Введение соединений по настоящему изобретению может продолжаться так долго, как это необходимо. В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению вводят в течение более 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14 или 28 дней. В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению вводят в течение менее 28, 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 дня. В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению вводят регулярно и длительно, например, для лечения хронических эффектов.

[00240] Эффективное количество соединения по настоящему изобретению может вводиться в виде однократной или многократных доз любым из приемлемых способов введения агентов, имеющих аналогичные полезные свойства, включая ректальный, буккальный, интраназальный и трансдермальный пути, посредством внутриаартериальной инъекции, внутривенно, интраперитонеально, парентерально, внутримышечно, подкожно, перорально, местно или путем ингаляции.

[00241] Композиции по изобретению также могут быть доставлены с помощью пропитанного или покрытого устройства, такого как стент, например, или цилиндрический полимер, введенный в артерию. Такой способ введения может, например, способствовать профилактике или ослаблению рестеноза после процедур, таких как баллонная ангиопластика. Не ограничиваясь теорией, соединения по настоящему изобретению могут замедлять или ингибировать миграцию и пролиферацию клеток гладкой мускулатуры в артериальной стенке, участвующих в рестенозе. Соединение по настоящему изобретению может вводиться, например, путем местной доставки из распорок стента, из стент-графта, из имплантов или из покрытия или оболочки стента. В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению примешивают к матрице. Такая матрица может представлять собой полимерную матрицу и может служить для связывания соединения со стентом. Полимерные матрицы, приемлемые для такого применения, включают, например, сложные полиэфиры на основе лактона или сополимеры сложных эфиров, такие как полилактид, поликапролактонгликолид, сложные полиортоэфиры, полиангидриды, полиаминокислоты, полисахариды, полифосфазены, сополимеры поли(простого эфира-

сложного эфира) (например, PEO-PLLA); полидиметилсилоксан, поли(этилен-винилацетат), полимеры или сополимеры на основе акрилата (например, полигидроксиэтилметилметакрилат, поливинилпирролидинон), фторированные полимеры, такие как политетрафторэтилен и сложные эфиры целлюлозы. Приемлемые матрицы могут быть неразлагаемыми или могут разлагаться с течением времени, высвобождая соединение или соединения. Соединения по настоящему изобретению могут быть нанесены на поверхность стента различными способами, такими как покрытие методом погружения/центрифугирования, покрытие распылением, покрытие погружением и/или покрытие с помощью щеточного устройства. Соединения могут наноситься в растворителе, после чего растворителю позволяют испариться, таким образом образуя слой соединения на стенте. В альтернативном варианте осуществления соединение может быть расположено в теле стента или импланта, например, в микроканалах или микропорах. После имплантации соединение диффундирует из тела стента и контактирует с артериальной стенкой. Такие стенты могут быть получены путем погружения стента, изготовленного для размещения таких микропор или микроканалов, в раствор соединения по настоящему изобретению в подходящем растворителе с последующим испарением растворителя. Избыток лекарственного средства на поверхности стента может быть удален путем дополнительного кратковременного промывания растворителем. В других вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению могут быть ковалентно связаны со стентом или имплантом. Можно использовать линкер для ковалентного присоединения, который разлагается *in vivo*, высвобождая соединение по настоящему изобретению. Для такой цели можно использовать любую биолабильную связь, такую как сложноэфирная, амидная или ангидридная связи. Соединения по настоящему изобретению можно дополнительно вводить интраваскулярно из баллона, используемого во время ангиопластики. Для уменьшения рестеноза также можно проводить экстраваскулярное введение соединений через перикард или через адвентициальное нанесение составов по настоящему изобретению.

[00242] Предлагаются различные устройства стентов, которые можно использовать как описано, например, в следующих ссылках, все из которых включены в настоящий документ посредством ссылки: патент США № 5451233; патент США № 5040548; патент США № 5061273; патент США № 5496346; патент США № 5292331; патент США № 5674278; патент США № 3657744; патент США № 4739762; патент США № 5195984; патент США № 5292331; патент США № 5674278; патент США № 5879382; патент США № 6344053.

[00243] Соединения по изобретению можно вводить дозированно. В данной области техники известно, что вследствие межсубъектной вариабельности фармакокинетики соединения необходимо индивидуально подбирать режим дозирования для оптимальной терапии. Определение дозы соединения данного изобретения может осуществляться посредством обычного экспериментирования в соответствии с данным описанием.

[00244] Когда соединение по настоящему изобретению вводят в составе композиции, содержащей один или более агентов, и агент имеет более короткий период полувыведения, чем соединение по настоящему изобретению, то стандартную дозированную форму агента и соединения по настоящему изобретению можно скорректировать соответствующим образом.

[00245] Испытуемая фармацевтическая композиция может, например, иметь форму, подходящую для перорального введения, в виде таблетки, капсулы, пилюли, порошка, составов с замедленным высвобождением, раствора, суспензии, для парентеральной инъекции в виде стерильного раствора, суспензии или эмульсии, для местного и наружного применения в виде мази или крема, или для ректального введения в виде суппозитория. Фармацевтическая композиция может иметь стандартную дозированную форму, подходящую для разового введения точных доз. Фармацевтическая композиция будет включать общепринятый фармацевтический носитель или вспомогательное вещество, а также соединение по настоящему изобретению в качестве активного ингредиента. Кроме того, она может включать другие лекарственные или фармацевтические агенты, носители, адъюванты и т.д.

[00246] Типичные формы для парентерального введения включают растворы или суспензии активного соединения в стерильных водных растворах, например в водных растворах пропиленгликоля или декстрозы. При желании такие дозированные формы можно надлежащим образом забуферить.

Способы применения

[00247] Способ обычно включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению. Терапевтически эффективное количество испытуемой комбинации соединений может варьироваться в зависимости от предполагаемого применения (*in vitro* или *in vivo*) или субъекта и степени заболевания, которое лечат, например, от массы и возраста субъекта, тяжести заболевания, способа введения и т. п., и может быть легко определено специалистом в данной области техники. Термин также относится к дозе, которая индуцирует конкретный ответ в клетках-мишенях, например, снижение пролиферации или угнетение активности целевого белка. Конкретная доза будет варьироваться в зависимости от определенных выбранных

соединений, режима дозирования, который необходимо соблюдать, независимо от того, вводят ли ее в комбинации с другими соединениями, времени введения, ткани, в которую она вводится, и физической системы доставки, в которой она переносится.

[00248] Используемый в настоящем документе термин «IC₅₀» относится к концентрации полумаксимального ингибирования ингибитора при ингибировании биологической или биохимической функции. Этот количественный показатель указывает на то, сколько конкретного ингибитора необходимо для ингибирования данного биологического процесса (или компонента процесса, т.е. фермента, клетки, клеточного рецептора или микроорганизма) наполовину. Другими словами, это концентрация полумаксимального (50%) ингибирования (IC) вещества (50% IC или IC₅₀). IC₅₀ относится к концентрации в плазме, необходимой для получения 50% > максимального эффекта *in vivo*.

[00249] В некоторых вариантах осуществления, в способах по настоящему изобретению используют ингибитор MCL-1 со значением IC₅₀ около или менее предварительно заданного значения, как установлено в анализе *in vitro*. В некоторых вариантах осуществления ингибитор MCL-1 ингибирует MCL-1 со значением IC₅₀ около 1 нМ или менее, 2 нМ или менее, 5 нМ или менее, 7 нМ или менее, 10 нМ или менее, 20 нМ или менее, 30 нМ или менее, 40 нМ или менее, 50 нМ или менее, 60 нМ или менее, 70 нМ или менее, 80 нМ или менее, 90 нМ или менее, 100 нМ или менее, 120 нМ или менее, 140 нМ или менее, 150 нМ или менее, 160 нМ или менее, 170 нМ или менее, 180 нМ или менее, 190 нМ или менее, 200 нМ или менее, 225 нМ или менее, 250 нМ или менее, 275 нМ или менее, 300 нМ или менее, 325 нМ или менее, 350 нМ или менее, 375 нМ или менее, 400 нМ или менее, 425 нМ или менее, 450 нМ или менее, 475 нМ или менее, 500 нМ или менее, 550 нМ или менее, 600 нМ или менее, 650 нМ или менее, 700 нМ или менее, 750 нМ или менее, 800 нМ или менее, 850 нМ или менее, 900 нМ или менее, 950 нМ или менее, 1 мкМ или менее, 1,1 мкМ или менее, 1,2 мкМ или менее, 1,3 мкМ или менее, 1,4 мкМ или менее, 1,5 мкМ или менее, 1,6 мкМ или менее, 1,7 мкМ или менее, 1,8 мкМ или менее, 1,9 мкМ или менее, 2 мкМ или менее, 5 мкМ или менее, 10 мкМ или менее, 15 мкМ или менее, 20 мкМ или менее, 25 мкМ или менее, 30 мкМ или менее, 40 мкМ или менее, 50 мкМ или менее, 60 мкМ или менее, 70 мкМ или менее, 80 мкМ или менее, 90 мкМ или менее, 100 мкМ или менее, 200 мкМ или менее, 300 мкМ или менее, 400 мкМ или менее или 500 мкМ или менее (или число в диапазоне, определяемом любыми двумя числами выше и включающем их).

[00250] В некоторых вариантах осуществления ингибитор MCL-1 селективно ингибирует MCL-1 со значением IC₅₀, которое по меньшей мере в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 100 или 1000 раз меньше (или число в диапазоне, определяемом любыми

двумя числами выше и включающем их), чем значение IC50 для одного, двух или трех других MCL-1.

[00251] В некоторых вариантах осуществления ингибитор MCL-1 селективно ингибирует MCL-1 со значением IC50, которое составляет менее около 1 нМ, 2 нМ, 5 нМ, 7 нМ, 10 нМ, 20 нМ, 30 нМ, 40 нМ, 50 нМ, 60 нМ, 70 нМ, 80 нМ, 90 нМ, 100 нМ, 120 нМ, 140 нМ, 150 нМ, 160 нМ, 170 нМ, 180 нМ, 190 нМ, 200 нМ, 225 нМ, 250 нМ, 275 нМ, 300 нМ, 325 нМ, 350 нМ, 375 нМ, 400 нМ, 425 нМ, 450 нМ, 475 нМ, 500 нМ, 550 нМ, 600 нМ, 650 нМ, 700 нМ, 750 нМ, 800 нМ, 850 нМ, 900 нМ, 950 нМ, 1 мкМ, 1,1 мкМ, 1,2 мкМ, 1,3 мкМ, 1,4 мкМ, 1,5 мкМ, 1,6 мкМ, 1,7 мкМ, 1,8 мкМ, 1,9 мкМ, 2 мкМ, 5 мкМ, 10 мкМ, 15 мкМ, 20 мкМ, 25 мкМ, 30 мкМ, 40 мкМ, 50 мкМ, 60 мкМ, 70 мкМ, 80 мкМ, 90 мкМ, 100 мкМ, 200 мкМ, 300 мкМ, 400 мкМ или 500 мкМ (или в диапазоне, определяемом любыми двумя числами выше и включающем их), и указанное значение IC50 по меньшей мере в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 100 или 1000 раз меньше (или число в диапазоне, определяемом любыми двумя числами выше и включающем их), чем значение IC50 для одного, двух или трех других MCL-1.

[00252] Рассматриваемые способы являются пригодными для лечения заболевания или расстройства, связанного с MCL-1. Любое заболевание или расстройство, которое прямо или косвенно является результатом аномальной активности или уровня экспрессии MCL-1, может представлять собой предполагаемое заболевание или расстройство.

[00253] Сообщается о различных заболеваниях или расстройствах, связанных с MCL-1. Например, MCL-1 играет роль в аутоиммунных заболеваниях, нейродегенерации (например, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера и ишемия), воспалительных заболеваниях, вирусных инфекциях и раке, таком как, например, рак толстой кишки, рак молочной железы, мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, рак мочевого пузыря, рак яичников, рак предстательной железы, хронический лимфолейкоз, лимфома, миелома, острый миелоидный лейкоз или рак поджелудочной железы.

[00254] Не имеющие ограничительного характера примеры таких патологических состояний включают, без ограничений, акантому, ациноклеточную карциному, акустическую неврому, акральную лентигинозную меланому, акроспирому, острый эозинофильный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, острый мегакариобластный лейкоз, острый моноцитарный лейкоз, острый миелобластный лейкоз с созреванием, острый миелоидный лейкоз, острый миелогенный лейкоз, острый промиелоцитарный лейкоз, аденокарциному, аденоидно-кистозную карциному, аденому, аденоматоидную одонтогенную опухоль, адренокортикальную карциному, Т-клеточный лейкоз взрослых, агрессивный NK-клеточный лейкоз, рак,

связанный со СПИДом, лимфому, связанную со СПИДом, альвеолярную саркому мягких тканей, амелобластную фиброму, рак анального канала, анапластическую крупноклеточную лимфому, анапластический рак щитовидной железы, ангиоиммунобластную Т-клеточную лимфому, ангиомиолипому, ангиосаркому, рак аппендикса, астроцитому, атипичную тератоидно-рабдоидную опухоль, базальноклеточную карциному, базальноподобную карциному, В-клеточный лейкоз, В-клеточную лимфому, карциному протока Беллини, рак желчевыводящих путей, рак мочевого пузыря, бластому, рак кости, опухоль кости, глиому ствола головного мозга, опухоль головного мозга, рак молочной железы, опухоль Бреннера, опухоль бронхов, бронхиолоальвеолярную карциному, бурую опухоль, лимфому Беркитта, рак неизвестной первичной локализации, карциноидную опухоль, карциному, карциному *in situ*, карциному полового члена, карциному неизвестной первичной локализации, карциносаркому, болезнь Кастлемана, эмбриональную опухоль центральной нервной системы, астроцитому мозжечка, астроцитому головного мозга, рак шейки матки, холангиокарциному, хондрому, хондросаркому, хордому, хориокарциному, папиллому сосудистого сплетения, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический моноцитарный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз, хроническое миелопролиферативное заболевание, хронический нейтрофильный лейкоз, светлоклеточную опухоль, рак толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингиому, кожную Т-клеточную лимфому, болезнь Дегоса, дерматофибросаркому взрывающую, дермоидную кисту, десмопластическую мелкокруглоклеточную опухоль, диффузную большую В-клеточную лимфому, дизэмбриопластическую нейроэпителиальную опухоль, эмбриональную карциному, опухоль эндодермального синуса, рак эндометрия, рак эндометрия матки, эндометриоидную опухоль, Т-клеточную лимфому, ассоциированную с энтеропатией, эпендимобластому, эпендимому, эпидермоидный рак, эпителиоидную саркому, эритролейкемию, рак пищевода, эстезионейробластому, опухоль семейства Юинга, саркому семейства Юинга, саркому Юинга, внечерепную герминогенную опухоль, внегонадную герминогенную опухоль, рак внепеченочных желчных протоков, экстрамаммарную болезнь Педжета, рак маточной трубы, плод в плоде, фиброму, фибросаркому, фолликулярную лимфому, фолликулярный рак щитовидной железы, рак желчного пузыря, ганглиоглиому, ганглионеврому, рак желудка, лимфому желудка, рак желудочно-кишечного тракта, карциноидную опухоль желудочно-кишечного тракта, стромальную опухоль желудочно-кишечного тракта, опухоль зародышевых клеток, герминому, гестационную хориокарциному, гестационную трофобластную опухоль, гигантоклеточную опухоль костей, мультиформную глиобластому, глиому, глиоматоз

головного мозга, гломусную опухоль, глюкагоному, гонадобластому, гранулезоклеточную опухоль, волосатоклеточный лейкоз, рак головы и шеи, рак сердца, гемоглобинопатии, такие как β -талассемия и серповидно-клеточная анемия (SCD), гемангиобластома, гемангиоперицитомы, гемангиосаркома, гематологическое злокачественное новообразование, гепатоцеллюлярную карциному, гепатоспленическую Т-клеточную лимфому, синдром наследственного рака молочной железы и яичников, лимфому Ходжкина, гипоталамическую глиому, воспалительный рак молочной железы, внутриглазную меланому, островноклеточную карциному, островноклеточную опухоль, ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, саркому Капоши, рак почки, опухоль Клацкина, опухоль Крукенберга, рак гортани, лентиго-меланому, лейкемию, рак губ и полости рта, липосаркому, рак легкого, лютеому, лимфангиому, лимфангиосаркому, лимфоэпителиому, лимфоидный лейкоз, лимфому, макроглобулинемию, злокачественную фиброзную гистиоцитому, злокачественную фиброзную гистиоцитому кости, злокачественную глиому, злокачественную мезотелиому, злокачественную опухоль оболочки периферического нерва, злокачественную рабдоидную опухоль, злокачественную опухоль тритона, MALT-лимфому, лимфому из мантийных клеток, тучноклеточный лейкоз, мастоцитоз, опухоль средостения зародышевых клеток, опухоль средостения, медулярный рак щитовидной железы, медуллобластому, медуллоэпителиому, меланому, менингиому, карциному Меркеля, мезотелиому, метастатический плоскоклеточный рак шеи со скрытой первичной опухолью, метастатическую уротелиальную карциному, смешанную мюллерову опухоль, моноцитарную лейкемию, рак ротовой полости, муцинозную опухоль, синдром множественной эндокринной неоплазии, множественную миелому, грибовидный микоз, миелодисплазию, синдромы миелодисплазии, миелоидный лейкоз, миелоидную саркому, миелопролиферативное заболевание, миксому, рак носовой полости, рак носоглотки, новообразование, нейриному, нейробластому, нейрофибром, неврому, узловую меланому, неходжкинскую лимфому, немеланомный рак кожи, немелкоклеточный рак легкого, онкологию глаза, олигоастроцитому, олигодендроглиому, онкоцитому, менингиому оболочки зрительного нерва, рак полости рта, рак ротоглотки, остеосаркому, рак яичников, эпителиальный рак яичников, опухоль зародышевых клеток яичников, опухоль яичников с низким потенциалом злокачественности, болезнь Педжета молочной железы, опухоль Панкоста, рак поджелудочной железы, папиллярный рак щитовидной железы, папилломатоз, параганглиому, параназальный рак придаточных пазух, рак паращитовидной железы, рак полового члена, периваскулярную эпителиоидно-клеточную опухоль, рак глотки, феохромоцитому, паренхиматозную опухоль шишковидной железы

промежуточной дифференцировки, пинеобластома, питуицитому, аденому гипофиза, опухоль гипофиза, плазмноклеточную опухоль, плевропульмональную бластома, полиэмбриому, предшественницу Т-лимфобластной лимфомы, первичную лимфому центральной нервной системы, первичную выпотную лимфому, первичный гепатоцеллюлярный рак, первичный рак печени, первичный рак брюшины, примитивную нейроэктодермальную опухоль, рак предстательной железы, псевдомиксому брюшины, рак прямой кишки, почечно-клеточный рак, карциному дыхательных путей с участием гена NUT на хромосоме 15, ретинобластома, рабдомиому, рабдомиосаркому, трансформацию Рихтера, крестцово-копчиковую тератому, рак слюнной железы, саркому, Шванноматоз, карциному слюнной железы, вторичное новообразование, семинома, серозную опухоль, опухоль из клеток Сертоли-Лейдига, опухоль стромы полового канатика, синдром Сезари, перстневидно-клеточную карциному, рак кожи, мелкоклеточную синюю круглоклеточную опухоль, мелкоклеточный рак, мелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточную лимфому, рак тонкой кишки, саркому мягких тканей, соматостатиному, сажистую бородавку, опухоль спинного мозга, опухоль позвоночника, лимфому маргинальной зоны селезенки, плоскоклеточный рак, рак желудка, поверхностно распространяющуюся меланому, супратенториальную примитивную нейроэктодермальную опухоль, поверхностную эпителиально-стромальную опухоль, синовиальную саркому, Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз, Т-клеточный крупнозернистый лимфоцитарный лейкоз, Т-клеточный лейкоз, Т-клеточную лимфому, Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, тератому, терминальный лимфатический рак, рак яичка, текому, рак горла, карциному тимуса, тимому, рак щитовидной железы, переходно-клеточный рак почечной лоханки и мочеточника, переходно-клеточную карциному, рак мочевого пузыря, рак уретры, урогенитальное новообразование, саркому матки, увеальную меланому, рак влагалища, синдром Вернера Моррисона, веррукозную карциному, глиому зрительного пути, рак вульвы, макроглобулинемию Вальденстрема, опухоль Уортина, опухоль Вильмса или любую их комбинацию.

[00255] В некоторых вариантах осуществления указанный способ предназначен для лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из ангиогенеза опухоли, хронического воспалительного заболевания, такого как ревматоидный артрит, атеросклероз, воспалительного заболевания кишечника, заболеваний кожи, таких как псориаз, экзема и склеродермия, диабета, диабетической ретинопатии, ретинопатии недоношенных, возрастной макулярной дегенерации, гемангиомы, глиомы, меланомы,

саркомы Капоши, а также рака яичника, молочной железы, легкого, поджелудочной железы, простаты, толстой кишки и эпидермоида.

[00256] В других вариантах осуществления указанный способ предназначен для лечения заболевания, выбранного из рака молочной железы, рака легкого, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, рака толстой кишки, рака яичников, рака матки или рака шейки матки.

[00257] В других вариантах осуществления указанный способ предназначен для лечения заболевания, выбранного из лейкоза, такого как острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), острый лимфоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз, миелодисплазия, миелопролиферативные расстройства, острый миелогенный лейкоз (ОМЛ), хронический миелогенный лейкоз (ХМЛ), мастоцитоз, хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), множественная миелома (ММ), миелодиспластический синдром (МДС) или эпидермоидный рак.

[00258] Соединения по настоящему изобретению, а также фармацевтические композиции, содержащие их, можно вводить для лечения любого из описанных заболеваний, по отдельности или в комбинации с медикаментозным лечением. Медикаментозное лечение включает, например, хирургическое вмешательство и радиотерапию (*например*, гамма-излучение, нейтронную лучевую терапию, электронно-лучевую терапию, протонную терапию, брахитерапию, радионуклидную терапию).

[00259] В других аспектах соединения по настоящему изобретению, а также содержащие их фармацевтические композиции можно вводить для лечения любого из описанных заболеваний, по отдельности или в комбинации с одним или более другими агентами.

[00260] В других способах соединения по настоящему изобретению, а также содержащие их фармацевтические композиции можно вводить в комбинации с агонистами агентов ядерных рецепторов.

[00261] В других способах соединения по настоящему изобретению, а также содержащие их фармацевтические композиции можно вводить в комбинации с антагонистами агентов ядерных рецепторов.

[00262] В других способах соединения по настоящему изобретению, а также содержащие их фармацевтические композиции можно вводить в комбинации с антипролиферативным агентом.

Комбинированная терапия

[00263] Для лечения рака и других пролиферативных заболеваний соединения по изобретению можно использовать в комбинации с химиотерапевтическими агентами, агонистами или антагонистами ядерных рецепторов или другими антипролиферативными

агентами. Соединения по изобретению также можно применять в комбинации с медикаментозной терапией, такой как хирургическое вмешательство или радиотерапия, например, гамма-излучение, нейтронная лучевая терапия, электронно-лучевая терапия, протонная терапия, брахитерапия, радионуклидная терапия. Примеры подходящих химиотерапевтических агентов включают любые из следующих: абареликс, алдеслейкин, алемтузумаб, алитретиноин, аллопуринол, политрансретиноевая кислота, алтретамин, анастрозол, триоксид мышьяка, аспарагиназа, азациитидин, бендамустин, бевацизумаб, бексаротен, блеомицин, бортезомиб, бусульфан внутривенно, бусульфан перорально, калюстерон, капецитабин, карбоплатин, кармустин, цетуксимаб, хлорамбуцил, цисплатин, кладрибин, клофарабин, циклофосфамид, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, далтепарин натрия, дазатиниб, даунорубицин, децитабин, денилейкин, денилейкин дифтитокс, дексразоксан, доцетаксел, доксорубицин, дромостанолон пропионат, экулизумаб, эпирубицин, эрлотиниб, эстрамустин, этопозид, этопозид фосфат, этопозид, экземестан, фентанила цитрат, филграстим, флоксуридин, флударабин, флуороурацил, фулвестрант, гефитиниб, гемцитабин, гемтузумаб, озогамин, госерелин ацетат, гистрелин ацетат, ибритумомаб, тиуксетан, идарубицин, ифосфамид, иматиниб, мезилат, интерферон альфа 2а, иринотекан, лапатиниб, дитозилат, леналидомаб, летрозол, лейковорин, лейпролид ацетат, левамизол, ломустин, меклоретамин, мегестрола ацетат, мелфалан, меркаптопурин, метотрексат, метоксалан, митомицин С, митотан, митоксантрон, нандролон фенпропионат, неларабин, нофетумомаб, оксалиплатин, паклитаксел, памидронат, панобиностат, панитумомаб, пегаспаргаза, пегфилграстим, пеметрексед, динамид, пентостатин, пипоброман, пликамицин, прокарбазин, квинакрин, расбуриказ, ритуксимаб, риксолатин, сорафениб, стрептозоцин, сунитиниб, сунитиниб малеат, тамоксифен, темозоломид, тенипозид, тестолактон, талидомид, тиогуанин, тиотепа, топотекан, торемифен, тозитумомаб, трастузумаб, третиноин, урациловый иприт, валрубицин, винбластин, винкристин, винорелбин, воринестат и золедронат.

[00264] В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению можно использовать в комбинации с терапевтическим агентом, нацеленным на эпигенетический регулятор. Примеры эпигенетических регуляторов включают ингибиторы бромдомена, ингибиторы гистоновых лизин-метилтрансфераз, ингибиторы гистоновых аргининметилтрансфераз, ингибиторы гистоновых деметилаз, ингибиторы гистоновых деацетилаз, ингибиторы гистоновых ацетилаз и ингибиторы ДНК-метилтрансферазы. Ингибиторы гистондеацетилазы включают, например, воринестат. Ингибиторы гистоновых аргининметилтрансфераз включают ингибиторы белковых

аргининметилтрансфераз (PRMT), таких как PRMT5, PRMT1 и PRMT4. Ингибиторы ДНК-метилтрансферазы включают ингибиторы DNMT1 и DNMT3.

[00265] Для лечения рака и других пролиферативных заболеваний соединения по изобретению можно использовать в комбинации с препаратами таргетной терапии, включая ингибиторы янус-киназы (например, руксолитиниб), ингибиторы фосфоинозитид-3-киназы, включая селективные ингибиторы PI3K-дельта и ингибиторы PI3K широкого спектра, ингибиторы MEK, ингибиторы циклин-зависимой киназы, включая ингибиторы CDK4/6 и ингибиторы CDK9, ингибиторы BRAF, ингибиторы mTOR, ингибиторы протеасом (например, бортезомиб, карфилзомиб), ингибиторы HDAC (например, панобиностат, вориностат), ингибиторы белка ДНК-метилтрансферазы, дексаметазон, ингибиторы семейства бром- и экстратерминальных доменов (BET), ингибиторы ВТК (например, ибрутиниб, акалабрутиб), ингибиторы BCL2 (например, венетоклакс), ингибиторы PARP, ингибиторы FLT3 или ингибиторы LSD1.

[00266] В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PD-1, например, моноклональное антитело к PD-1. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб (также известный как MK-3475) или PDR001. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб или пембролизумаб. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антитело к PD1 представляет собой пембролизумаб. В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PD-L1, например моноклональное антитело к PD-L1. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело к PD-L1 представляет собой атезолизумаб, дурвалумаб или BMS-935559. В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CTLA-4, например, антитело к CTLA-4. В некоторых вариантах осуществления антитело к CTLA-4 представляет собой ипилимумаб.

[00267] В некоторых вариантах осуществления агент представляет собой алкилирующий агент, ингибитор протеасом, кортикостероид или иммуномодулирующий агент. Примеры алкилирующего агента включают циклофосфамид (CY), мелфалан (MEL) и бендамустин. В некоторых вариантах осуществления ингибитор протеасом представляет собой карфилзомиб. В некоторых вариантах осуществления кортикостероид представляет собой дексаметазон (DEX). В некоторых вариантах осуществления иммуномодулирующий агент представляет собой леналидомид (LEN) или помалидомид (POM).

[00268] Для лечения аутоиммунных или воспалительных заболеваний соединение по изобретению можно вводить в комбинации с кортикостероидом, таким как триамцинолон, дексаметазон, флуоцинолон, кортизон, преднизолон или флуметолон.

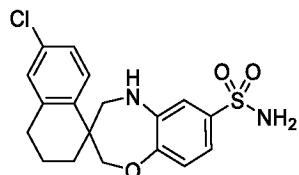
[00269] Для лечения аутоиммунных или воспалительных заболеваний соединение по изобретению можно вводить в комбинации с иммунным супрессантом, таким как флуоцинолона ацетонид (Retisert®), римексолон (AL-2178, Vexol, Alcon) или циклоспорин (Restasis®).

Синтез

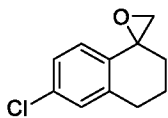
[00270] Соединения по настоящему изобретению могут быть получены с использованием многочисленных подготовительных путей, известных в литературе. Ниже представленные Схемы предоставляют общие рекомендации по получению соединений по настоящему изобретению. Специалисту в данной области будет понятно, что препараты, приведенные на Схеме, могут быть модифицированы или оптимизированы с использованием общих знаний органической химии для получения различных соединений. Примеры синтетических способов получения соединений представлены на Схемах ниже.

Промежуточное соединение 1

6'-хлороспиро[4,5-дигидро-2H-1,5-бензоксазапин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамид

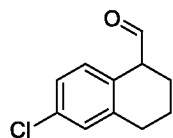


Стадия 1: 6'-хлороспиро[оксиран-2,1'-тетралин]



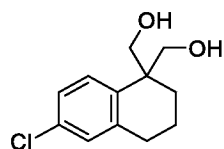
[00271] К раствору 6-хлортетралин-1-она (10,0 г, 55,3 ммоль) в ДМСО (100 мл) добавляли йодид триметилсульфония (12,4 г, 60,9 ммоль) и гидроксид калия (6,21 г, 110 ммоль), смесь перемешивали при 25 °С в течение 24 часов. Смесь добавляли в воду, охлажденную до температуры замерзания, (500 мл), экстрагировали МТБЭ (400 мл X 3), органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (500 мл X2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 6'-хлороспиро[оксиран-2,1'-тетралина] (10,0 г, 51,3 ммоль, выход 92 %).

Стадия 2: 6-хлортетралин-1-карбальдегид



[00272] К раствору 6'-хлороспиро[оксиран-2,1'-тетралина] (10,0 г, 51,3 ммоль) в ТГФ (160 мл) добавляли эфират трёхфтористого бора (364 мг, 2,57 ммоль) при -8 °С, раствор перемешивали при -8 °С в течение 10 мин. Реакционную смесь гасили насыщ. NaHCO_3 (200 мл) при -8 °С, экстрагировали водным раствором МТБЭ (400 мл X 2), органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (400 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 6-хлортетралин-1-карбальдегида (11,40 г, чистота 70 %, 40,995 ммоль, выход 79 %).

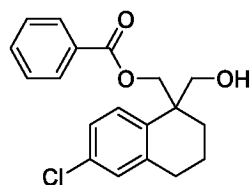
Стадия 3: [6-хлор-1-(гидроксиметил)тетралин-1-ил]метанол



[00273] К раствору 6-хлортетралин-1-карбальдегида (11,4 г, чистота 70 %, 41 ммоль) в 2-(2-гидроксиэтокси)этаноле (80 мл, 41 ммоль) добавляли параформальдегид (56 мл, 41 ммоль), затем к смеси добавляли гидроксид калия (56 мл, 41 ммоль) при 5 °С.

Реакционную смесь перемешивали при 45 °С в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли насыщенный солевой раствор (250 мл), экстрагировали ДХМ (300 мл X 3), органические фазы объединяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ПЭ: $\text{EA} = 1,5 : 1$) с получением [6-хлор-1-(гидроксиметил)тетралин-1-ил]метанола (11,2 г, чистота 75 %, выход 90 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,31-7,34 (m, 2 H), 7,11-7,14 (m, 2 H), 3,87-3,91 (m, 2 H), 3,72-3,76 (m, 2 H), 2,73-2,76 (m, 2 H), 2,11-2,15 (m, 2 H), 1,89-1,92 (m, 2 H), 1,79-1,83 (m, 2 H).

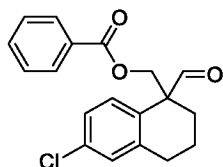
Стадия 4: 6-хлор-1-(гидроксиметил)тетралин-1-ил]метилбензоат



[00274] К раствору [6-хлор-1-(гидроксиметил)тетралин-1-ил]метанола (11,2 г, 37 ммоль) в ДХМ (150 мл) добавляли бензоилхлорид (6,26 г, 44 ммоль) при 0 °С, с последующим добавлением по каплям ДИПЭА (7,4 мл, 44 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 ч. К смеси добавляли ДХМ (150 мл), промывали насыщ. NH_4Cl (100 мл) и соевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в

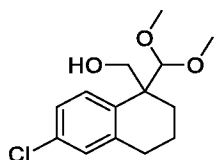
вакууме, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ПЭ: ЭА = 9: 1) с получением 11,65 г рацемического продукта. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,00-8,02 (m, 2 H), 7,57-7,61 (m, 1 H), 7,44-7,48 (m, 3 H), 7,14-7,16 (m, 2 H), 4,48 (s, 2 H), 3,74-3,82 (m, 2 H), 2,78-2,81 (m, 2 H), 1,83-1,95 (m, 4 H).

Стадия 5: (6-хлор-1-формилтетралин-1-ил)метилбензоат



[00275] К раствору [6-хлор-1-(гидроксиметил)тетралин-1-ил]метилбензоата (1,48 г, 4,47 ммоль) в ДХМ (25 мл) при 0 °С добавляли периодинан Десса-Мартина (2,84 г, 6,7 ммоль), затем смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли смесь 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ /нас. раствора NaHCO_3 в соотношении 1:1 (100 мл). Смесь экстрагировали ДХМ (100 мл x 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (15 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью ФХ на колонке с силикагелем с получением (6-хлор-1-формилтетралин-1-ил)метилбензоата (1,24 г, выход 84 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 9,61 (s, 1 H), 7,94-7,96 (m, 2 H), 7,54-7,58 (m, 1 H), 7,41-7,45 (m, 2 H), 7,15-7,21 (m, 3 H), 4,75 (d, $J = 11,6$ Гц, 1H), 4,55 (d, $J = 11,6$ Гц, 1H), 2,81-2,85 (m, 2 H), 2,19-2,23 (m, 1 H), 2,00-2,06 (m, 1 H), 1,89-1,95 (m, 2 H).

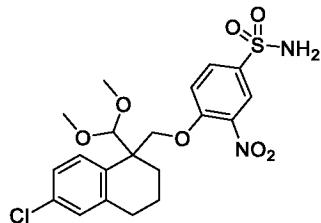
Стадия 6: [6-хлор-1-(диметоксиметил)тетралин-1-ил]метанол



[00276] К раствору (6-хлор-1-формилтетралин-1-ил)метилбензоата (1,24 г, 3,77 ммоль) в метаноле (25 мл) добавляли $p\text{-TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (35 мг, 0,19 ммоль) и триметилортоформиат (1,2 г, 11,3 ммоль). Смесь перемешивали при 70 °С в течение 4 ч, затем концентрировали до 50% объема. Остаток разбавляли ТГФ (25 мл) и добавляли 1 Н NaOH (25 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при 40 °С в течение 4 ч. Растворитель удаляли. Остаток экстрагировали ЭА (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали 1 Н NaOH (50 мл) и насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью ФХ на колонке с силикагелем (ПЭ:ЭА= 9:1) с получением [6-хлор-1-(диметоксиметил)тетралин-1-ил]метанола (0,98 г, выход 96 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,35 (d, $J = 8,4$ Гц, 1 H), 7,10-7,13 (m, 2 H), 4,49

(s, 1 H), 3,90 (dd, $J = 3,8, 11,2$ Гц, 1 H), 3,53 (dd, $J = 8,4, 11,2$ Гц, 1 H), 3,46 (s, 3 H), 3,33 (s, 3 H), 2,68-2,76 (m, 2 H), 1,99-2,06 (m, 1 H), 1,89-1,96 (m, 1 H), 1,70-1,86 (m, 2 H).

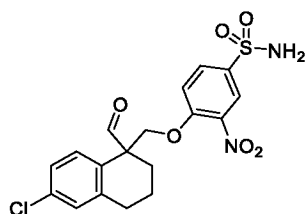
Стадия 7: 4-[[6-хлор-1-(диметоксиметил)тетралин-1-ил]метокси]-3-нитробензолсульфонамид



[00277] Колбу объемом 100 мл с перегородкой, содержащей смесь [6-хлор-1-(диметоксиметил)тетралин-1-ил]метанола (818 мг, 3,02 ммоль) и трет-бутоксид калия (779 мг, 6,94 ммоль) в атмосфере N_2 загружали в ТГФ (22 мл) с получением коричневого раствора. Раствор перемешивали в течение 5 мин при 0 °С с последующим добавлением при 0 °С раствора 4-фтор-3-нитробензолсульфонамида (731 мг, 3,32 ммоль) в ТГФ (4 мл) в течение 8 мин. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 20 мин.

Реакционную смесь гасили насыщ. NH_4Cl (10 мл). Реакционную смесь разбавляли водой (80 мл) и насыщ. NH_4Cl (50 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл). Органический слой промывали водой (70 мл) и насыщ. NH_4Cl (10 мл) и насыщенным солевым раствором (50 мл). Водные слои объединяли и подвергали обратной экстракции EtOAc (60 мл), промывали водой (60 мл) и насыщенным солевым раствором (30 мл). Органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-[[6-хлор-1-(диметоксиметил)тетралин-1-ил]метокси]-3-нитробензолсульфонамида в виде пены желтого цвета (1,52 г), который сразу использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. $R_f = 0,36$ (1:1 гексаны:EtOAc). 1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,28 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,01 (dd, $J = 2,4, 8,9$ Гц, 1H), 7,60 (dd, $J = 8,7, 16,3$ Гц, 2H), 7,50 (s, 2H), 7,19 – 7,11 (m, 2H), 4,63 (s, 1H), 4,38 – 4,26 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 2,70 (d, $J = 6,2$ Гц, 2H), 2,04 – 1,94 (m, 1H), 1,90 – 1,79 (m, 2H), 1,77 – 1,67 (m, 1H).

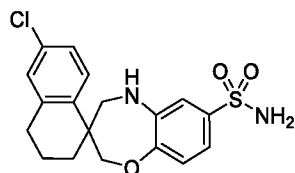
Стадия 8: 4-[(6-хлор-1-формилтетралин-1-ил)метокси]-3-нитробензолсульфонамид



[00278] Влажный катализатор Amberlyst 16 ополаскивали ацетоном и сушили под высоким вакуумом перед использованием. В КДК объемом 500 мл с перегородкой,

содержащей неочищенный 4-[[6-хлор-1-(диметоксиметил)тетралин-1-ил]метокси]-3-нитробензолсульфонамид (1,42 г, 3,02 ммоль) и предварительно обработанный влажный Amberlyst 16 (1 г, ~7,44 ммоль), в атмосфере N₂ загружали ацетон (30 мл). Реакционную смесь грели при 50 °С в течение 2 часов, фильтровали через хлопок и промывали ДХМ. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 4-[(6-хлор-1-формилтетралин-1-ил)метокси]-3-нитробензолсульфонамида в виде маслянистого вещества оранжевого/коричневого цвета (1,7 г), который сразу использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. R_f = 0,31 (1:1 гексаны:EtOAc). ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,65 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 8,03 (dd, *J* = 2,4, 8,9 Гц, 1H), 7,63 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,35 – 7,29 (m, 2H), 7,26 (dd, *J* = 2,4, 8,4 Гц, 1H), 4,77 (d, *J* = 9,6 Гц, 1H), 4,47 (d, *J* = 9,6 Гц, 1H), 2,78 (t, *J* = 6,3 Гц, 2H), 2,19 (ddd, *J* = 3,0, 8,9, 13,2 Гц, 1H), 1,99 (ddd, *J* = 2,8, 8,1, 13,5 Гц, 1H), 1,89 – 1,80 (m, 1H), 1,80 – 1,70 (m, 1H).

Стадия 9: 6'-хлороспиро[4,5-дигидро-2H-1,5-бензоксазетин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамид



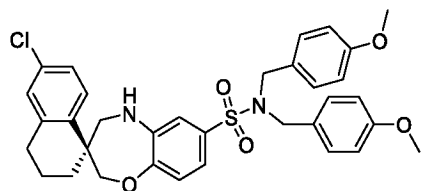
[00279] В раствор неочищенного 4-[(6-хлор-1-формилтетралин-1-ил)метокси]-3-нитробензолсульфонамида (предполагаемо 3,02 ммоль) в уксусной кислоте (50 мл) загружали порошок железа (1,69 г, 30,2 ммоль). Смесь грели при 70 °С в течение 3 ч. В смесь загружали целит, разбавляли ДХМ (50 мл), фильтровали через целитовый слой и промывали ДХМ с получением неочищенного 6'-хлороспиро[4,5-дигидро-2H-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида. R_f = 0,24 (1:1 гексаны:EtOAc). ЖХМС вычисленная для C₁₈H₁₈ClN₂O₃S (M+H)⁺: m/z = 377,07/379,07; обнаружено: 377,0/379,0.

[00280] Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, растворяли в ДХМ (30 мл), охлаждали до 0 °С и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1,99 г, 9,44 ммоль) в течение 1 мин. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 мин, затем перемешивали при КТ в течение 80 мин. Реакционную смесь гасили 10% лимонной кислотой (30 мл), разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (125 мл). Органический слой промывали 10% лимонной кислотой (10 мл) и водой (40 мл), промывали насыщенным солевым раствором (2 × 40 мл), сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 6'-хлороспиро[4,5-дигидро-2H-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (1,24 г, 2,61 ммоль, выход 86 %) в виде пенистого вещества светло-коричневого цвета. R_f = 0,45 (1:1

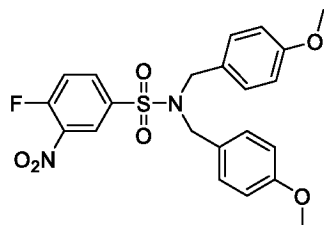
EtOAc/гексаны). ЖХМС вычисленная для $C_{18}H_{20}ClN_2O_3S$ ($M+H$)⁺: $m/z = 379,09/379,08$; обнаружено: 379,0/381,0; 1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7,81 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,26 (dd, $J = 2,4, 8,5$ Гц, 1H), 7,18 (dd, $J = 2,3, 15,2$ Гц, 2H), 7,13 (s, 2H), 7,02 (dd, $J = 2,3, 8,4$ Гц, 1H), 6,92 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,20 (t, $J = 4,1$ Гц, 1H), 4,08 (q, $J = 12,2$ Гц, 2H), 3,23 (dd, $J = 4,7, 13,7$ Гц, 1H), 2,77 – 2,65 (m, 2H), 1,87 – 1,66 (m, 3H), 1,55 (ddd, $J = 2,9, 9,7, 12,7$ Гц, 1H).

Промежуточное соединение 2

(3S)-6'-хлор-N,N-бис[(4-етоксифенил)метил]спиро[4,5-дигидро-2H-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамид



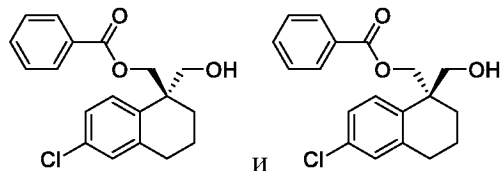
Стадия 1: 4-фтор-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-3-нитробензолсульфонамид



[00281] К охлажденному ($-35\text{ }^{\circ}\text{C}$) раствору 4-фтор-3-нитробензолсульфонилхлорида (4,89 г, 20,42 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли триэтиламин (3,13 мл, 22,46 ммоль) с последующим добавлением бис-(4-метоксибензил)амин (4,97 мл, 20,7 ммоль) в растворе THF (50 мл) в течение 30 мин, при этом температуру поддерживали при $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$. После завершения добавления температуре позволяли медленно подняться до $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 1 ч, и смесь перемешивали при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение еще одного часа. Смесь нейтрализовали 1 Н HCl до pH около 4-5 и разбавляли EtOAc (100 мл). Органический слой отделяли, промывали 1 Н HCl (10 мл), 7,5% водный раствор $NaHCO_3$ (20 мл) и соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали ДХМ (30 мл), и гексан добавляли к суспензии до тех пор, пока она не становилась мутной. Полученную суспензию обрабатывали ультразвуком в течение 2 мин и оставляли при к. т. в течение 1 ч. Смесь фильтровали и промывали гексаном с получением целевого указанного в заголовке продукта (6,85 г) без дополнительной очистки. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали ДХМ (5 мл), и гексан добавляли в соответствии с процедурами, упомянутыми выше, с получением дополнительных 0,51 г указанного в заголовке продукта. Полученный общий продукт 4-фтор-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-3-нитробензолсульфонамида составляет 7,3 г (78 %). 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 8,18-8,23 (m, 2 H), 7,75-7,79 (q, 1 H), 7,08 (d, 4

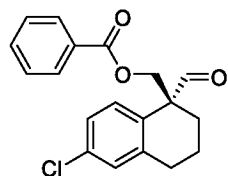
H), 6,81 (d, 4 H), 4,31 (s, 4 H), 3,71 (s, 6 H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6): δ -112,54 (s, 1F). ЖХМС вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{FN}_2\text{O}_6\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z = 461,11$; обнаружено: 461,1.

Стадия 2: [(1S)-6-хлор-1-(гидроксиметил)тетралин-1-ил]метилбензоат и [(1R)-6-хлор-1-(гидроксиметил)тетралин-1-ил]метилбензоат



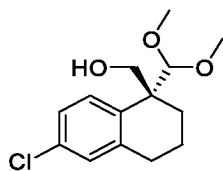
[00282] Рацемический продукт 6-хлор-1-(гидроксиметил)тетралин-1-ил]метилбензоат (промежуточное соединение 1, стадия 4) отделяли прибором Waters-SFC80 при условиях разделения: Колонка: AD-H (2,5*25 см, 10 мкм); Подвижная фаза А: Сверхкритический CO_2 , Подвижная фаза В: EtOH, А:В = 80/20 при 60 мл/мин; Время циркуляции: 15 мин; Подготовка образцов: Этанол; Объем введения: 0,8 мл Длина волны детектора 214 нм; Температура колонки: 25 °С; Противодавление: 100 бар. Отделенные продукты определяли с помощью хиральной ВЭЖХ. Условия хиральной ВЭЖХ: Хиральная колонка: AD-H, 5 мкм, 4,6 мм x 250 мм (Daicel); Подвижная фаза: Сверхкритический CO_2 /EtOH/ДЭА 70/30/0,06; Скорость потока: 2,0 мл/мин и время прогона: 12 мин; с получением [(1S)-6-хлор-1-(гидроксиметил)тетралин-1-ил]метилбензоата (P1, время удерживания = 4,952 мин) и [(1R)-6-хлор-1-(гидроксиметил)тетралин-1-ил]метилбензоата (P2, время удерживания = 6,410 мин). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,00-8,02 (m, 2 H), 7,57-7,61 (m, 1 H), 7,44-7,48 (m, 3 H), 7,14-7,16 (m, 2 H), 4,48 (s, 2 H), 3,74-3,82 (m, 2 H), 2,78-2,81 (m, 2 H), 1,83-1,95 (m, 4 H).

Стадия 3: [(1R)-6-хлор-1-формилтетралин-1-ил]метилбензоат



[00283] Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для Промежуточного соединения 1 с использованием [(1S)-6-хлор-1-(гидроксиметил)тетралин-1-ил]метилбензоата (Стадия 2, P1) для замены рацемического [6-хлор-1-(гидроксиметил)тетралин-1-ил]метилбензоата в Стадия 5. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_3) δ 9,61 (s, 1 H), 7,94-7,96 (m, 2 H), 7,55-7,58 (m, 1 H), 7,41-7,45 (m, 2 H), 7,15-7,20 (m, 3 H), 4,73-4,76 (d, 1H), 4,53-4,56 (d, 1H), 2,82-2,85 (m, 2 H), 2,20-2,26 (m, 1 H), 2,01-2,07 (m, 1 H), 1,90-1,96 (m, 2 H).

Стадия 4: [(1R)-6-хлор-1-(диметоксиметил)тетралин-1-ил]метанол



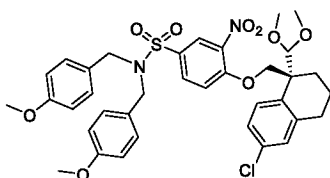
[00284] Способ А: Это соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для *Промежуточного соединения 1* с использованием [(1R)-6-хлор-1-формилтетралин-1-ил]метилбензоата вместо рацемического (6-хлор-1-формилтетралин-1-ил)метилбензоата на Стадии 6. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$): δ 7,34-7,36 (m, 1 H), 7,10-7,12 (m, 2 H), 4,49 (s, 1 H), 3,89-3,91 (d, 1 H), 3,50-3,53 (m, 1 H), 3,46 (s, 3 H), 3,33 (s, 3 H), 2,68-2,76 (m, 2 H), 1,99-2,06 (m, 1 H), 1,89-1,96 (m, 1 H), 1,70-1,86 (m, 2 H).

Способ В: Рацемический (6-хлор-1-формилтетралин-1-ил)метилбензоат (**Промежуточное соединение 1** Стадия 6) разделяли хиральной колонкой на приборе для препаративной СФХ Berger MG2 при условиях разделения: Колонка: Chiralpak IC-H (2 x 25 см); Подвижная фаза А: *i*-PrOH, подвижная фаза В: Сверхкритический CO_2 , А:В = 1/3 при 60 мл/мин; Время циркуляции (время прогона): 5 мин интервалы введения; Подготовка образцов: 20 мг/мл *i*PrOH/ДХМ; Объем введения: 0,5 мл; Длина волны детектора: 220 нм; Температура колонки: 30 °С Противодавление: 100 бар. Отделенные продукты определяли с помощью хиральной ВЭЖХ на СФХ Berger Analytical. Условия хиральной ВЭЖХ: Хиральная колонка: ChiralPak IC, 5 мкм, 4,6 мм x 250 мм (Daicel); Подвижная фаза: *i*-PrOH/сверхкритический CO_2 /EtOH 1/3; Скорость потока: 3,0 мл/мин и время прогона: 7 мин; Длина волны детектора (УФ-длина): 220 нм, 254 нм и 280 нм; Температура колонки: 30 °С; Противодавления: 120 бар, с получением

[(1S)-6-хлор-1-(диметоксиметил)тетралин-1-ил]метанола (P1, время удерживания = 1,96 мин) и

[00285] [(1R)-6-хлор-1-(диметоксиметил)тетралин-1-ил]метанола (P2, время удерживания = 2,69 мин).

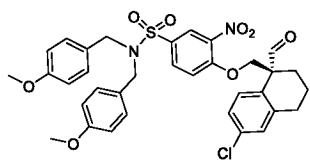
Стадия 5: *N,N*-бис[(4-метоксифенил)метил]-3-нитро-4-[(1R)-6-хлор-1-(диметоксиметил)тетралин-1-ил]метоксибензолсульфонамид



[00286] К раствору [(1R)-6-хлор-1-(диметоксиметил)тетралин-1-ил]метанола (2,96 г, 10,93 ммоль, P2) в ТГФ (50 мл) добавляли LiHMDS (11,5 мл, 11,4 ммоль) в атмосфере N_2 апри -40 °С, раствор перемешивали при -40 °С в течение 5 мин, затем по каплям добавляли 4-фтор-*N,N*-бис[(4-метоксифенил)метил]-3-нитробензолсульфонамид (7,55 г,

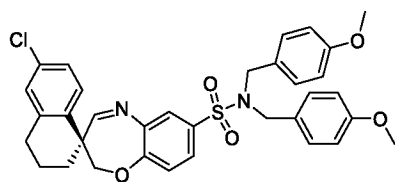
16,4 ммоль) (Стадия 1) в ТГФ (30 мл). Раствор перемешивали в течение 5 мин при $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, затем смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и гасили насыщ. водным раствором NH_4Cl (100 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (100 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщ. раствором NH_4Cl и насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя этилацетатом (ЭА) и петролевым эфиром (ПЭ), с получением *N,N*-бис[(4-метоксифенил)метил]-3-нитро-4-[(1*R*)-6-хлор-1-(диметоксиметил)тетралин-1-ил]метокси]бензолсульфонамида (6,41 г, выход 82 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,06-8,07 (m, 1 H), 7,97-8,00 (m, 1 H), 7,60-7,62 (m, 1 H), 7,49-7,51 (m, 1 H), 7,14-7,17 (m, 2 H), 6,99-7,07 (m, 4 H), 6,77-6,79 (m, 4 H), 4,62 (s, 1 H), 4,27-4,36 (m, 2 H), 4,24 (s, 4 H), 3,70 (s, 6 H), 3,39 (s, 3 H), 3,30 (s, 3 H), 2,68-2,71 (m, 2 H), 1,98-2,00 (m, 1 H), 1,81-1,85 (m, 2 H), 1,71-1,73 (m, 1 H).

Стадия 6: N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-3-нитро-4-[(1*R*)-6-хлор-1-формилтетралин-1-ил]метокси]бензолсульфонамид



[00287] К раствору *N,N*-бис[(4-метоксифенил)метил]-3-нитро-4-[(1*R*)-6-хлор-1-(диметоксиметил)тетралин-1-ил]метокси]бензолсульфонамида (6,11 г, 8,59 ммоль) в ТГФ (80 мл) и воде (20 мл) добавляли *p*-TsOH· H_2O (3,27 г, 17,18 ммоль), смесь перемешивали при $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 16 ч. Смесь охлаждали до $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ и добавляли нас. водный NaHCO_3 (100 мл). Смесь экстрагировали ЭА (100 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя ЭА и получая *N,N*-бис[(4-метоксифенил)метил]-3-нитро-4-[(1*R*)-6-хлор-1-формилтетралин-1-ил]метокси]бензолсульфонамида (6,11 г, чистота 85 %, выход 91 %).

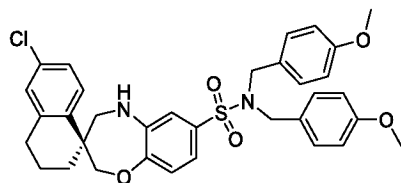
Стадия 7: (S)-6'-хлор-*N,N*-бис(4-метоксибензил)-3',4'-дигидро-2*H*,2'*H*-стиро[бензо[*b*][1,4]оксазетин-3,1'-нафталин]-7-сульфонамид



[00288] К раствору *N,N*-бис[(4-метоксифенил)метил]-3-нитро-4-[(1*R*)-6-хлор-1-формилтетралин-1-ил]метокси]бензолсульфонамида (6,11 г, 7,81 ммоль) в этаноле (40 мл)

и воде (20 мл) добавляли порошок железа (2,18 г, 39 ммоль) и NH_4Cl (827 мг, 15,6 ммоль), смесь перемешивали при 100 °С в течение 3 ч. ЖХМС показала, что реакция завершилась. Смесь фильтровали. К фильтрату добавляли H_2O (20 мл) и экстрагировали ЭА (30 мл X 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (S)-6'-хлор-N,N-бис(4-метоксибензил)-3',4'-дигидро-2H,2'H-спиро[бензо[b][1,4]оксазепин-3,1'-нафталин]-7-сульфонамида (6,11 г, чистота 70 %, выход 86 %), который сразу использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки. ЖХМС вычислено для $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 617,18; обнаружено: 617,3.

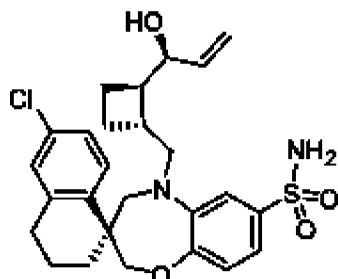
Стадия 8: (3S)-6'-хлор-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]спиро[4,5-дигидро-2H-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамид



[00289] К раствору (S)-6'-хлор-N,N-бис(4-метоксибензил)-3',4'-дигидро-2H,2'H-спиро[бензо[b][1,4]оксазепин-3,1'-нафталин]-7-сульфонамида (6,11 г, 6,73 ммоль) (неочищенного продукта на Стадии 7, чистота 70 %) в ДХМ (80 мл) по частям добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (7,14 г, 33,67 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 ч. ЖХМС показала, что реакция прошла хорошо. В реакционную смесь добавляли нас. водный NaHCO_3 (80 мл), экстрагировали ДХМ (100 мл x 3), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя Эа и ПЭ, с получением (3S)-6'-хлор-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]спиро[4,5-дигидро-2H-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (2,30 г, выход 53 %). ЖХМС вычислено для $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 619,2; обнаружено: 619,3. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,81-7,83 (m, 1 H), 7,24-7,28 (m, 2 H), 7,17-7,18 (m, 1 H), 6,95-7,06 (m, 6 H), 6,78-6,80 (m, 4 H), 6,20 (s, 1 H), 4,15 (m, 4 H), 4,08-4,14 (m, 2 H), 3,68 (s, 6 H), 3,30-3,36 (m, 1 H), 3,23-3,27 (m, 1 H), 2,71-2,75 (m, 2 H), 1,76-1,86 (m, 3 H), 1,56-1,61 (m, 1 H).

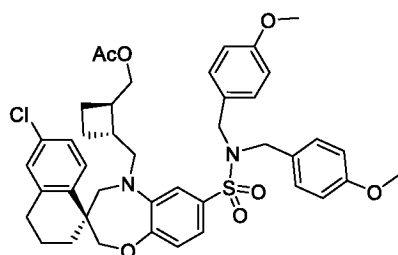
Промежуточное соединение 3

(3S)-6'-хлор-5-[[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-гидроксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамид



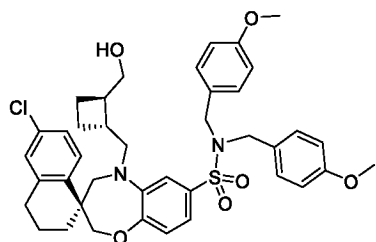
Промежуточное соединение 3

Стадия 1: [(1R,2R)-2-[(3S)-7-[бис[(4-метоксифенил)метил]сульфамойл]-6'-хлорстиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазетин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]метилацетат



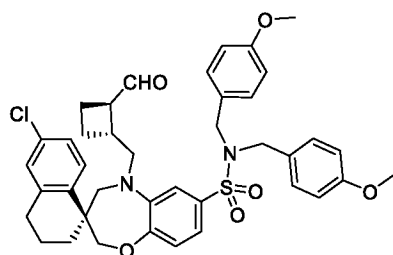
[00290] К перемешанному раствору боргидрида натрия (3,48 г, 92,0 ммоль) в ДХМ (200 мл) при 0 °С по каплям добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (7,0 мл, 92 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0 °С в течение 10 мин. По каплям при 0 °С добавляли (3S)-6'-хлор-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]спиро[4,5-дигидро-2H-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамид (28,5 г, 46,03 ммоль) и [(1R,2R)-2-формилциклобутил]метилацетат (8,63 г, 55,24 ммоль) в 200 мл ДХМ. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию контролировали с помощью ЖХ-МС. Еще 2 эквивалента боргидрида натрия (3,48 г, 92,06 ммоль) и 2,2,2-трифторуксусной кислоты (7,04 мл, 92,06 ммоль) добавляли к смеси с последующим перемешиванием в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили добавлением метанола (30 мл) и затем медленно добавляли насыщенный раствор NaHCO₃ раствор (300 мл). Полученную смесь экстрагировали ДХМ (300 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем с использованием EtOAc/гептанов (5-40 %) с получением целевого продукта [(1R,2R)-2-[(3S)-7-[бис [(4-метоксифенил) метил]сульфамоил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]метилацетата (34,5 г, 45,4 ммоль, выход 98 %) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС вычислено для C₄₀H₄₃ClN₂O₆S (M+H)⁺: m/z = 759,28/760,28; Обнаружено 759,67/760,64.

Стадия 2: (3S)-6'-хлор-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-5-[(1R,2R)-2-(гидроксиметил)циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазетин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамид



[00291] К раствору [(1R,2R)-2-[(3S)-7-[бис[(4-метоксифенил)метил]сульфамоил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]метилацетата (54,0 г, 71,1 ммоль) в ТГФ (500 мл), метаноле (500 мл) и воде (500 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (14,9 г, 355 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Растворитель удаляли, и водный слой экстрагировали ДХМ (100 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (3S)-6'-хлор-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-5-[(1R,2R)-2-(гидроксиметил)циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (52 г, выход 101 %) в виде твердого вещества белого цвета, которое сразу использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС вычислено для $\text{C}_{40}\text{H}_{45}\text{ClN}_2\text{O}_6\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 717,27/718,27$; Обнаружено 717,6/718,6.

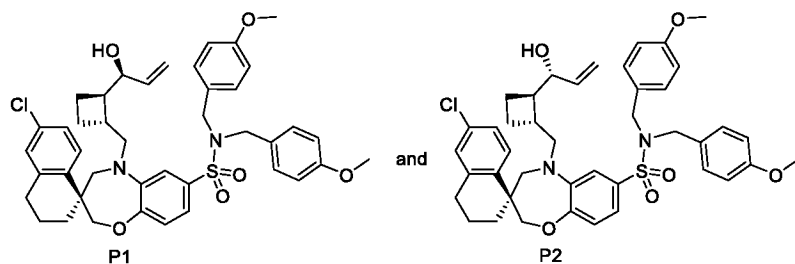
Стадия 3: (3S)-6'-хлор-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-5-[(1R,2R)-2-формилциклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазетин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамид



[00292] ДМСО (20,5 мл, 289 ммоль) медленно добавляли к охлажденному (-78 °С) раствору оксалилхлорида (12,4 мл, 144,9 ммоль) в DCM (1000 мл). Во время этого добавления образовывался газ. Смесь перемешивали при -78 °С в течение 30 мин. Затем в течение 5 мин добавляли раствор (3S)-6'-хлор-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-5-[(1R,2R)-2-(гидроксиметил)циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (52,0 г, 72,4 ммоль) в ДХМ (50 мл). Полученную смесь перемешивали при -78 °С в течение 40 мин. Затем добавляли триэтиламин (101 мл, 724

ммоль). Раствор перемешивали при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение дополнительных 10 мин и оставляли медленно нагреваться до $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. После израсходования исходного материала добавляли воду (150 мл). Органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали ДХМ (300 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем с EtOAc/гептанами (5 - 50 %) с получением (3S)-6'-хлор-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-5-[(1R,2R)-2-формилциклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (43 г, выход 83 %) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС вычислено для $\text{C}_{40}\text{H}_{43}\text{ClN}_2\text{O}_6\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$: $m/z = 715,25/716,26$; Обнаружено 715,7/716,7.

Стадия 4: (3S)-6'-хлор-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-5-[(1R,2R)-2-[(1S)-1-гидроксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамид и (3S)-6'-хлор-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-5-[(1R,2R)-2-[(1R)-1-гидроксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамид



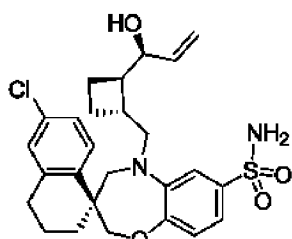
[00293] Винилмагния бромид (1,0 М раствор в ТГФ, 300 мл, 300 ммоль) разбавляли ТГФ (200 мл) в 3-горлой круглодонной колбе в атмосфере азота. (3S)-6'-хлор-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-5-[(1R,2R)-2-формилциклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамид (43,0 г, 60,1 ммоль), растворенный в ТГФ (400 мл), вводили по каплям через капельную воронку в течение 2 часов при комнатной температуре. Реакцию контролировали с помощью ЖХ-МС. После израсходования исходного материала реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора NH_4Cl (300 мл) при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Затем органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (300 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем с использованием EtOAc/гептанов (5-40 %) с получением двух продуктов: P1 (более ранний элюированный продукт: 24,3 г, 40 %) и P2 (последний элюированный продукт: 20 г, 33 %).

[00294] P1 приписывали (3S)-6'-хлор-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-5-[(1R,2R)-2-[(1S)-1-гидроксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-

тетралин]-7-сульфонамиду ($R_t = 4,43$ мин из ЖХ-МС). ЖХМС вычислено для $C_{42}H_{48}ClN_2O_6S$ ($M+H$)⁺: $m/z = 743,28/744,29$; Обнаружено 743,76/744,78. 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,76 (t, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,53 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,24 – 7,14 (m, 2H), 7,12 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,03 – 6,97 (m, 5H), 6,79 (t, $J = 5,7$ Гц, 4H), 5,84 – 5,69 (m, 1H), 5,16 (d, $J = 17,2$ Гц, 1H), 5,05 (d, $J = 10,4$ Гц, 1H), 4,26 (t, $J = 5,6$ Гц, 4H), 4,13 (s, 2H), 3,97 (d, $J = 4,4$ Гц, 1H), 3,80 (d, $J = 1,8$ Гц, 6H), 3,74 (d, $J = 6,2$ Гц, 1H), 3,26 (d, $J = 14,2$ Гц, 1H), 3,09 (dd, $J = 15,0, 9,3$ Гц, 1H), 2,93 (d, $J = 4,2$ Гц, 1H), 2,83 – 2,75 (m, 2H), 2,48 – 2,35 (m, 1H), 2,10 – 1,92 (m, 4H), 1,82 (m, 3H), 1,50 (m, 2H).

[00295] И Р2 приписали (3S)-6'-хлор-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-5-[(1R,2R)-2-[(1R)-1-гидроксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамиду ($R_t = 4,13$ мин по ЖХ-МС). ЖХМС вычислено для $C_{42}H_{48}ClN_2O_6S$ ($M+H$)⁺: $m/z = 743,28/745,29$; Обнаружено 743,8/745,8. 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,75 – 7,68 (m, 1H), 7,24 – 7,14 (m, 3H), 7,12 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,01 (t, $J = 8,3$ Гц, 5H), 6,79 (d, $J = 8,7$ Гц, 4H), 5,85 (ddd, $J = 17,0, 10,4, 6,4$ Гц, 1H), 5,29 (dd, $J = 17,2, 1,2$ Гц, 1H), 5,17 – 5,08 (m, 1H), 4,26 (d, $J = 8,4$ Гц, 4H), 4,14 (d, $J = 8,0$ Гц, 3H), 3,81 (s, 6H), 3,69 (d, $J = 14,3$ Гц, 1H), 3,59 (d, $J = 12,9$ Гц, 1H), 3,31 (d, $J = 14,3$ Гц, 1H), 3,15 (dd, $J = 14,9, 9,0$ Гц, 1H), 2,84 – 2,76 (m, 2H), 2,67 – 2,56 (m, 1H), 2,23 – 2,09 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,86 – 1,73 (m, 3H), 1,59 – 1,46 (m, 2H).

Стадия 5: (3S)-6'-хлор-5-[(1R,2R)-2-[(1S)-1-гидроксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамид (Промежуточное соединение 3)

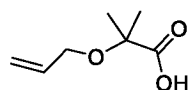


Промежуточное соединения 3

[00296] К раствору (3S)-6'-хлор-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-5-[(1R,2R)-2-[(1S)-1-гидроксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (24,3 г, 32,6 ммоль, Р1, Стадия 4) и анизол (23,7 мл, 218 ммоль) в ДХМ (240 мл) добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (243 мл). Смесь перемешивали в течение ночи. Реакцию контролировали с помощью ЖХ-МС. Растворители удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли ДХМ (200 мл). Смесь промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (200 мл x 3) и насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток

очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем ЭА/гептан (5 % - 70 %) с получением (3S)-6'-хлор-5-[(1R,2R)-2-[(1S)-1-гидроксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (15,7 г, 31,2 ммоль, выход 95 %) в виде твердого вещества бледно-белого цвета. ЖХМС вычислено для $C_{26}H_{32}ClN_2O_4S$ (M+H)⁺: m/z = 503,17/505,17; Обнаружено 503,5/505,5; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,74 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,55 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,21 (dd, J = 11,4, 4,2 Гц, 2H), 7,12 – 7,08 (m, 2H), 6,97 – 6,94 (m, 1H), 6,85 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 5,90 – 5,76 (m, 1H), 5,25 (d, J = 17,2 Гц, 1H), 5,16 – 5,08 (m, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,88 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,27 (d, J = 14,3 Гц, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,84 – 2,75 (m, 2H), 2,51 (dd, J = 16,9, 8,5 Гц, 1H), 2,08 (m, 3H), 1,90 (dd, J = 15,8, 5,6 Гц, 2H), 1,63 (m, 3H), 1,45 (t, J = 12,1 Гц, 1H).

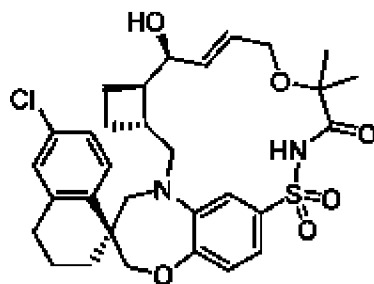
2-аллилокси-2-метилпропановая кислота



[00297] Это соединение можно получить путем обработки этил-2-гидрокси-2-метилпропаноата с помощью NaH в ТГФ с последующим реакцией с аллилбромидом. Затем полученный продукт взаимодействует с гидроксидом натрия с получением 2-аллилокси-2-метилпропановой кислоты.

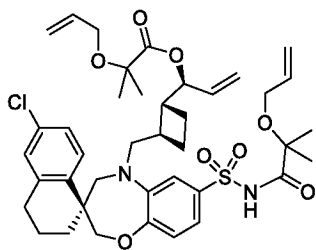
Пример 32

(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-12,12-диметил-15,15-диоксопири[11,20-диокса-15-тиа-1,14-дiazатетрацикло[14.7.2.0.3,6.0.19,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он



Пример 32

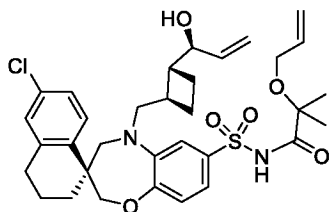
Стадия 1: [(1S)-1-[(1R,2R)-2-[(3S)-7-[(2-аллилокси-2-метилпропаноил)сульфамоил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]аллил]2-аллилокси-2-метилпропаноат



[00298] Раствор (3S)-6'-хлор-5-[[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-

гидроксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-сульфонамида (200,0 мг, 0,40 ммоль, Промежуточное соединение 3), 2-аллилокси-2-метилпропановой кислоты (171,96 мг, 1,19 ммоль), ЭДКИ (0,47 мл, 2,39 ммоль) и ДМАП (291,43 мг, 2,39 ммоль) в ДХМ (4 мл) перемешивали при к. т. в течение 16 ч. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали 0,5 Н HCl. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем (12 г) с использованием EtOAc/гептанов (от 10 % до 20 %) с получением [(1S)-1-[(1R,2R)-2-[(3S)-7-[(2-аллилокси-2-метилпропаноил)сульфамоил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]аллил]-2-аллилокси-2-метилпропаноата (300 мг, выход 99,9 %). ЖХМС вычислено для C₄₀H₅₂ClN₂O₈S (M+H)⁺: m/z = 755,31/757,31; Обнаружено: 755,1/757,4.

Стадия 2: 2-аллилокси-2-метил-N-[(3S)-6'-хлор-5-[[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-гидроксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-7-ил]сульфонилпропаноамид



[00299] Раствор [(1S)-1-[(1R,2R)-2-[(3S)-7-[(2-аллилокси-2-метилпропаноил)сульфамоил]-6'-хлорспиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-тетралин]-5-ил]метил]циклобутил]аллил]2-аллилокси-2-метилпропаноата (300 мг, 0,40 ммоль) и моногидрата гидроксида лития (83,3 мг, 1,99 ммоль) в ТГФ/MeOH/H₂O (0,3 мл каждый) грели при 45° C в течение 4 ч. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакционную смесь доводили с аомощью 1 Н HCl до pH 3-4 и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-аллилокси-2-метил-N-[(3S)-6'-хлор-5-[[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-гидроксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин-3,1'-

тетралин]-7-ил]сульфонилпропанамида (175 мг, выход 70 %), который использовали без дополнительной очистки. ЖХМС вычислено для $C_{33}H_{42}ClN_2O_6S$ ($M+H$)⁺: m/z = 629,24/631,24; Обнаружено: 628,9/631,2.

Стадия 3: (3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-дiazатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-он

[00300] Раствор 2-аллилокси-N-[(3S)-6'-хлор-5-[(1R,2R)-2-[(1S)-1-гидроксиаллил]циклобутил]метил]спиро[2,4-дигидро-1,5-бензоксазепин--3,1'-тетралин]-7-ил]сульфонил-2-метилпропанамида (1,40 г, 2,23 ммоль) в ЛХЭ (1230 мл) барботировали N_2 в течение 10 мин. Добавляли 1,3-бис(2,4,6-триметилфенил)-4,5-дигидроимидазол-2-илиден[2-(изопропокси)-5-(N,N-диметиламиносульфонил)фенил]метиленерутения (II) дихлорид (катализатор Жана 1В) (326 мг, 0,45 ммоль), полученный зеленовый раствор дополнительно барботировали N_2 в течение 5 мин и грели при 40 °С в атмосфере N_2 в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на колонке с силикагелем с EtOAc/гептан (от 10 % до 70 %) с получением двух продуктов: P1 (ранее элюированный продукт, 160 мг, выход 11 %) и P2 (позже элюированный продукт, 647 мг, выход 47 %).

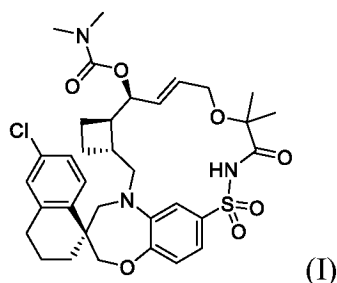
[00301] P2 приписали (3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-дiazатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-ону (Пример 32). ВЭЖХ: основной продукт, колонка C18 (4,6 x 150 мм, 100 Å); скорость потока = 1 мл/мин; подвижная фаза: 90% MeCN/ H_2O (с 0,1% HCO_2H) 10 мин λ = 220 нм. t_R = 3,2 мин. ЖХ-МС вычислено для $C_{31}H_{38}ClN_2O_6S$ ($M+H$)⁺: m/z = 601,61/603,01; Обнаружено 601,6/603,6; 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 9,15 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,53 (dd, J = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 7,20 (dd, J = 8,6, 2,2 Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,06 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,02 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 5,84 – 5,72 (m, 2H), 4,24 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 4,13 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 4,00 (dd, J = 13,2, 4,5 Гц, 1H), 3,88 (d, J = 12,5 Гц, 1H), 3,72 (d, J = 14,6 Гц, 1H), 3,40 – 3,24 (m, 3H), 2,84 – 2,71 (m, 3H), 2,43 – 2,33 (m, 1H), 2,01 (d, J = 15,5 Гц, 2H), 1,94 – 1,81 (m, 4H), 1,75 – 1,58 (m, 2H), 1,54 (d, J = 14,5 Гц, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,41 (s, 3H).

[00302] И P1 приписывали (3R,6R,7S,8Z,22S)-6'-хлор-7-гидрокси-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-дiazатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-ону (Пример 33). P1: второстепенный продукт, колонка C18 (4,6 x 150 мм, 100 Å); скорость потока = 1 мл/мин; подвижная фаза: 90% MeCN/ H_2O (с 0,1% HCO_2H) 10 мин λ = 220 нм. t_R = 4,3 мин. ЖХ-МС рассчитано для

$C_{31}H_{38}ClN_2O_6S$ $[M+H]^+$: $m/z = 601,21/603,21$; Обнаружено 601,6/603,6; 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 9,22 (s, 1H), 7,68 (t, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,55 (dd, $J = 8,4, 2,1$ Гц, 1H), 7,20 (dd, $J = 8,5, 2,1$ Гц, 1H), 7,13 (dd, $J = 9,6, 2,0$ Гц, 2H), 7,03 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 5,92 – 5,75 (m, 2H), 4,22 – 4,14 (m, 1H), 4,00 (dd, $J = 13,4, 4,9$ Гц, 1H), 3,89 (dd, $J = 13,3, 2,9$ Гц, 1H), 3,81 – 3,61 (m, 4H), 3,33 (d, $J = 14,5$ Гц, 1H), 3,15 (dd, $J = 15,1, 9,2$ Гц, 1H), 2,79 (d, $J = 9,2$ Гц, 2H), 2,53 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 2,33 – 2,22 (m, 1H), 2,08 – 1,92 (m, 4H), 1,81 (dd, $J = 35,4, 6,4$ Гц, 2H), 1,71 – 1,57 (m, 2H), 1,45 (s, 3H), 1,42 (s, 3H).

Формула (I)

[(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-дiazатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N,N-диметилкарбамат



[00303] К раствору (3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлора-7-гидрокси-12,12-диметил-15,15-диоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-дiazатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-13-она (13,0 мг, 0,02 ммоль, Пример 32) в ТГФ (0,5 мл) при к.т. добавляли гидрид натрия (4,3 мг, 0,11 ммоль). Через 10 мин добавляли N,N-диметилкарбамоилхлорид (4,6 мг, 0,04 ммоль) и затем добавляли ДМАП (5,3 мг, 0,04 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 6 ч, разбавляли ДХМ и подкисляли 0,5 Н HCl до pH 5-6. Органическую фазу отделяли, промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (30 x 250 мм, 10 мкм) с 20 до 100% АЦН/ H_2O для получения [(3R,6R,7S,8E,22S)-6'-хлор-12,12-диметил-13,15,15-триоксоспиро[11,20-диокса-15-тиа-1,14-дiazатетрацикло[14.7.2.03,6.019,24]пентакоза-8,16,18,24-тетраен-22,1'-тетралин]-7-ил]-N,N-диметилкарбамата (6 мг, выход 38 %) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС вычислено для $C_{34}H_{43}ClN_3O_7S$ $(M+H)^+$: $m/z = 672,25/674,25$; Обнаружено: 672,45/674,37. 1H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 9,08 (br s, 1H), 7,67 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,49 (dd, $J = 8,3, 2,2$ Гц, 1H), 7,17 (dd, $J = 8,5, 2,4$ Гц, 1H), 7,08 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,04 – 6,95 (m, 2H), 5,86 – 5,78 (m, 1H), 5,74 – 5,67 (m, 1H), 5,30 (t, $J = 4,5$ Гц, 1H), 4,15 (d, $J = 12,2$ Гц, 1H), 4,12 – 4,05 (m, 2H), 3,76 – 3,72 (m, 1H), 3,70 (d, $J = 14,8$ Гц, 1H), 3,43 (dd, $J = 15,1, 4,7$ Гц, 1H), 3,37 (d, $J = 14,7$ Гц, 1H), 3,21 (dd, $J = 15,1, 9,3$ Гц, 1H),

2,95 (d, J = 14,6 Гц, 6H), 2,83 – 2,73 (m, 3H), 2,37 (dtd, J = 15,2, 10,2, 9,7, 5,5 Гц, 1H), 2,06 – 1,90 (m, 3H), 1,88 – 1,77 (m, 3H), 1,67 – 1,60 (m, 2H), 1,56 (s, 2H), 1,43 (s, 6H).

Получение кристаллических форм

Форма I Формулы I – Способ 1

[00304] Формулу I (24,37 мг (0,036 ммоль); аморфный) добавляли в пробирку объемом 4 мл. Добавляли метанол (1,0 мл) с получением почти прозрачного раствора. Смесь перемешивали при 50 °С в течение ночи с получением суспензии. Суспензию охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 ч. Смесь фильтровали и осадок сушили при 40-45 °С под вакуумом в течение ночи с получением 18,1 мг (74,27 %) формы I Формулы I.

[00305] РПД: Фигура 1.

[00306] ДСК: Фигура 2.

[00307] ТГА: Фигура 3.

[00308] ДСП: Фигуры 4А и 4В.

[00309] ПРД до и после ДСП: Фигура 5.

Форма I Формулы I – Способ 2

[00310] В пробирку объемом 4 мл добавляли Формулу I (23,7 мг (0,036 ммоль); аморфный). Добавляли метанол (0,4 мл) и воду (0,1 мл) с получением разведенной суспензии. Смесь перемешивали при 50 °С в течение 3 ч с образованием суспензии. Смесь охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение 20 мин. Смесь фильтровали с получением формы I Формулы I.

Форма II Формулы I – Способ 1

[00311] Формулу I (400 мг; аморфный) добавляли в пробирку объемом 20 мл. Добавляли этанол (7,0 мл) с получением суспензии. Смесь перемешивали при 70 °С в течение 20 минут с получением раствора. Раствор медленно охлаждали с получением суспензии. Суспензию выдерживали в течение выходных и затем фильтровали с получением формы II Формулы I.

[00312] РПД: Фигура 6.

[00313] ДСК: Фигура 7.

[00314] Сушка твердого вещества при 45-46 °С в вакууме в течение ночи дала аморфную Формулу I.

Холиновая соль Формулы I (Формула IA)

[00315] В пробирку объемом 25 мл добавляли Формулу I (168,0 мг (0,25 ммоль, 1,0 экв.); аморфный). Добавляли этилацетат (4,0 мл) с получением прозрачного раствора.

Добавляли 275 мкл 1,0 М HCl в ИПС (0,275 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали в течение 5 минут с получением прозрачного раствора. Смесь непрерывно перемешивали в течение ночи с получением суспензии. Смесь фильтровали, и осадок высушивали при комнатной температуре в вакууме в течение ночи с получением 150,2 мг (77,4 %) холиновой соли Формулы I.

[00316] РПД: Фигура 8.

[00317] ДСК: Фигура 9.

[00318] ТГА: Фигура 10.

[00319] Спектр ЯМР (600 МГц в CDCl₃): Фигура 11.

Бензатиновая соль Формулы I (Формула IB)

[00320] В пробирку объемом 25 мл добавляли Формулу I (168,0 мг (0,25 ммоль, 1,0 экв.); аморфный). Добавляли этилацетат (4,0 мл) с получением прозрачного раствора.

Добавляли 275 мкл 1,0 М HCl в ИПС (0,275 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали в течение 5 минут с получением прозрачного раствора. Смесь непрерывно перемешивали в течение ночи с получением суспензии. Смесь фильтровали, и осадок высушивали при комнатной температуре в вакууме в течение ночи с получением 100,2 мг (44,0 %) бензатиновой соли Формулы I.

[00321] РПД: Фигура 12.

[00322] ДСК: Фигура 13.

[00323] ТГА: Фигура 14.

[00324] Спектр ЯМР (600 МГц в CDCl₃): Фигура 15.

Имидазоловая соль Формулы I (Формула IC)

[00325] В пробирку объемом 25 мл добавляли Формулу I (168,0 мг (0,25 ммоль, 1,0 экв.); аморфный). Добавляли этилацетат (4,0 мл) с получением прозрачного раствора.

Добавляли 18,9 мг имидазола (0,275 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали в течение 5 минут с получением прозрачного раствора. Смесь непрерывно перемешивали в течение ночи с получением суспензии. Смесь фильтровали, и осадок высушивали при комнатной температуре в вакууме в течение ночи с получением имидазольной соли Формулы I 118,0 мг (63,8 %).

[00326] РПД: Фигура 16.

[00327] ДСК: Фигура 17.

[00328] ТГА: Фигура 18.

[00329] Спектр ЯМР (600 МГц в CDCl_3): Фигура 19.

Пиперазиновая соль Формулы I – (Форма 1)

[00330] В пробирку объемом 25 мл добавляли Формулу I (168,0 мг (0,25 ммоль, 1,0 экв.); аморфный). Добавляли этилацетат (4,0 мл) с получением прозрачного раствора. Добавляли 23,2 мг пиперазина (0,275 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали в течение 5 минут с получением прозрачного раствора. Смесь непрерывно перемешивали в течение ночи с получением суспензии. Смесь фильтровали и осадок высушивали при комнатной температуре в вакууме в течение ночи с получением пиперазиновой соли Формулы I 100,5 мг (52,6 %).

[00331] РПД: Фигура 20.

[00332] ДСК: Фигура 21.

[00333] ТГА: Фигура 22.

[00334] Спектр ЯМР (600 МГц в CDCl_3): Фигура 23.

Пиперазиновая соль Формулы I – (Форма 2)

[00335] Формулу I (25,0 мг; 0,037 ммоль) добавляли в пробирку объемом 4 мл. Добавляли 0,5 мл ацетонитрила, и смесь перемешивали в течение 30 минут. Добавляли пиперазин (0,056 ммоль, 1,50 экв.), и смесь перемешивали в течение 2 ч, а затем при 50 °С в течение 2 ч. Смесь охлаждали, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем фильтровали с получением пиперазиновой соли Формулы I.

[00336] РПД: Фигура 20А.

[00337] ДСК: Фигура 21А.

Пиперазиновая соль Формулы I – (Форма 3)

[00338] Формулу I (25,0 мг; 0,037 ммоль) добавляли в пробирку объемом 4 мл. Добавляли 0,5 мл метанола, и смесь перемешивали в течение 30 минут. Добавляли пиперазин (0,056 ммоль, 1,50 экв.), и смесь перемешивали в течение 2 ч, а затем при 50 °С в течение 2 ч. Смесь охлаждали, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем фильтровали с получением пиперазиновой соли Формулы I.

[00339] РПД: Фигура 20В.

Пиперазиновая соль Формулы I

[00340] Формулу I (25,0 мг; 0,037 ммоль) добавляли в пробирку объемом 4 мл. Добавляли 0,5 мл ТГФ/метанола, и смесь перемешивали в течение 30 минут. Добавляли пиперазин (0,056 ммоль, 1,50 экв.), и смесь перемешивали в течение 2 ч, а затем при 50 °С в течение 2 ч. Смесь охлаждали, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем фильтровали с получением пиперазиновой соли Формулы I.

Пиперидная соль Формулы I (Форма 1)

[00341] В пробирку объемом 25 мл добавляли Формулу I (168,0 мг (0,25 ммоль, 1,0 экв.); аморфный). Добавляли этилацетат (4,0 мл) с получением прозрачного раствора. Добавляли 23,4 мг 4,5 мг пиперидина (0,275 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали в течение 5 минут с получением прозрачного раствора. Смесь непрерывно перемешивали в течение ночи с получением суспензии. Смесь фильтровали, и осадок высушивали при комнатной температуре в вакууме в течение ночи с получением пиперидиновой соли Формулы I 110,8 мг (64,2 %).

[00342] РПД: Фигура 24.

[00343] ДСК: Фигура 25.

[00344] ТГА: Фигура 26.

[00345] Спектр ЯМР (600 МГц в CDCl₃): Фигура 27.

Пиперидиновая соль Формулы I – Способ 2

[00346] Пиперидиновую соль Формулы I также получали с помощью реакции свободной кислоты Формулы I с 2,0 экв. пиперидина в ИПС/МеОН.

Пиперидиновая соль Формулы I – (Форма 2)

[00347] Пиперидиновую соль Формулы I также получали с помощью реакции свободной кислоты Формулы I с пиперидином в ТГФ/МеОН.

[00348] РПД: Фигура 24А.

Этилендиаминовая соль Формула I – (Форма 1)

[00349] Смесь свободной кислоты Формулы I (1,0 экв.) и этилендиамина (2,0 экв.) перемешивали в изопропанол/МеОН с получением кристаллической твердой этилендиаминовой соли.

[00350] РПД: Фигура 32.

[00351] Спектр ЯМР: Фигура 33.

Этилендиаминовая соль Формула I – (Форма 2)

[00352] Смесь свободной кислоты Формулы I (1,0 экв.) и этилендиамина (1,25 экв.) перемешивали в ТГФ/МеОН (1:5 мл) с получением кристаллической твердой этилендиаминовой соли.

[00353] РПД: Фигура 32А.

4-((2-аминоэтил)амино)-4-метилпентан-2-оновая соль Формулы I

[00354] В пробирку объемом 25 мл добавляли Формулу I (168,0 мг (0,25 ммоль, 1,0 экв.); аморфный). Добавляли этилацетат (4,0 мл) с получением прозрачного раствора. Добавляли 275 мкл 1,0 М этилендиамин в ацетоне (0,275 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали в течение 5 минут с получением прозрачного раствора. Смесь непрерывно перемешивали в течение ночи с получением суспензии. Смесь фильтровали, и осадок высушивали при комнатной температуре в вакууме в течение ночи с получением 4-((2-аминоэтил)амино)-4-метилпентан-2-оновой соли Формулы I 102,2 мг (63,8 %).

[00355] Считается, что 4-((2-аминоэтил)амино)-4-метилпентан-2-он образуется в результате реакции этилендиамина с ацетоном.

[00356] РПД: Фигура 34.

[00357] ДСК: Фигура 35.

[00358] ТГА: Фигура 36.

[00359] Спектр ЯМР (600 МГц в CDCl₃): Фигура 37.

Формулы I – Калиевая соль

[00360] Калиевую соль Формулы I получали путем реакции свободной кислоты Формулы I с гидроксидом калия (2 М в воде, 2,0 экв.) в этаноле.

[00361] РПД: Фигура 28.

[00362] ДСК: Фигура 29.

[00363] Калиевую соль Формулы I также получали путем реакции свободной кислоты Формулы I с гидроксидом калия (2 М в воде, 2,0 экв.) в изопропанол.

Соль формулы I – (S)-(-)-α-метилбензиламиновая соль

[00364] (S)-(-)-α-метилбензиламиновую соль Формулы I получали путем реакции свободной кислоты Формулы I с (S)-(-)-α-метилбензиламином (1,5 экв.) в ТГФ/метаноле.

[00365] РПД: Фигура 30.

[00366] ДСК: Фигура 31.

Инструментальные методы

Порошковая дифракционная рентгенограмма (XRPD)

[00367] Профили XRPD могут быть получены с помощью дифрактометра PANalytical X'Pert PRO MPD с использованием падающего луча излучения Cu, полученного с использованием длинного источника с тонким фокусом Optix. Эллиптически дифференцированное многослойное зеркало используется для фокусировки Cu K α рентгеновского излучения через образец и на детектор. Перед анализом образец кремния (NIST SRM 640e) анализируется для проверки наблюдаемого положения пика Si 111 в соответствии с положением, сертифицированного NIST. Образец пробы заключен между пленками толщиной 3 мкм и анализируется в геометрии пропускания. Для сведения к минимуму фона, генерируемого воздухом, используют упор для луча, короткое антирассеивающее расширение и антирассеивающий нож. Угловые щели для падающих и дифракционных лучей используются для сведения к минимуму расширения осевого расхождения. Диффрактограммы получают с использованием датчика, чувствительного к положению сканирования, (X'Celerator), расположенного на расстоянии 240 мм от образца, и программного обеспечения Data Collector v. 2.2b.

[00368] Профили XRPD также могут быть получены с помощью порошкового рентгеновского дифрактометра (XRPD) Rigaku MiniFlex. Рентгеновское излучение получено от меди (Cu) при 1,54056 Å с фильтром K β . Мощность рентгеновского излучения: 30 кВ, 15 мА.

Термогравиметрический анализ (ТГА) и дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК)

[00369] Термический анализ может быть выполнен с использованием анализатора Mettler Toledo TGA/DSC3+. Калибровку температуры проводят с использованием фенилсалицилата, индия, олова и цинка. Пробу помещают в алюминиевый тигель. Образец герметизируют, крышку прокалывают, затем помещают в ТГ печь. Печь нагревается в атмосфере азота.

[00370] ДСК также можно получить с использованием дифференциальной сканирующей калориметрии TA Instrument, модели Q20 с автоматическим пробоотборником, с использованием скорости сканирования 10 °С/мин и потока газообразного азота при 50 мл/мин.

[00371] Профили ТГА можно собирать с использованием ТГА Q500 от TA Instruments с использованием скорости сканирования 20 °С в минуту.

Динамическая сорбция паров (ДСП)

[00372] Эксперименты по динамической сорбции паров могут быть выполнены с помощью симметричного анализатора сорбции паров VTI SGA-Cx100. Профиль поглощения влаги завершается за три цикла приращения ОВ в 10 % с адсорбцией от 5 % до 95 % ОВ, а затем десорбции с шагом 10 % от 95 % до 5 %. Критерии уравнивания составляют 0,0050 мас. % в течение 5 минут с максимальным временем уравнивания 180 минут. Все адсорбции и десорбции проводятся при комнатной температуре (23-25 °С). Для образцов не применяется стадия предварительной сушки.

Биологические анализы

Бесклеточный анализ аффинности Mcl-1:Bim (Mcl-1 Bim)

[00373] Аффинность связывания каждого соединения измеряли с помощью конкурентного анализа флуоресцентной поляризации, в котором соединение конкурирует за тот же сайт связывания с лигандом и, таким образом, приводит к дозозависимому анизотропному снижению. Используемый лиганд для траектории представлял собой пептид, меченный изотиоцианатом флуоресцеина (FITC-ARIAQELRRIGDEFNETYTR), полученный из Bim (GenScript).

[00374] Анализ проводили в 96-луночном планшете НБС с черной половинной площадью (Corning), содержащей 15 нМ MCL-1 (BPS Bioscience), 5 нМ FITC-Bim и 3-кратно последовательно разведенные испытуемые соединения в общем объеме 50 μ л буфера для анализа (20 мМ ГЭПЭС, 50 мМ NaCl, 0,002 % Tween 20, 1 мМ ТХЭФ и 1 % ДМСО). Реакционный планшет инкубировали в течение 1 часа при комнатной температуре. Изменение анизотропии измеряли с помощью устройства для считывания планшетов Envision (PerkinElmer) с длиной волны излучения 535 нм. Флуоресцентную поляризацию рассчитывали в единицах мП, а процентное ингибирование рассчитывали с помощью $\% \text{ингибирования} = 100 \times (\text{мП}_{\text{ДМСО}} - \text{мП}) / (\text{мП}_{\text{ДМСО}} - \text{мП}_{\text{ПК}})$, в котором мП_{ДМСО} представляет собой контрольный ДМСО, и мП_{ПК} представляет собой положительный контроль. Значения IC₅₀ определяли с помощью 10-точечной кривой зависимости от дозы путем аппроксимации процентного ингибирования по отношению к концентрации соединения с использованием программного обеспечения GraphPad Prism. Константу ингибирования K_i затем рассчитывали в соответствии с уравнением Николовска-Колеса (*Anal. Biochem.*, 2004, 332, 261),

$$K_i = \frac{[I]_{50}}{\frac{[L]_{50}}{K_d} + \frac{[P]_0}{K_d} + 1}$$

где $[I]_{50}$ представляет собой концентрацию свободного ингибитора при 50% ингибировании, $[L]_{50}$ представляет собой концентрацию свободного меченого лиганда при 50% ингибировании, $[P]_0$ представляет собой концентрацию свободного белка при 0% ингибировании, и K_d представляет собой константу диссоциации комплекса белка-лиганда. См. Таблицу А.

Анализ активности каспазы 3/7

[00375] 10 μ л аликвоту подготовленных клеток H929 (соотношение клеток к Trypan Blue (№ 1450013, Bio-Rad) составляло 1:1) переносили на предметное стекло для подсчета клеток (№ 145-0011, Bio-Rad) и получали плотность клеток и жизнеспособность клеток с использованием счетчика клеток (TC20, Bio-Rad). Соответствующий объем ресуспендированных клеток извлекали из колбы для культивирования для размещения 2000 клеток/лунка при 5 μ л/лунка. Клетки H929 переносили в коническую емкость объемом 50 мл (№ 430290, Corning) для каждой из концентраций ФБС, подлежащей анализу (10 %, 0,1 %). Осаждали при 1000 об/мин в течение 5 мин. с использованием настольной центрифуги (SPINCHRON 15, Beckman). Надосадочную жидкость удаляли, и клеточный осадок ресуспендировали в модифицированной среде для культивирования клеток RPMI 1640 (№ 10-040-CV, Corning), содержащей пируват натрия (100 мМ) (№ 25-000CL, Corning), буфер ГЭПЭС (1 М) (№ 25-060-CL, Corning) и глюкозу (200 г/л) (A24940-01, Gibco) с подходящей концентрацией ФБС (F2422-500ML, Sigma) до плотности клеток 400000 клеток/мл. По 5 μ л ресуспендированных клеток H929 переносили в каждую лунку 384-луночного планшета малого объема, обработанного ТС (№ 784080, Greiner Bio-one) с использованием стандартной кассеты (№ 50950372, Thermo Scientific) на Multidrop Combi (№ 5840310, Thermo Scientific) в ламинарном шкафу. Соединения переносили на планшеты с использованием цифрового диспенсера для жидкости (D300E, Tecan). Планшеты инкубировали в инкубаторе с увлажнением для культивирования тканей при 37 °C в течение 4 часов. Добавляли 5 μ л готового буфера для обнаружения CellTiTer-Glo® (G8093, Promega) в каждую лунку 384-луночного планшета с использованием кассеты для маленьких пробирок (№ 24073295, Thermo Scientific) на Combi Multidrop, инкубировали при КТ в течение 30-60 мин. Планшеты считывали с помощью микропланшетного фотометра (PheraStar, BMG Labtech) с использованием 384-луночного режима люминесценции.

Анализ жизнеспособности клеток (H929 10 ФБС)

[00376] 10 μ л аликвоту подготовленных клеток H929 (соотношение клеток к Trypan Blue (№ 1450013, Bio-Rad) составляло 1:1) переносили на предметное стекло для подсчета клеток (№ 145-0011, Bio-Rad) и получали плотность клеток и жизнеспособность клеток с использованием счетчика клеток (TC20, Bio-Rad). Соответствующий объем ресуспендированных клеток извлекали из колбы для культивирования для размещения 4000 клеток/лунка при 10 μ л/лунка. Переносили клетки H929 в пробирку с коническим дном объемом 50 мл (№ 430290, Corning). Осаждали при 1000 об/мин в течение 5 мин с использованием настольной центрифуги (SPINCHRON 15, Beckman). Надосадочную жидкость удаляли, и клеточный осадок ресуспендировали в модифицированной среде для культивирования клеток RPMI 1640 (№ 10-040-CV, Corning), содержащей 10 % ФБС (F2422-500ML, Sigma), пируват натрия (100 мМ) (№ 25-000CL, Corning), буфер ГЭПЭС (1 М) (№ 25-060-CL, Corning) и глюкозу (200 г/л) (A24940-01, Gibco) до плотности клеток 400000 клеток/мл. По 10 μ л ресуспендированных клеток H929 переносили в каждую лунку 384-луночного планшета малого объема, обработанного TC (№ 784080, Greiner Bio-one) с использованием стандартной кассеты (№ 50950372, Thermo Scientific) на Multidrop Combi (№ 5840310, Thermo Scientific) в ламинарном шкафу. Соединения переносили на планшеты с использованием цифрового диспенсера для жидкости (D300E, Tecan). Планшеты инкубировали в инкубаторе с увлажнением для культивирования тканей при 37 °C в течение 24 часов. Добавляли 10 μ л готового буфера для обнаружения CellTiTer-Glo® (G7570, Promega) в каждую лунку 384-луночного планшета с использованием кассеты для маленьких пробирок (№ 24073295, Thermo Scientific) на Combi Multidrop, инкубировали при КТ в течение 30-60 мин. Планшеты считывали с помощью микропланшетного фотометра (PheraStar, BMG Labtech) с использованием 384-луночного режима люминесценции.

Исследования цитотоксичности в клетках NCI-H929

[00377] Исследования цитотоксичности проводили в клеточной линии множественной миеломы NCI-H929. Клетки выдерживали в RPMI 1640 (Corning Cellgro, № по каталогу: 10-040-CV) с добавлением 10% об./об. FBS (GE Healthcare, № по каталогу: SH30910.03), 10 мМ ГЭПЭС (Corning, № по каталогу: 25-0.06-CI), 1 м М пирувата натрия (Corning Cellgro, № по каталогу: 25-000-CI и 2500 мг/л глюкозы (Gibco, № по каталогу: A 24940-01). Клетки высевали в 96-луночные планшеты при плотности 75000 клеток/лунка. Соединения, растворенные в ДМСО, высевали в двух повторностях с использованием цифрового диспенсера (Tecan D300E) и тестировали на 9-точечное 3-кратное последовательное разведение. Клетки инкубировали в течение 24 часов в инкубаторе с 37

°C при 5% CO₂. Жизнеспособность клеток измеряли с помощью Cell Counting Kit-8 (ССК-8, jojindo, СК04-13) в соответствии с инструкциями производителя. Клетки инкубировали в течение 4 часов при 37 °C и 5% CO₂, с последующим добавлением реагента, и значения OD₄₅₀ измеряли с помощью устройства считывания микропланшетов (микропланшетный ридер iMark, Bio-Rad). Фон для лунок только со средами усредняли и вычитали из всех показаний. Затем значения OD₄₅₀ нормировали к контрольному ДМСО для получения процентного содержания жизнеспособных клеток относительно контрольного носителя ДМСО и наносили на график в Graphpad Prism ([ингибитор] в сравнении с нормализованным ответом – изменяемая наклонная лунка; уравнение: $Y=100 / (1 + (X^{HillSlope}) / (IC_{50}^{HillSlope}))$) для определения значения IC₅₀ (концентрация соединения, ингибирующего половину максимальной активности).

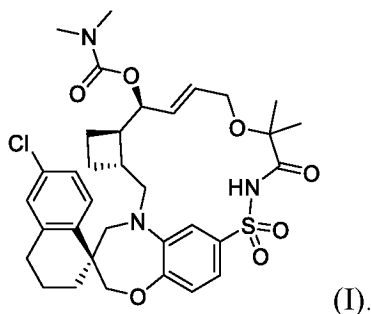
Таблица А - Бесклеточный анализ аффинности Mcl-1:Bim (Mcl-1 Bim) и анализ жизнеспособности клеток (H929_10ФБС)

Прим. №	BIM_ Ki (нМ)	H929_10Ф БС IC ₅₀ (нМ)
34 (Формула I)	+++	###

[00378] +++ $K_i < 1$ нМ; ++ $K_i = 1$ нМ – 100 нМ; ### IC₅₀ < 500 нМ; ## IC₅₀ < 1000 нМ; # IC₅₀ > 1000 нМ; НТ = не тестировано.

Формула изобретения

1. Кристаллическая форма соединения Формулы I:

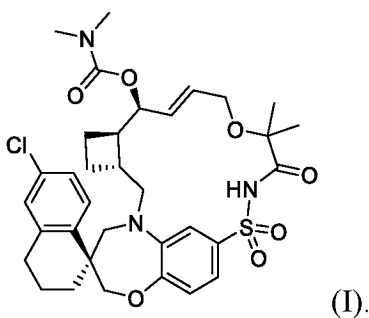


2. Кристаллическая форма по п. 1, которая представляет собой форму I Формулы I.
3. Кристаллическая форма по п. 1 или 2, характеризующаяся по существу таким же профилем порошковой рентгеновской дифракции, как изображено на Фигуре 1.
4. Кристаллическая форма по любому из пп. 1–3, характеризующаяся профилем порошковой рентгеновской дифракции, содержащим пики при 11,2, 13,9, 17,1, 17,7 и 20,8 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета по шкале 2-тета с лямбда = 1,54 Ангстрем (Cu K α).
5. Кристаллическая форма по любому из предшествующих пунктов, характеризующаяся профилем порошковой рентгеновской дифракции, содержащим пики при 13,9, 17,1, 17,7, 20,8 и 21,9 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета по шкале 2-тета с лямбда = 1,54 Ангстрем (Cu K α).
6. Кристаллическая форма по любому из предшествующих пунктов, характеризующаяся профилем порошковой рентгеновской дифракции, содержащим пики при 11,2, 13,9, 17,1, 17,7, 20,8, 21,9 и 25,0 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета по шкале 2-тета с лямбда = 1,54 Ангстрем (Cu K α).
7. Кристаллическая форма по любому из предшествующих пунктов, характеризующаяся профилем порошковой рентгеновской дифракции, содержащим пики при 9,4, 11,2, 13,9, 17,1, 17,7, 20,8, 21,9, 25,0 и 27,8 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета по шкале 2-тета с лямбда = 1,54 Ангстрем (Cu K α).
8. Кристаллическая форма по любому из предшествующих пунктов, характеризующаяся профилем порошковой рентгеновской дифракции, содержащим пики при 9,4, 11,2, 13,9, 17,1, 17,7, 20,8, 21,9, 25,0 и 27,8 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета по шкале 2-тета с лямбда = 1,54 Ангстрем (Cu K α).

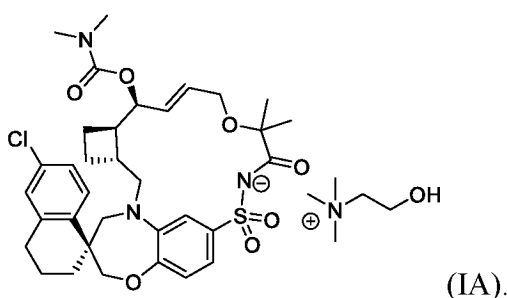
9. Кристаллическая форма по любому из предшествующих пунктов, характеризующаяся по существу такой термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) при нагревании со скоростью 10 °С/мин, как изображенная на Фигуре 2.
10. Кристаллическая форма по любому из предшествующих пунктов, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), содержащей эндотермический пик при около 81 °С при нагревании со скоростью 10 °С/мин.
11. Кристаллическая форма по любому из предшествующих пунктов, характеризующаяся по существу таким профилем термогравиметрического анализа при нагревании со скоростью 20 °С/мин, как изображенный на Фигуре 3.
12. Кристаллическая форма по п. 1, которая представляет собой форму II Формулы I.
13. Кристаллическая форма по п. 1 или 12, характеризующаяся по существу таким же профилем порошковой рентгеновской дифракции, как изображенный на Фигуре 6.
14. Кристаллическая форма по любому из пп. 1 или 12–13, характеризующаяся профилем порошковой рентгеновской дифракции, содержащим пики при 9,2, 21,7 и 30,5 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета по шкале 2-тета с лямбда = 1,54 Ангстрем (Cu K α).
15. Кристаллическая форма по любому из пп. 1 или 12–14, характеризующаяся профилем порошковой рентгеновской дифракции, содержащим пики при 17,4, 18,1, 19,3, 19,8 и 30,5 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета по шкале 2-тета с лямбда = 1,54 Ангстрем (Cu K α).
16. Кристаллическая форма по любому из пп. 1 или 12–15, характеризующаяся профилем порошковой рентгеновской дифракции, содержащим пики при 12,6, 17,4, 18,1, 19,3, 19,8, 21,7 и 30,5 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета по шкале 2-тета с лямбда = 1,54 Ангстрем (Cu K α).
17. Кристаллическая форма по любому из пп. 1 или 12–16, характеризующаяся профилем порошковой рентгеновской дифракции, содержащим пики при 9,2, 12,6, 17,4, 18,1, 19,3, 19,8, 21,7, 28,6, 30,5 и 34,9 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета по шкале 2-тета с лямбда = 1,54 Ангстрем (Cu K α).
18. Кристаллическая форма по любому из пп. 1 или 12–17, характеризующаяся профилем порошковой рентгеновской дифракции, содержащим пики при 9,2, 12,6,

17,4, 18,1, 19,3, 19,8, 21,7, 28,6, 30,5 и 34,9 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета по шкале 2-тета с лямбда = 1,54 Ангстрем (Cu K α).

19. Кристаллическая форма по любому из пп. 1 или 12–18, характеризующаяся по существу такой термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) при нагревании со скоростью 10 °С/ми, как пизображенная на Фигуре 7.
20. Кристаллическая форма по любому из пп. 1 или 12–19, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), содержащей эндотермический пик при около 68 °С при нагревании со скоростью 10 °С/мин.
21. Кристаллическая форма по любому из пп. 1 или 12–20, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), содержащей эндотермический пик при около 92 °С при нагревании со скоростью 10 °С/мин.
22. Фармацевтически приемлемая соль соединения Формулы I

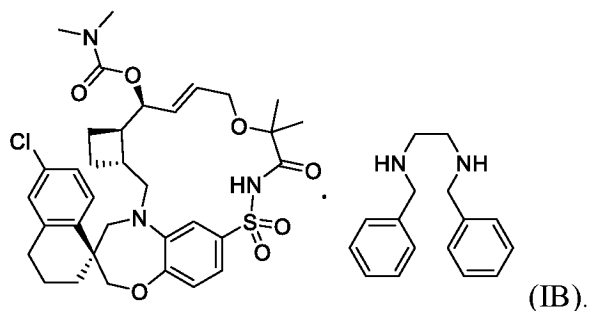


23. Фармацевтически приемлемая соль по п. 22, которая представляет собой холиновую соль, имеющую Формулу IA



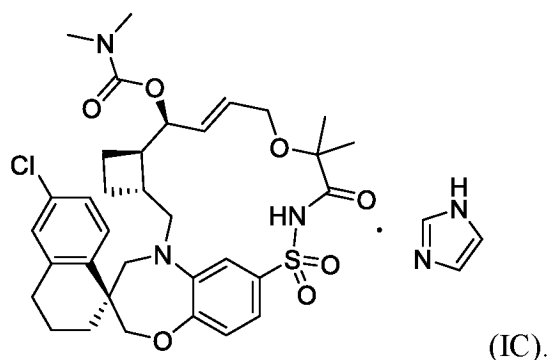
24. Кристаллическая форма фармацевтически приемлемой соли по п. 23.
25. Кристаллическая форма по п. 24, характеризующаяся по существу таким же профилем порошковой рентгеновской дифракции, как изображенный на Фигуре 8.
26. Кристаллическая форма по любому из п. 24 или 25, характеризующаяся профилем порошковой рентгеновской дифракции, содержащим пики при 19,4 и 20,0 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета по шкале 2-тета с лямбда = 1,54 Ангстрем (Cu K α).

27. Кристаллическая форма по любому из п. 24 или 25, характеризующаяся профилем порошковой рентгеновской дифракции, содержащим пики при 18,5, 19,4, 20,0 и 22,6 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета по шкале 2-тета с лямбда = 1,54 Ангстрем (Cu K α).
28. Кристаллическая форма по любому из п. 24 или 25, характеризующаяся профилем порошковой рентгеновской дифракции, содержащим пики при 13,3, 18,5, 19,4, 20,0, 22,6 и 24,7 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета по шкале 2-тета с лямбда = 1,54 Ангстрем (Cu K α).
29. Кристаллическая форма по любому из п. 24 или 25, характеризующаяся профилем порошковой рентгеновской дифракции, содержащим пики при 9,9, 13,3, 18,5, 19,4, 20,0, 22,6 и 24,7 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета по шкале 2-тета с лямбда = 1,54 Ангстрем (Cu K α).
30. Кристаллическая форма по любому из п. 24 или 25, характеризующаяся профилем порошковой рентгеновской дифракции, содержащим пики при одном или более 9,9, 13,3, 18,5, 19,4, 20,0, 22,6 и 24,7 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета по шкале 2-тета с лямбда = 1,54 Ангстрем (Cu K α).
31. Кристаллическая форма по любому из пп. 24–30, характеризующаяся по существу такой термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) при нагревании со скоростью 10 °С/мин, как изображенная на Фигуре 9.
32. Кристаллическая форма по любому из пп. 24–31, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), содержащей эндотермический пик при около 158 °С при нагревании со скоростью 10 °С/мин.
33. Кристаллическая форма по любому из пп. 24–32, характеризующаяся по существу таким профилем термогравиметрического анализа при нагревании со скоростью 20 °С/мин, как изображенный на Фигуре 10.
34. Фармацевтически приемлемая соль по п. 22, которая представляет собой бензатиновую соль, имеющую Формулу IV.



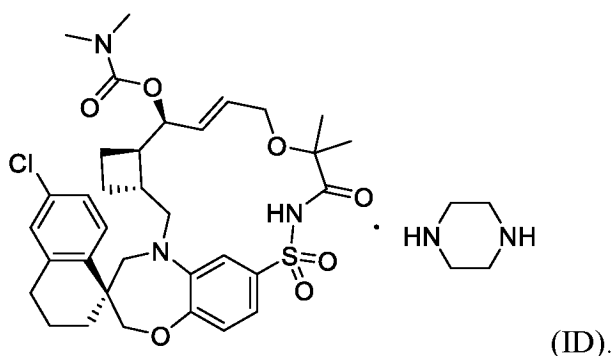
35. Кристаллическая форма фармацевтически приемлемой соли по п. 34.

36. Кристаллическая форма по п. 35, характеризующаяся по существу таким же профилем порошковой рентгеновской дифракции, как изображено на Фигуре 12.
37. Кристаллическая форма по любому из п. 35 или 36, характеризующаяся профилем порошковой рентгеновской дифракции, содержащим пики при 5,8 и 18,2 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ Ангстрем (Cu K α).
38. Кристаллическая форма по любому из п. 35 или 36, характеризующаяся профилем порошковой рентгеновской дифракции, содержащим пики при 5,8, 16,6, 18,2 и 20,7 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ Ангстрем (Cu K α).
39. Кристаллическая форма по любому из п. 35 или 36, характеризующаяся профилем порошковой рентгеновской дифракции, содержащим пики при 5,8, 12,6, 16,6, 18,2 и 20,7 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ Ангстрем (Cu K α).
40. Кристаллическая форма по любому из п. 35 или 36, характеризующаяся профилем порошковой рентгеновской дифракции, содержащим пики при 5,8, 12,6, 16,6, 18,2, 20,7 и 22,2 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ Ангстрем (Cu K α).
41. Кристаллическая форма по любому из п. 35 или 36, характеризующаяся профилем порошковой рентгеновской дифракции, содержащим пики при 5,8, 12,6, 16,6, 18,2, 20,7 и 22,2 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ Ангстрем (Cu K α).
42. Кристаллическая форма по любому из пп. 35–41, характеризующаяся по существу такой термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) при нагревании со скоростью 10 °С/мин, как изображенная на Фигуре 13.
43. Кристаллическая форма по любому из пп. 35–42, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), содержащей эндотермический пик при около 112 °С при нагревании со скоростью 10 °С/мин.
44. Кристаллическая форма по любому из пп. 35–43, характеризующаяся по существу таким профилем термогравиметрического анализа при нагревании со скоростью 20 °С/мин, как изображенный на Фигуре 14.
45. Фармацевтически приемлемая соль по п. 22, которая представляет собой имидазольную соль, имеющую Формулу IC:



46. Кристаллическая форма фармацевтически приемлемой соли по п. 45.
47. Кристаллическая форма по п. 46, характеризующаяся по существу таким же профилем порошковой рентгеновской дифракции, как изображено на Фигуре 16.
48. Кристаллическая форма по любому из п. 46 или 47, характеризующаяся профилем порошковой рентгеновской дифракции, содержащим пики при 14,1 и 17,0 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета по шкале 2-тета с лямбда = 1,54 Ангстрем (Cu K α).
49. Кристаллическая форма по любому из п. 46 или 47, характеризующаяся профилем порошковой рентгеновской дифракции, содержащим пики при 14,1, 17,0, 17,9, 18,8 и 20,6 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета по шкале 2-тета с лямбда = 1,54 Ангстрем (Cu K α).
50. Кристаллическая форма по любому из п. 46 или 47, характеризующаяся профилем порошковой рентгеновской дифракции, содержащим пики при 14,1, 17,0, 17,9, 18,8, 20,6, 22,0, 22,9 и 23,8 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета по шкале 2-тета с лямбда = 1,54 Ангстрем (Cu K α).
51. Кристаллическая форма по любому из п. 46 или 47, характеризующаяся профилем порошковой рентгеновской дифракции, содержащим пики при 6,5, 7,0, 14,1, 17,0, 17,9, 18,8, 20,6, 22,0, 22,9 и 23,8 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета по шкале 2-тета с лямбда = 1,54 Ангстрем (Cu K α).
52. Кристаллическая форма по любому из п. 46 или 47, характеризующаяся профилем порошковой рентгеновской дифракции, содержащим пики при 6,5, 7,0, 14,1, 17,0, 17,9, 18,8, 20,6, 22,0, 22,9, 23,8, 24,4 и 26,5 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета по шкале 2-тета с лямбда = 1,54 Ангстрем (Cu K α).
53. Кристаллическая форма по любому из пп. 46–52, характеризующаяся по существу такой термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) при нагревании со скоростью 10 °C/мин, как изображенная на Фигуре 17.

54. Кристаллическая форма по любому из пп. 46–53, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), содержащей эндотермический пик при около 135 °С при нагревании со скоростью 10 °С/мин.
55. Кристаллическая форма по любому из пп. 46–54, характеризующаяся по существу таким профилем термогравиметрического анализа при нагревании со скоростью 20 °С/мин, как изображенный на Фигуре 18.
56. Фармацевтически приемлемая соль по п. 22, которая представляет собой пиперазиновую соль, имеющую Формулу ID



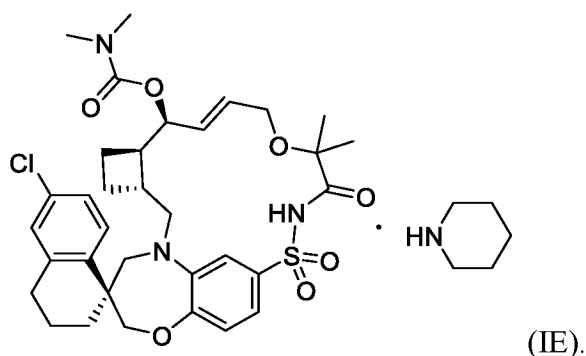
57. Кристаллическая форма фармацевтически приемлемой соли по п. 56.
58. Кристаллическая форма по п. 57, которая представляет собой кристаллическую форму I.
59. Кристаллическая форма по п. 58, характеризующаяся по существу таким же профилем порошковой рентгеновской дифракции, как изображенный на Фигуре 20.
60. Кристаллическая форма по любому из п. 58 или 59, характеризующаяся профилем порошковой рентгеновской дифракции, содержащим пики при 7,1, 12,2 и 14,8 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета по шкале 2-тета с лямбда = 1,54 Ангстрем (Cu K α).
61. Кристаллическая форма по любому из п. 58 или 59, характеризующаяся профилем порошковой рентгеновской дифракции, содержащим пики при 7,1, 12,2, 14,8, 16,0, 17,9 и 19,7 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета по шкале 2-тета с лямбда = 1,54 Ангстрем (Cu K α).
62. Кристаллическая форма по любому из п. 58 или 59, характеризующаяся профилем порошковой рентгеновской дифракции, содержащим пики при 7,1, 12,2, 14,8, 16,0, 17,9, 19,7 и 20,5 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета по шкале 2-тета с лямбда = 1,54 Ангстрем (Cu K α).

63. Кристаллическая форма по любому из п. 58 или 59, характеризующаяся профилем порошковой рентгеновской дифракции, содержащим пики при 7,1, 12,2, 14,8, 16,0, 17,9, 19,7, 20,5 и 22,8 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ Ангстрем (Cu K α).
64. Кристаллическая форма по любому из п. 58 или 59, характеризующаяся профилем порошковой рентгеновской дифракции, содержащим пики при 7,1, 12,2, 14,8, 16,0, 17,9, 19,7, 20,5 и 22,8 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ Ангстрем (Cu K α).
65. Кристаллическая форма по любому из пп. 58–64, характеризующаяся по существу такой термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) при нагревании со скоростью 10 °С/мин, как изображенная на Фигуре 21.
66. Кристаллическая форма по любому из пп. 58–65, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), содержащей эндотермический пик при около 160 °С при нагревании со скоростью 10 °С/мин.
67. Кристаллическая форма по любому из пп. 58–66, характеризующаяся по существу таким профилем термогравиметрического анализа при нагревании со скоростью 20 °С/мин, как изображенный на Фигуре 22.
68. Кристаллическая форма по п. 57, отличающаяся тем, что форма представляет собой кристаллическую форму 2.
69. Кристаллическая форма по п. 68, характеризующаяся по существу таким же профилем порошковой рентгеновской дифракции, как изображено на Фигуре 20А.
70. Кристаллическая форма по любому из п. 68 или 69, характеризующаяся профилем порошковой рентгеновской дифракции, содержащим пики при 16,5 и 17,8 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ Ангстрем (Cu K α).
71. Кристаллическая форма по любому из п. 68 или 69, характеризующаяся профилем порошковой рентгеновской дифракции, содержащим пики при 5,5, 6,2, 8,6, 14,0, 16,5 и 17,8 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ Ангстрем (Cu K α).
72. Кристаллическая форма по любому из п. 68 или 69, характеризующаяся профилем порошковой рентгеновской дифракции, содержащим пики при 16,5, 17,8, 19,1, 20,5, 22,1 и 23,0 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ Ангстрем (Cu K α).

73. Кристаллическая форма по любому из п. 68 или 69, характеризующаяся профилем порошковой рентгеновской дифракции, содержащим пики при 5,5, 6,2, 8,6, 14,0, 16,5, 17,8, 19,1, 20,5, 22,1 и 23,0 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ Ангстрем (Cu K α).
74. Кристаллическая форма по любому из п. 68 или 69, характеризующаяся профилем порошковой рентгеновской дифракции, содержащим пики при 5,5, 6,2, 8,6, 14,0, 16,5, 17,8, 19,1, 20,5, 22,1 и 23,0 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ Ангстрем (Cu K α).
75. Кристаллическая форма по любому из пп. 68–74, характеризующаяся по существу такой термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) при нагревании со скоростью 10 °С/мин, как изображенная на Фигуре 21А.
76. Кристаллическая форма по любому из пп. 68–75, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), содержащей эндотермический пик при около 143 °С при нагревании со скоростью 10 °С/мин.
77. Кристаллическая форма по п. 57, отличающаяся тем, что указанная форма представляет собой кристаллическую форму 3.
78. Кристаллическая форма по п. 77, характеризующаяся по существу таким же профилем порошковой рентгеновской дифракции, как изображенный на Фигуре 20В.
79. Кристаллическая форма по любому из п. 77 или 78, характеризующаяся профилем порошковой рентгеновской дифракции, содержащим пики при 18,5, 19,4 и 19,9 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ Ангстрем (Cu K α).
80. Кристаллическая форма по любому из п. 77 или 78, характеризующаяся профилем порошковой рентгеновской дифракции, содержащим пики при 16,5, 16,9, 18,5, 19,4, 19,9 и 22,7 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ Ангстрем (Cu K α).
81. Кристаллическая форма по любому из п. 77 или 78, характеризующаяся профилем порошковой рентгеновской дифракции, содержащим пики при 13,8, 16,5, 16,9, 18,5, 19,4, 19,9 и 22,7 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ Ангстрем (Cu K α).
82. Кристаллическая форма по любому из п. 77 или 78, характеризующаяся профилем порошковой рентгеновской дифракции, содержащим пики при 6,3, 6,7, 11,0, 11,6,

13,8, 16,5, 16,9, 18,5, 19,4, 19,9 и 22,7 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ Ангстрем (Cu K α).

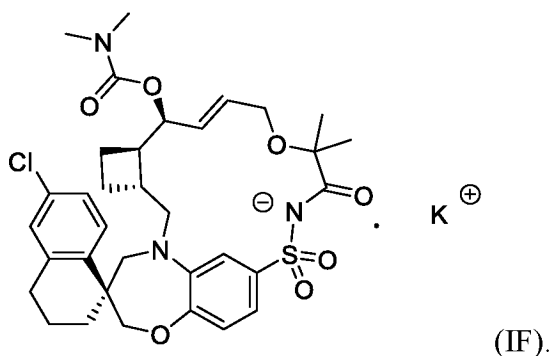
83. Кристаллическая форма по любому из п. 77 или 78, характеризующаяся профилем порошковой рентгеновской дифракции, содержащим пики при 6,3, 6,7, 11,0, 11,6, 13,8, 16,5, 16,9, 18,5, 19,4, 19,9 и 22,7 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ Ангстрем (Cu K α).
84. Фармацевтически приемлемая соль по п. 22, которая представляет собой пиперидиновую соль, имеющую Формулу IЕ.



85. Кристаллическая форма фармацевтически приемлемой соли по п. 84.
86. Кристаллическая форма по п. 85, которая представляет собой кристаллическую форму 1.
87. Кристаллическая форма по п. 86, характеризующаяся по существу таким же профилем порошковой рентгеновской дифракции, как изображенный на Фигуре 24.
88. Кристаллическая форма по любому из п. 86 или 87, характеризующаяся профилем порошковой рентгеновской дифракции, содержащим пики при 7,3 и 17,9 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ Ангстрем (Cu K α).
89. Кристаллическая форма по любому из п. 86 или 87, характеризующаяся профилем порошковой рентгеновской дифракции, содержащим пики при 7,3, 12,2, 16,1 и 17,9 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ Ангстрем (Cu K α).
90. Кристаллическая форма по любому из п. 86 или 87, характеризующаяся профилем порошковой рентгеновской дифракции, содержащим пики при 7,3, 12,2, 14,3, 14,8, 16,1, 17,9 и 19,8 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ Ангстрем (Cu K α).

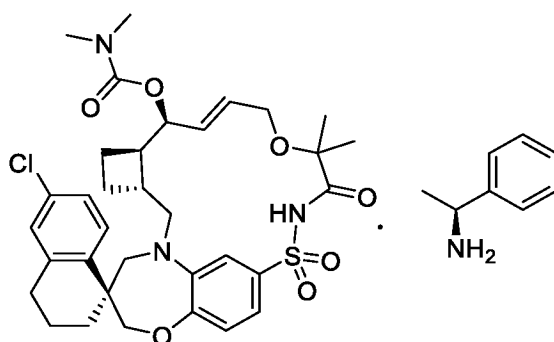
91. Кристаллическая форма по любому из п. 86 или 87, характеризующаяся профилем порошковой рентгеновской дифракции, содержащим пики при 7,3, 12,2, 14,3, 14,8, 16,1, 17,9, 19,8, 20,6 и 22,9 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ Ангстрем (Cu K α).
92. Кристаллическая форма по любому из п. 86 или 87, характеризующаяся профилем порошковой рентгеновской дифракции, содержащим пики при 7,3, 12,2, 14,3, 14,8, 16,1, 17,9, 19,8, 20,6 и 22,9 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ Ангстрем (Cu K α).
93. Кристаллическая форма по любому из пп. 86–92, характеризующаяся по существу такой термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) при нагревании со скоростью 10 °C/мин, как изображено на Фигуре 25.
94. Кристаллическая форма по любому из пп. 86–93, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), содержащей эндотермический пик при около 174 °C при нагревании со скоростью 10 °C/мин.
95. Кристаллическая форма по любому из пп. 86–94, характеризующаяся по существу таким профилем термогравиметрического анализа при нагревании со скоростью 20 °C/мин, как изображено на Фигуре 26.
96. Кристаллическая форма по п. 85, которая представляет собой кристаллическую форму 2.
97. Кристаллическая форма по п. 96, характеризующаяся по существу таким же профилем порошковой рентгеновской дифракции, как изображенный на Фигуре 24А.
98. Кристаллическая форма по любому из п. 96 или 97, характеризующаяся профилем порошковой рентгеновской дифракции, содержащим пик при 18,3 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ Ангстрем (Cu K α).
99. Кристаллическая форма по любому из п. 96 или 97, характеризующаяся профилем порошковой рентгеновской дифракции, содержащим пики при 10,9, 16,8 и 18,3 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ Ангстрем (Cu K α).
100. Кристаллическая форма по любому из п. 96 или 97, характеризующаяся профилем порошковой рентгеновской дифракции, содержащим пики при 16,8, 18,3 и 20,7 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ Ангстрем (Cu K α).

101. Фармацевтически приемлемая соль по п. 22, которая представляет собой калиевую соль, имеющую Формулу IF.



102. Кристаллическая форма фармацевтически приемлемой соли по п. 101.
103. Кристаллическая форма по п. 102, характеризующаяся по существу таким же профилем порошковой рентгеновской дифракции, как изображенный на Фигуре 28.
104. Кристаллическая форма по любому из п. 102 или 103, характеризующаяся профилем порошковой рентгеновской дифракции, содержащим пики при 9,1, 10,4, 18,0 и 19,3 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета по шкале 2-тета с лямбда = 1,54 Ангстрем (Cu K α).
105. Кристаллическая форма по любому из п. 102 или 103, характеризующаяся профилем порошковой рентгеновской дифракции, содержащим пики при 9,1, 10,4, 19,3 и 22,8 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета по шкале 2-тета с лямбда = 1,54 Ангстрем (Cu K α).
106. Кристаллическая форма по любому из п. 102 или 103, характеризующаяся профилем порошковой рентгеновской дифракции, содержащим пики при 9,1, 10,4, 18,0, 19,3, 22,8 и 24,4 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета по шкале 2-тета с лямбда = 1,54 Ангстрем (Cu K α).
107. Кристаллическая форма по любому из п. 102 или 103, характеризующаяся профилем порошковой рентгеновской дифракции, содержащим пики при 9,1, 10,4, 12,5, 15,1, 18,0, 19,3, 22,8 и 24,4 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета по шкале 2-тета с лямбда = 1,54 Ангстрем (Cu K α).
108. Кристаллическая форма по любому из п. 102 или 103, характеризующаяся профилем порошковой рентгеновской дифракции, содержащим пики при 9,1, 10,4, 12,5, 15,1, 18,0, 19,3, 22,8 и 24,4 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета по шкале 2-тета с лямбда = 1,54 Ангстрем (Cu K α).

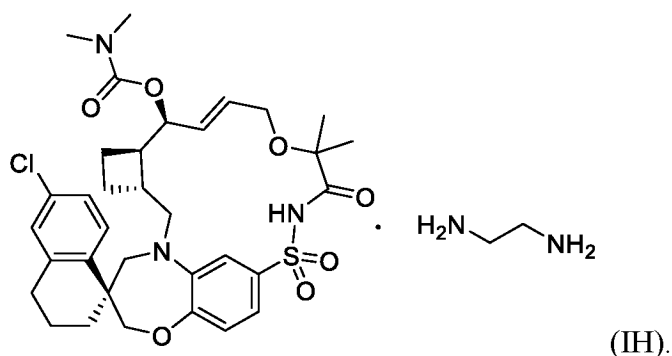
109. Кристаллическая форма по любому из пп. 102–108, характеризующаяся по существу такой термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) при нагревании со скоростью 10 °С/мин, как изображенная на Фигуре 29.
110. Кристаллическая форма по любому из пп. 102–109, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), содержащей эндотермический пик при около 150 °С при нагревании со скоростью 10 °С/мин.
111. Фармацевтически приемлемая соль по п. 22, которая представляет собой (S)-(-)- α -метилбензиламиновую соль, имеющую Формулу IG.



(IG).

112. Кристаллическая форма фармацевтически приемлемой соли по п. 111.
113. Кристаллическая форма по п. 112, характеризующаяся по существу таким же профилем порошковой рентгеновской дифракции, как изображенный на Фигуре 30.
114. Кристаллическая форма по любому из п. 112 или 113, характеризующаяся профилем порошковой рентгеновской дифракции, содержащим пик при 19,9 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета по шкале 2-тета с лямбда = 1,54 Ангстрем (Cu K α).
115. Кристаллическая форма по любому из п. 112 или 113, характеризующаяся профилем порошковой рентгеновской дифракции, содержащим пик при 18,2 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета по шкале 2-тета с лямбда = 1,54 Ангстрем (Cu K α).
116. Кристаллическая форма по любому из п. 112 или 113, характеризующаяся профилем порошковой рентгеновской дифракции, содержащим пики при 18,2 и 19,9 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета по шкале 2-тета с лямбда = 1,54 Ангстрем (Cu K α).
117. Кристаллическая форма по любому из пп. 112–116, характеризующаяся по существу такой термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) при нагревании со скоростью 10 °С/мин, как изображенная на Фигуре 31.

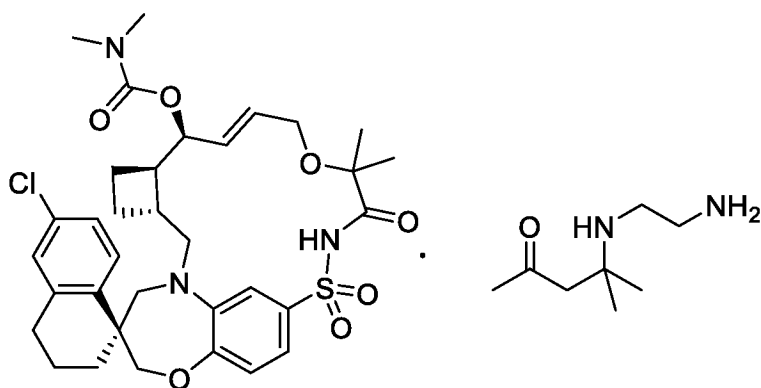
118. Кристаллическая форма по любому из пп. 112–117, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), содержащей эндотермический пик при около 75 °С при нагревании со скоростью 10 °С/мин.
119. Кристаллическая форма по любому из пп. 112–118, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), содержащей эндотермический пик при около 114 °С при нагревании со скоростью 10 °С/мин.
120. Фармацевтически приемлемая соль по п. 22, которая представляет собой этилендиаминовую соль, имеющую Формулу ИИ.



121. Кристаллическая форма фармацевтически приемлемой соли по п. 120.
122. Кристаллическая форма по п. 121, которая представляет собой кристаллическую форму 1.
123. Кристаллическая форма по п. 122, характеризующаяся по существу таким же профилем порошковой рентгеновской дифракции, как изображенный на Фигуре 32.
124. Кристаллическая форма по любому из пп. 122 или 123, характеризующаяся профилем порошковой рентгеновской дифракции, содержащим пики при 9,4, 10,6, 17,7 и 18,3 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета по шкале 2-тета с лямбда = 1,54 Ангстрем (Cu K α).
125. Кристаллическая форма по любому из п. 122 или 123, характеризующаяся профилем порошковой рентгеновской дифракции, содержащим пики при 9,4, 10,6, 15,4, 17,7 и 18,3 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета по шкале 2-тета с лямбда = 1,54 Ангстрем (Cu K α).
126. Кристаллическая форма по любому из п. 122 или 123, характеризующаяся профилем порошковой рентгеновской дифракции, содержащим пики при 9,4, 10,6, 15,4, 17,7, 18,3, 19,6 и 22,0 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета по шкале 2-тета с лямбда = 1,54 Ангстрем (Cu K α).

127. Кристаллическая форма по любому из п. 122 или 123, характеризующаяся профилем порошковой рентгеновской дифракции, содержащим пики при 9,4, 10,6, 15,4, 17,7, 18,3, 19,6, 22,0, 23,1 и 24,8 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ Ангстрем (Cu K α).
128. Кристаллическая форма по любому из п. 122 или 123, характеризующаяся профилем порошковой рентгеновской дифракции, содержащим пики при 9,4, 10,6, 15,4, 17,7, 18,3, 19,6, 22,0, 23,1 и 24,8 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ Ангстрем (Cu K α).
129. Кристаллическая форма по п. 121, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма представляет собой кристаллическую форму 2.
130. Кристаллическая форма по п. 129, характеризующаяся по существу таким же профилем порошковой рентгеновской дифракции, как изображенный на Фигуре 32А.
131. Кристаллическая форма по любому из п. 129 или 130, характеризующаяся профилем порошковой рентгеновской дифракции, содержащим пик при 17,8 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ Ангстрем (Cu K α).
132. Кристаллическая форма по любому из п. 129 или 130, характеризующаяся профилем порошковой рентгеновской дифракции, содержащим пики при 17,8, 21,8, 22,7 и 25,9 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ Ангстрем (Cu K α).
133. Кристаллическая форма по любому из п. 129 или 130, характеризующаяся профилем порошковой рентгеновской дифракции, содержащим пики при 17,8, 21,8, 22,7, 25,9 и 29,5 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ Ангстрем (Cu K α).
134. Кристаллическая форма по любому из п. 129 или 130, характеризующаяся профилем порошковой рентгеновской дифракции, содержащим пики при 17,8, 21,8, 22,7, 25,9, 29,5 и 35,7 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ Ангстрем (Cu K α).
135. Кристаллическая форма по любому из п. 129 или 130, характеризующаяся профилем порошковой рентгеновской дифракции, содержащим пики при 17,8, 21,8, 22,7, 25,9, 29,5 и 35,7 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ Ангстрем (Cu K α).

136. Фармацевтически приемлемая соль по п. 22, которая представляет собой 4-((2-аминоэтил)амино)-4-метилпентан-2-оновую соль, имеющую Формулу ИК.



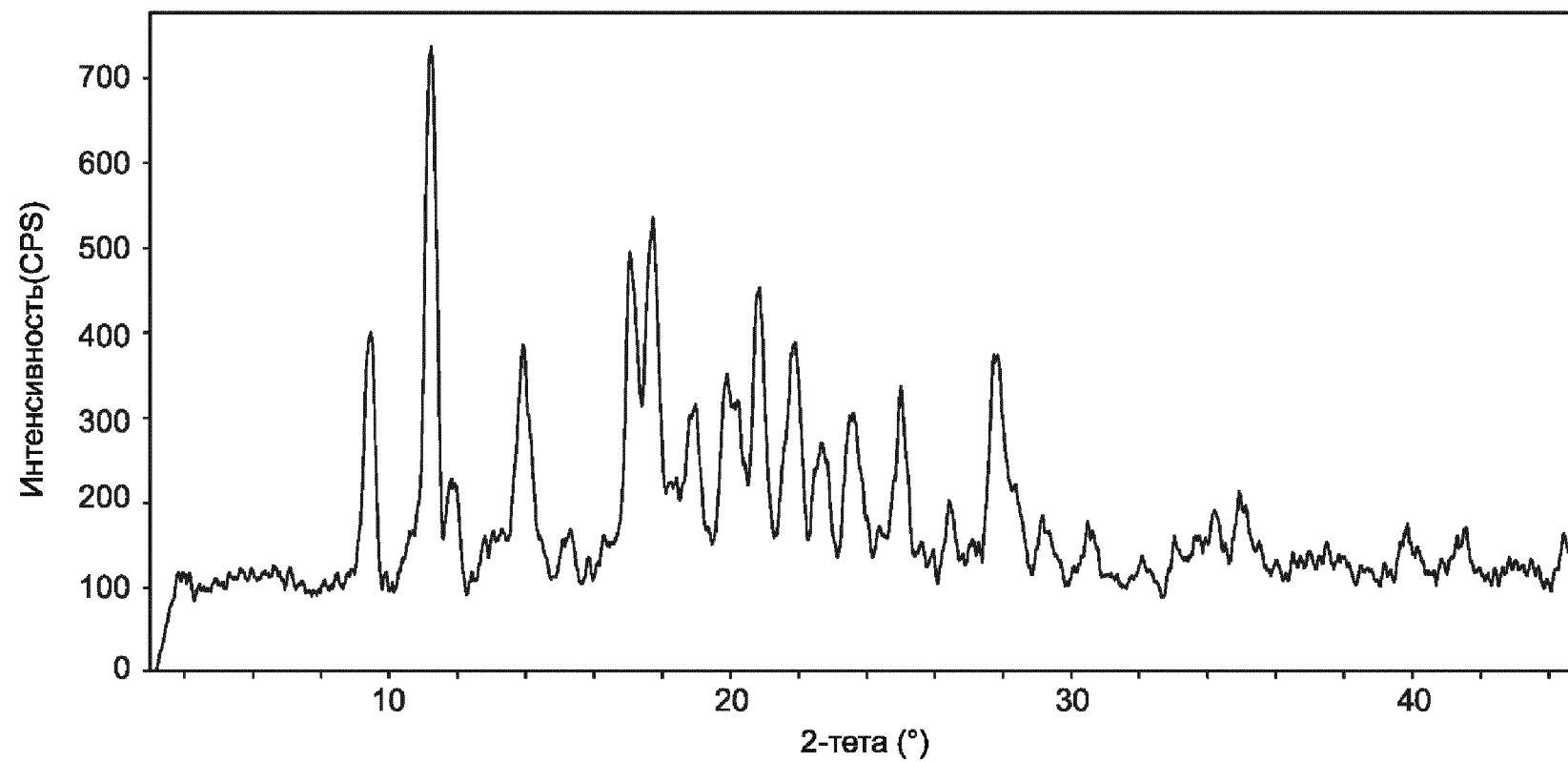
(2:1)

(ИК).

137. Кристаллическая форма фармацевтически приемлемой соли по п. 136.
138. Кристаллическая форма по п. 137, характеризующаяся по существу таким же профилем порошковой рентгеновской дифракции, как изображенный на Фигуре 34.
139. Кристаллическая форма по любому из п. 137 или 138, характеризующаяся профилем порошковой рентгеновской дифракции, содержащим пики при 16,3, 17,2 и 18,0 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета по шкале 2-тета с лямбда = 1,54 Ангстрем (Cu K α).
140. Кристаллическая форма по любому из п. 137 или 138, характеризующаяся профилем порошковой рентгеновской дифракции, содержащим пики при 7,3, 12,2, 12,8, 16,3 и 17,2 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета по шкале 2-тета с лямбда = 1,54 Ангстрем (Cu K α).
141. Кристаллическая форма по любому из п. 137 или 138, характеризующаяся профилем порошковой рентгеновской дифракции, содержащим пики при 7,3, 12,2, 12,8, 16,3, 17,2, 18,0, 20,8 и 23,2 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета по шкале 2-тета с лямбда = 1,54 Ангстрем (Cu K α).
142. Кристаллическая форма по любому из п. 137 или 138, характеризующаяся профилем порошковой рентгеновской дифракции, содержащим пики при 7,3, 12,2, 12,8, 16,3, 17,2, 18,0, 20,8, 23,2, 24,3 и 26,6 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета по шкале 2-тета с лямбда = 1,54 Ангстрем (Cu K α).
143. Кристаллическая форма по любому из п. 137 или 138, характеризующаяся профилем порошковой рентгеновской дифракции, содержащим пики при 7,3, 12,2,

12,8, 16,3, 17,2, 18,0, 20,8, 23,2, 24,3 и 26,6 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета по шкале 2-тета с лямбда = 1,54 Ангстрем (Cu K α).

144. Кристаллическая форма по любому из пп. 137–143, характеризующаяся по существу такой термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) при нагревании со скоростью 10 °C/мин, как изображенная на Фигуре 35.
145. Кристаллическая форма по любому из пп. 137–144, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), содержащей эндотермический пик при около 170 °C при нагревании со скоростью 10 °C/мин.
146. Кристаллическая форма по любому из пп. 137–145, характеризующаяся по существу таким профилем термогравиметрического анализа при нагревании со скоростью 20 °C/мин, как изображенный на Фигуре 36.
147. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-146 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.
148. Способ ингибирования фермента MCL-1, включающий приведение фермента MCL-1 в контакт с эффективным количеством соединения по любому из пп. 1-146.
149. Способ лечения заболевания или расстройства, связанного с аберрантной активностью MCL-1 у субъекта, включающий введение субъекту соединения по любому из пп. 1–146.
150. Способ по п. 149, отличающийся тем, что заболевание или расстройство, связанное с аберрантной активностью MCL-1, представляет собой рак толстой кишки, рак молочной железы, мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, рак мочевого пузыря, рак яичников, рак предстательной железы, хронический лимфоидный лейкоз, лимфому, миелому, острый миелоидный лейкоз или рак поджелудочной железы.

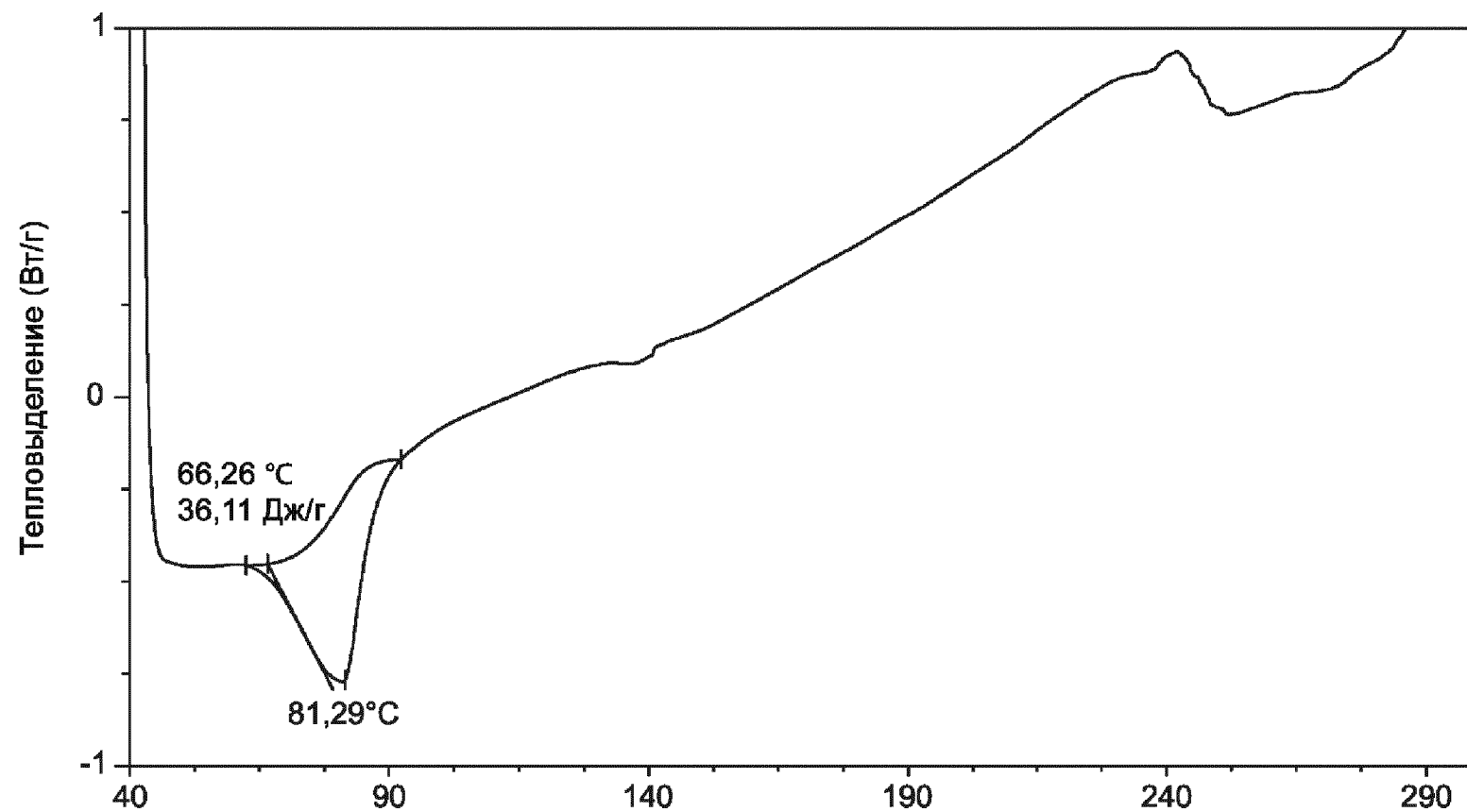


ФИГ. 1

Размер: 1,6600 мг

ДСК

Прибор: ДСК Q 200 V 24.11 Build 124



Экзо до

Температура (°C)

Universal V4.5A TA Instruments

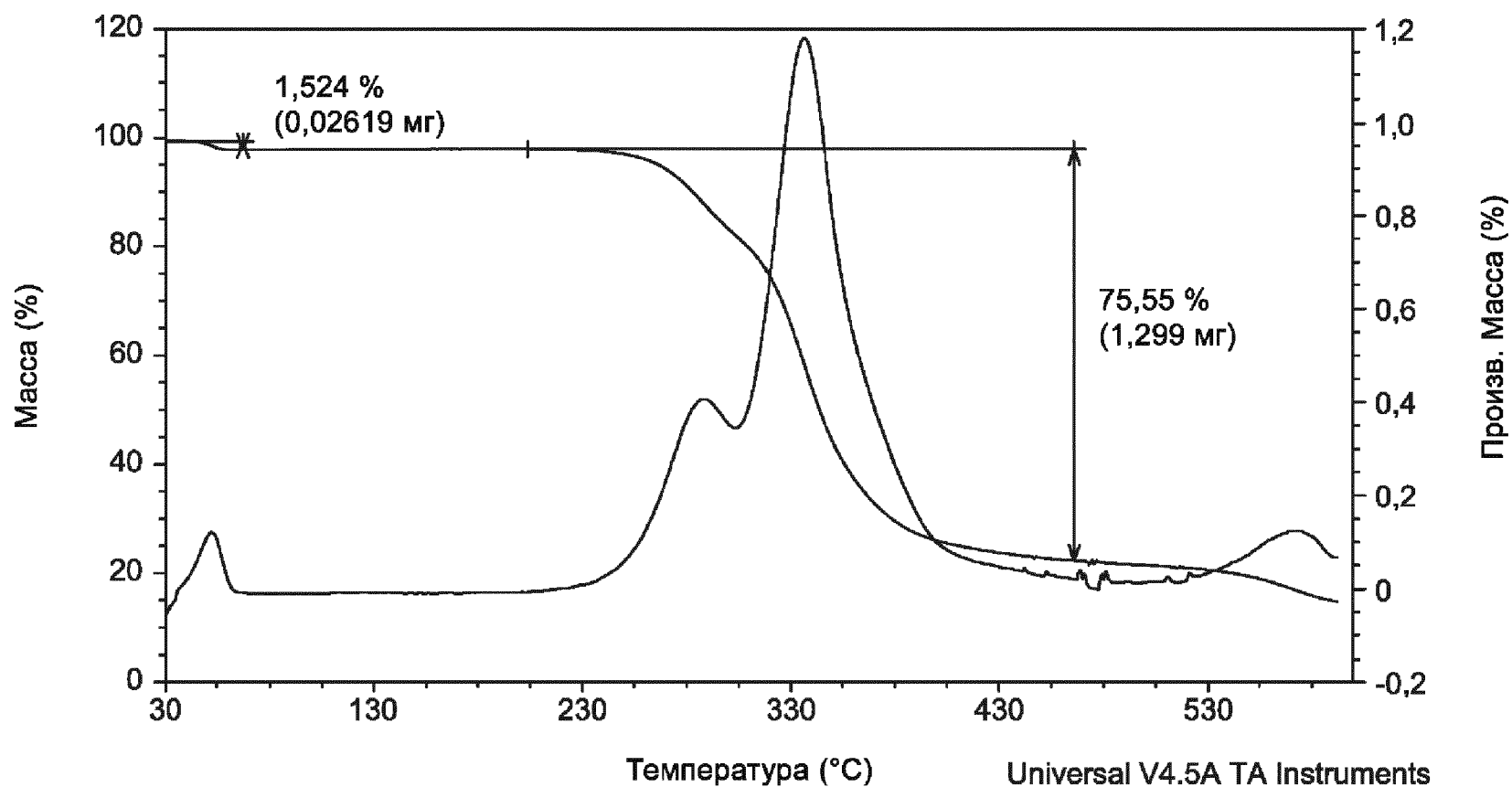
ФИГ. 2

Размер: 1,7190 мг

Способ: Подъем 20 °С/мин до 600°С

ТГА

Прибор: ТГА Q 500 V 20.13 Build 39



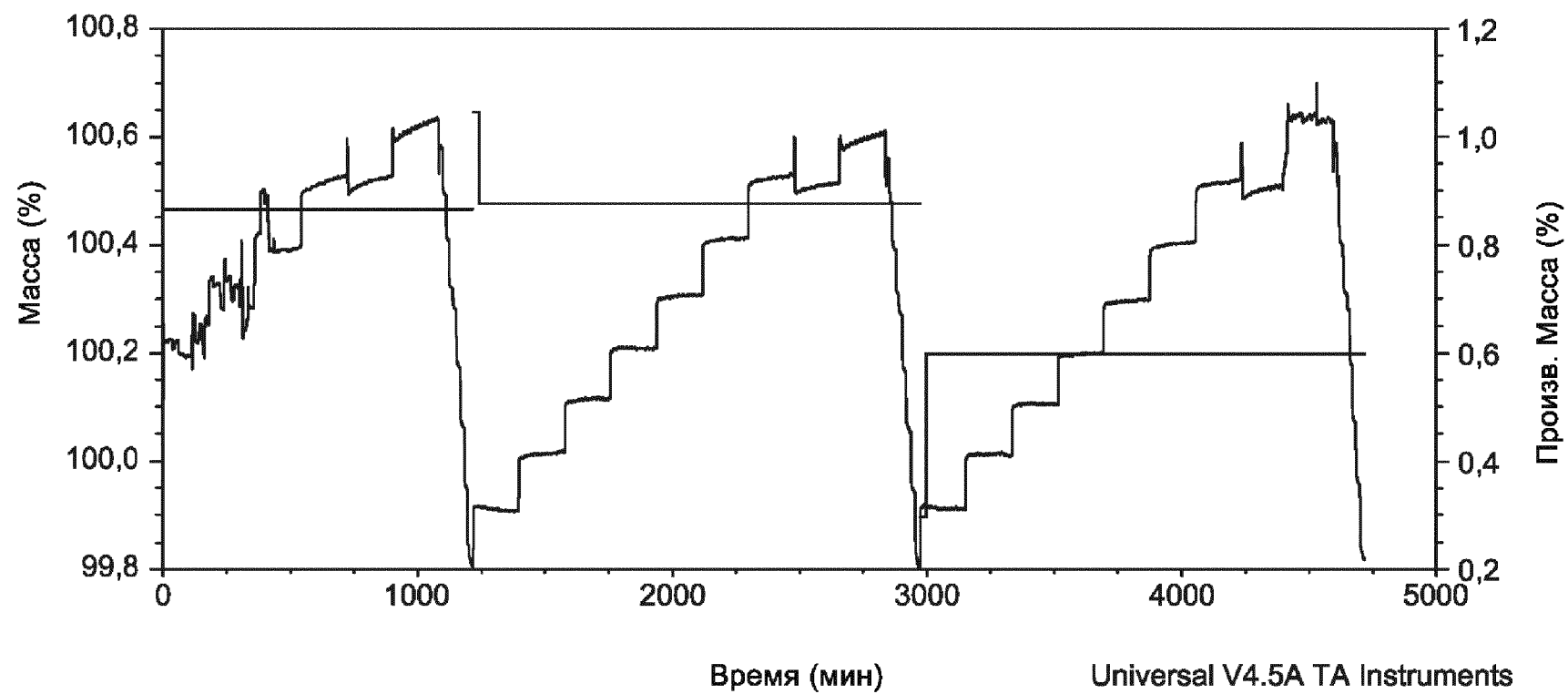
ФИГ. 3

Размер: 2,1930 мг

Способ: Изотерма Адсорбция-Десорбция

ТГА

Прибор: ТГА Q 5000 V 3,17 Build 265



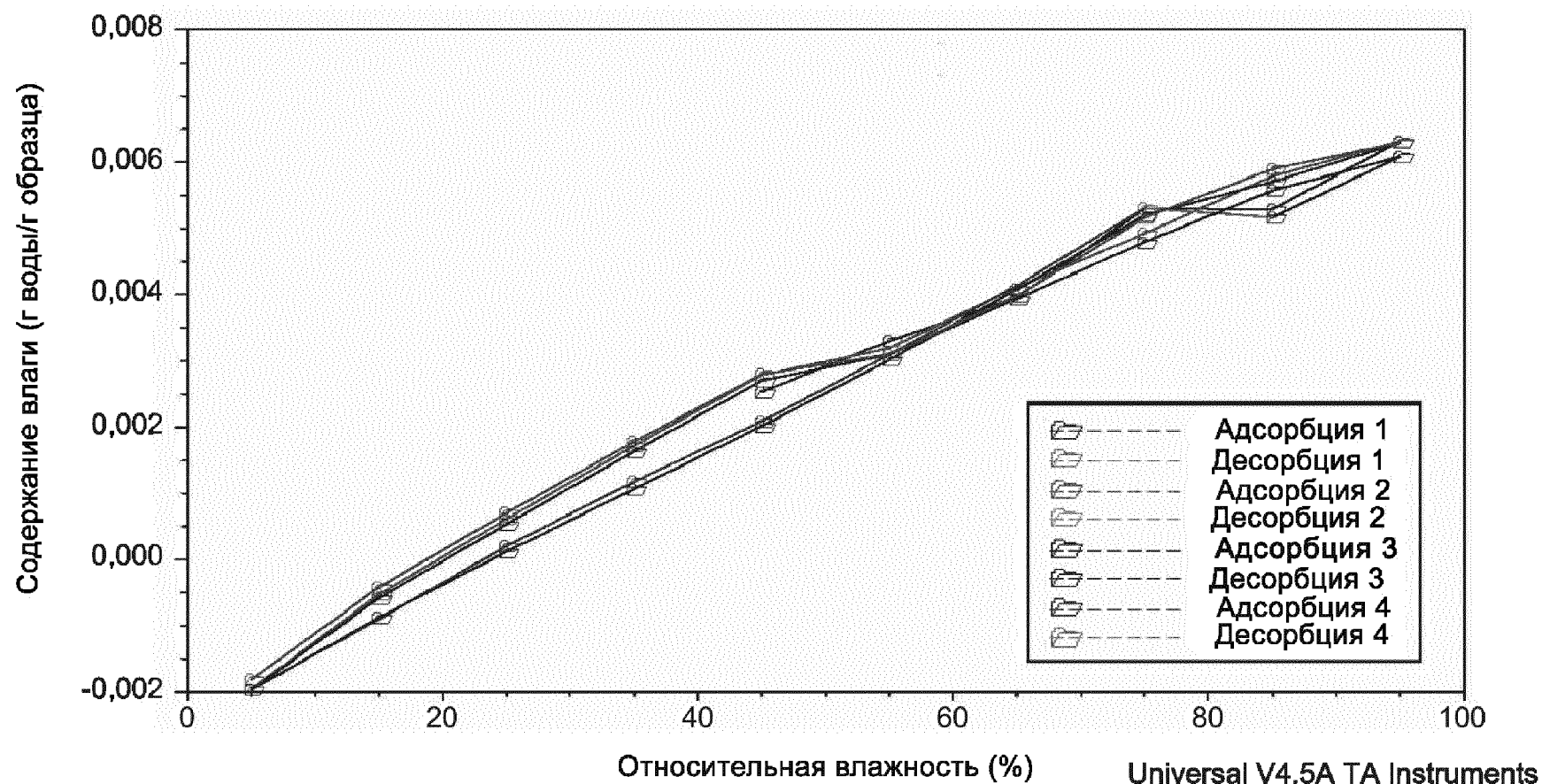
ФИГ. 4А

Размер: 2,1930 мг

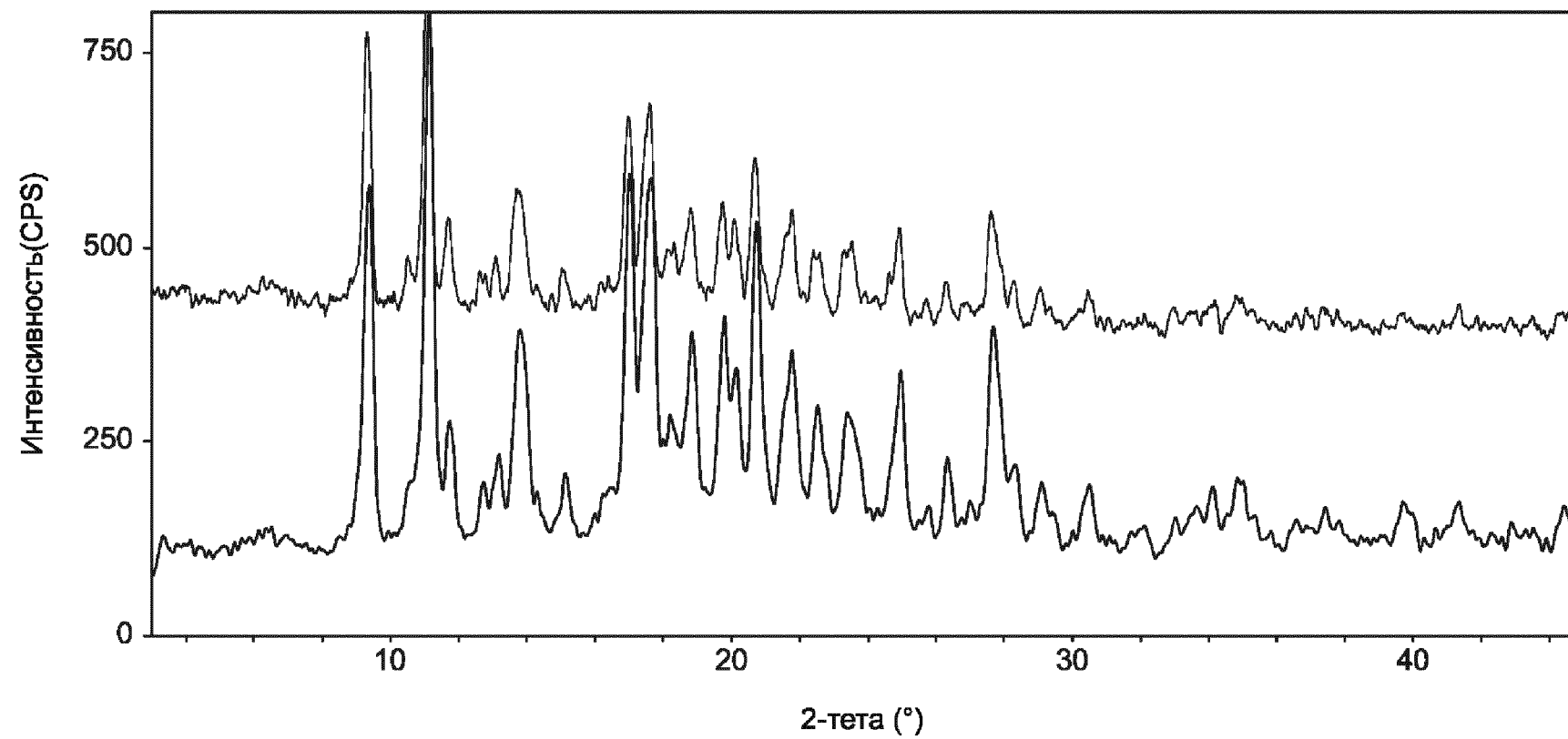
Способ: Изотерма Адсорбция-Десорбция

ТГА

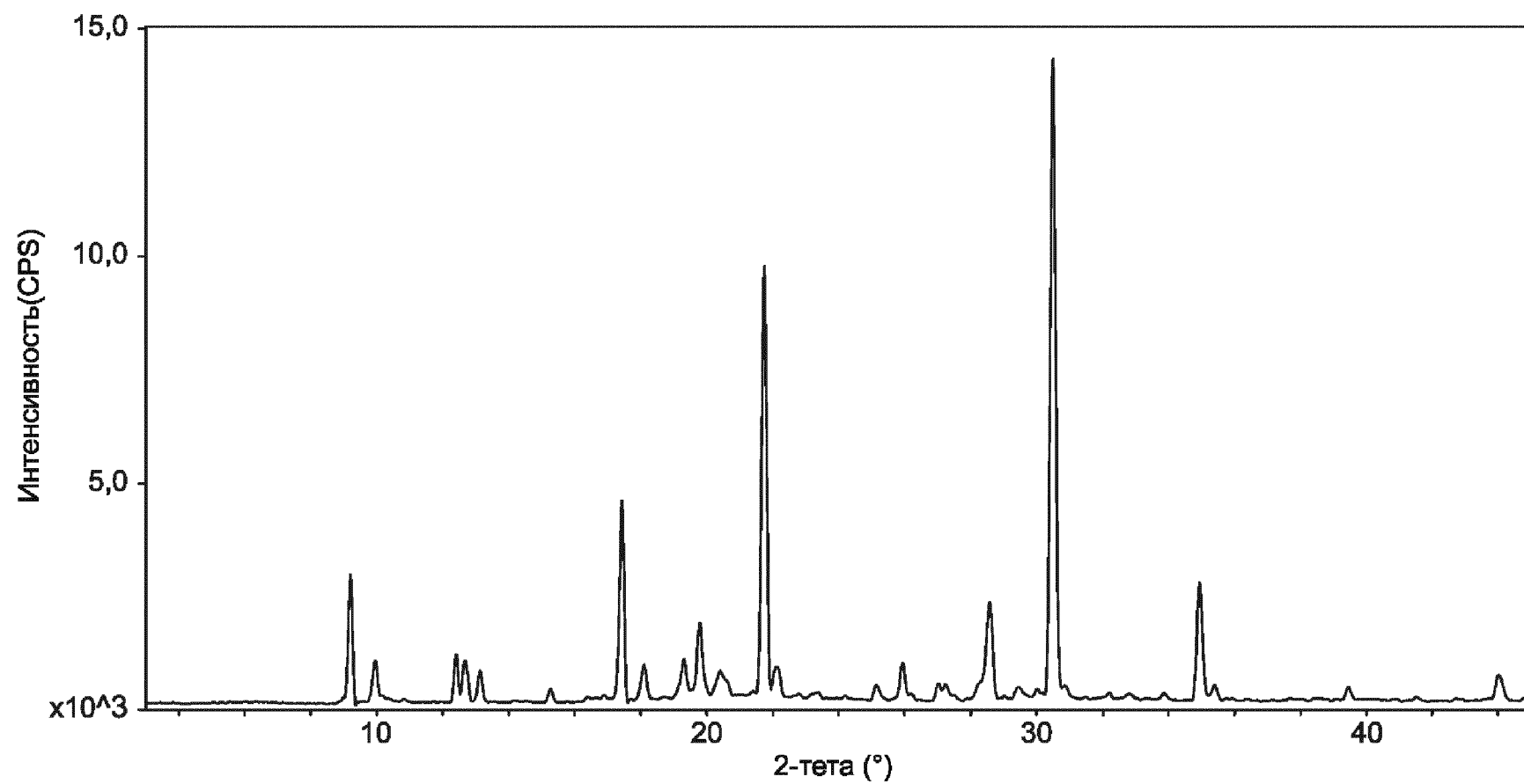
Прибор: ТГА Q 5000 V 3,17 Build 265



ФИГ. 4В



ФИГ. 5

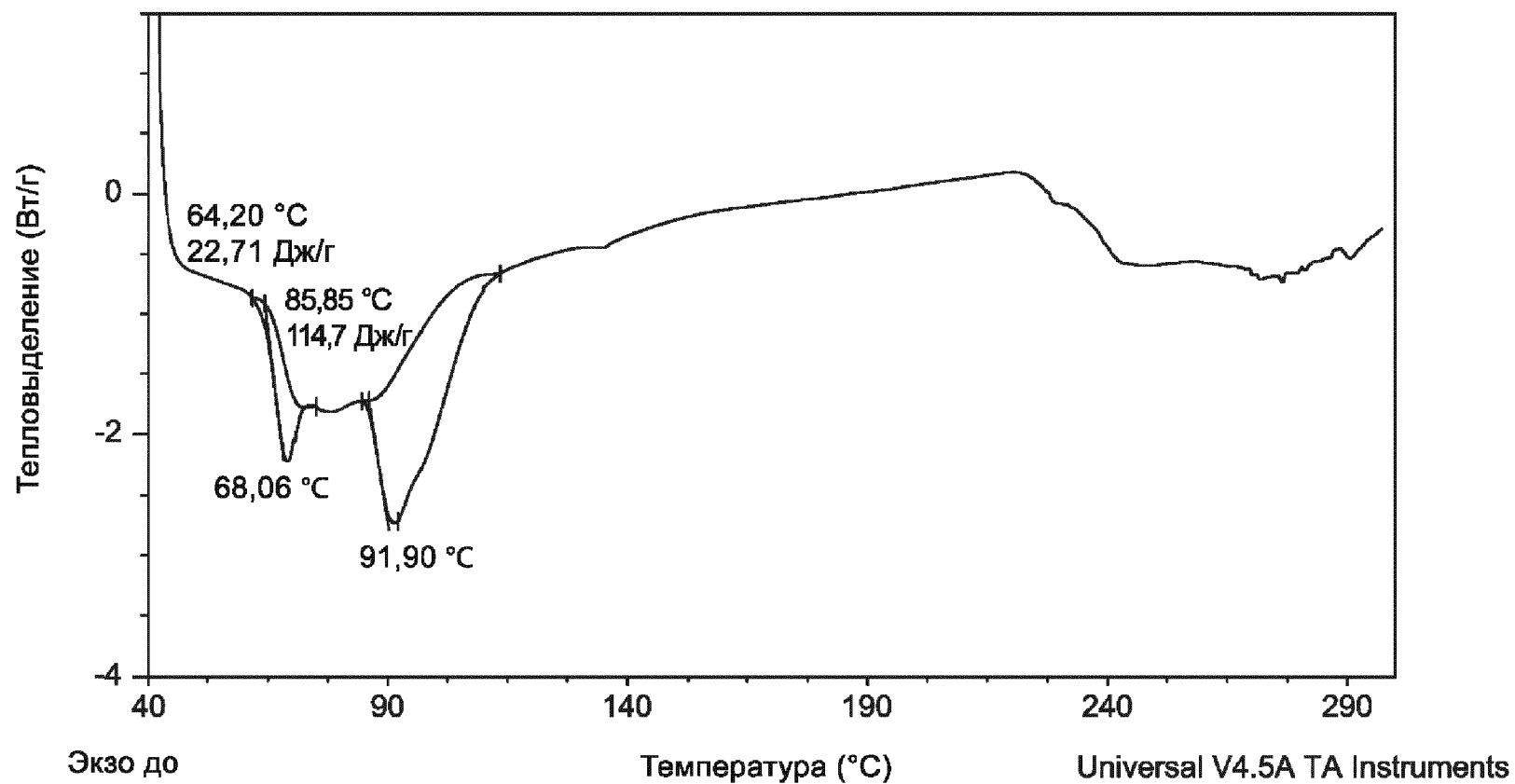


ФИГ. 6

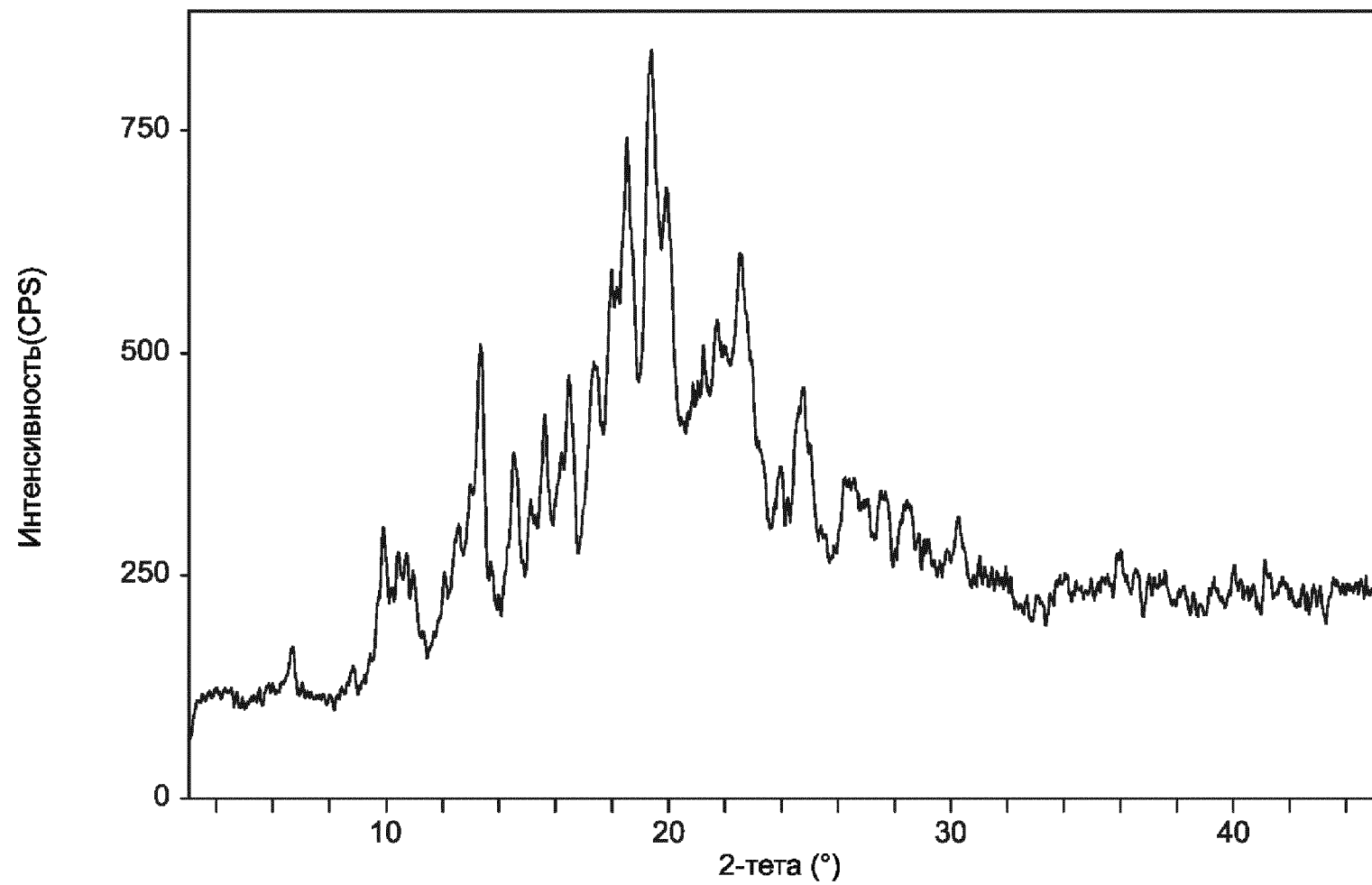
Размер: 1,3600 мг
Способ: Подъем

ДСК

Прибор: ДСК Q 200 V 24.11 Build 124



ФИГ. 7



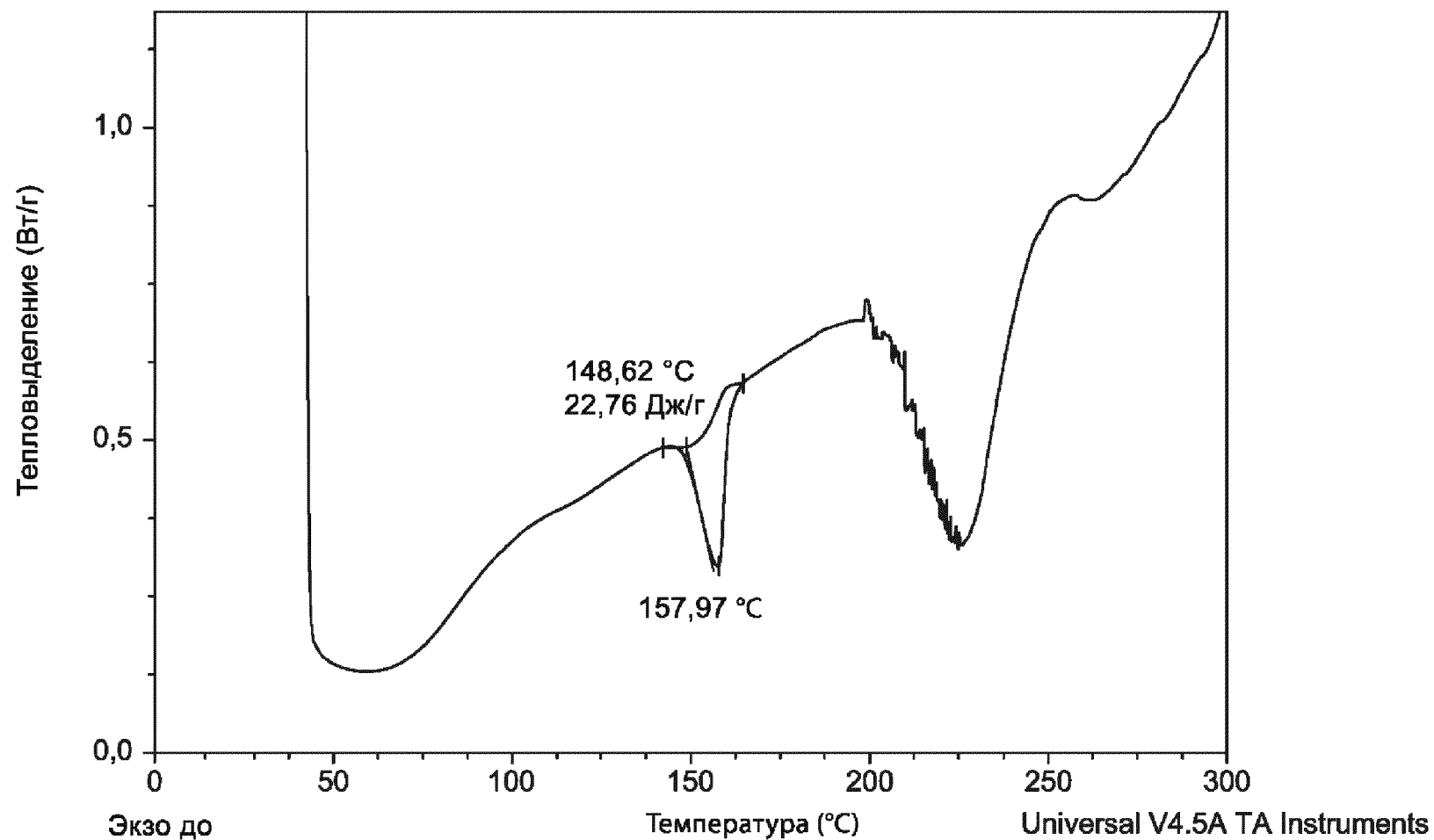
ФИГ. 8

Размер: 15500 мг

Способ: Подъем 5 °С/мин до 300 °С

ДСК

Прибор: ДСК Q 200 V 24.11 Build 124



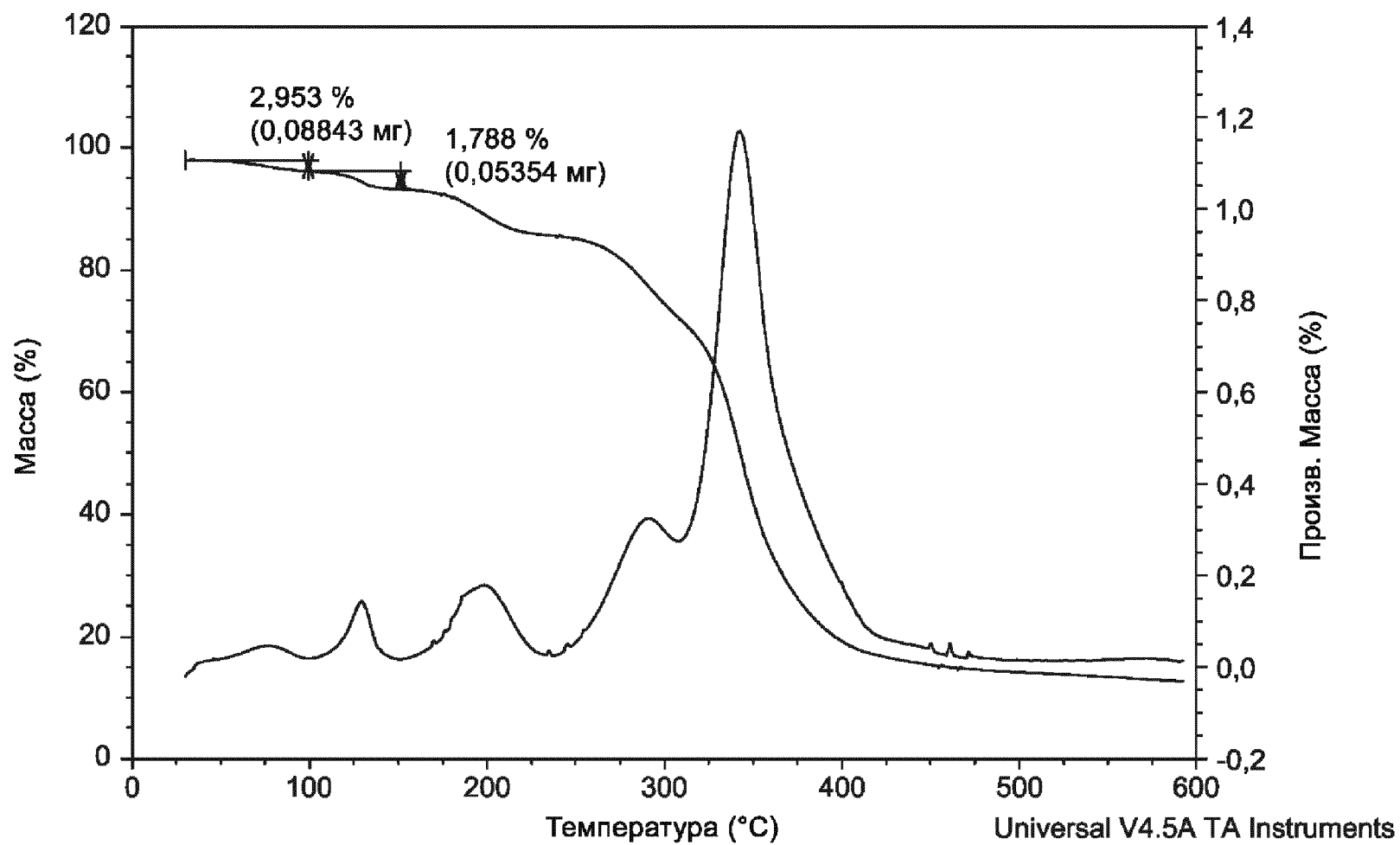
ФИГ. 9

Размер: 2,9950 мг

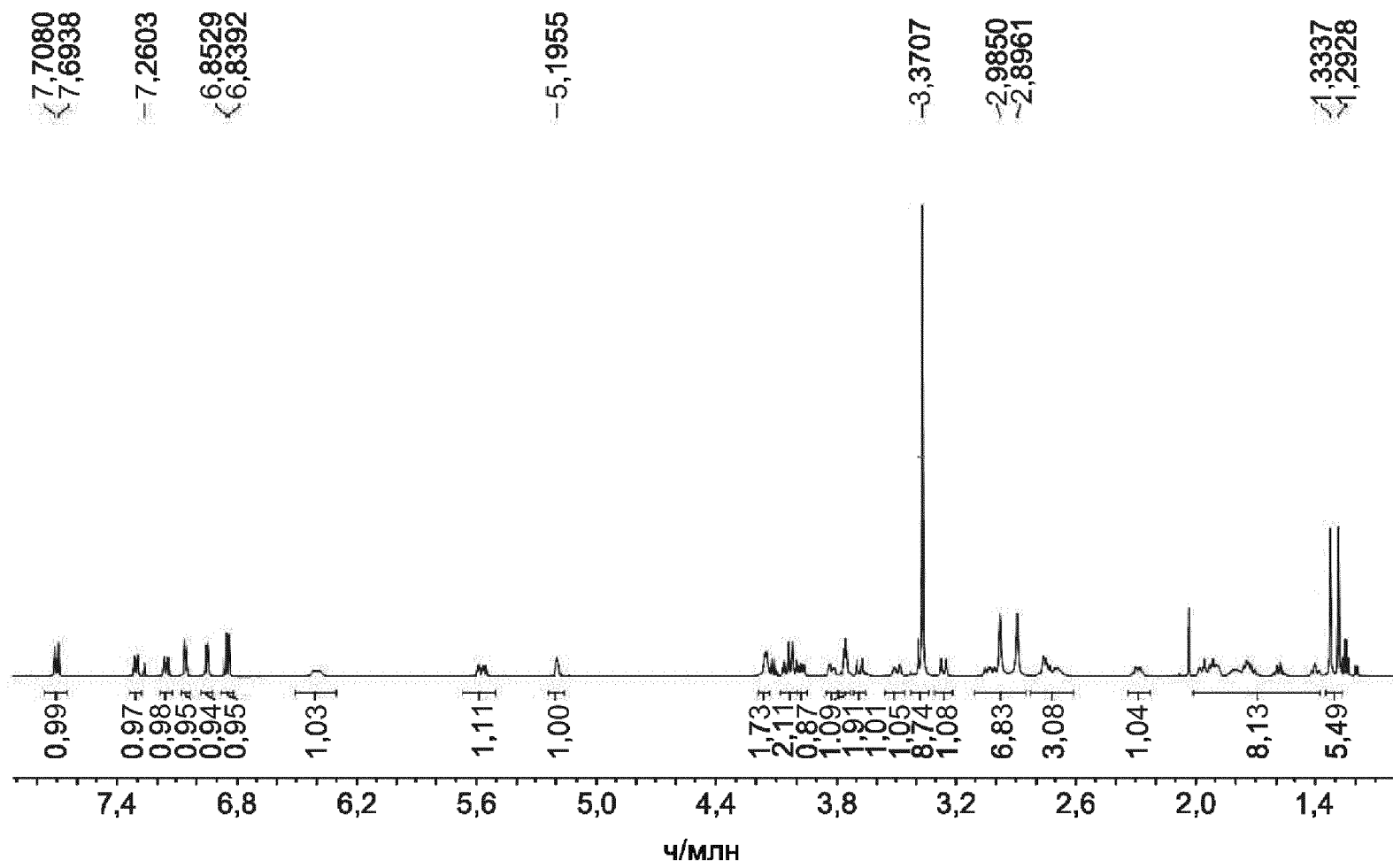
Способ: Подъем 20 °С/мин до 600°С

ТГА

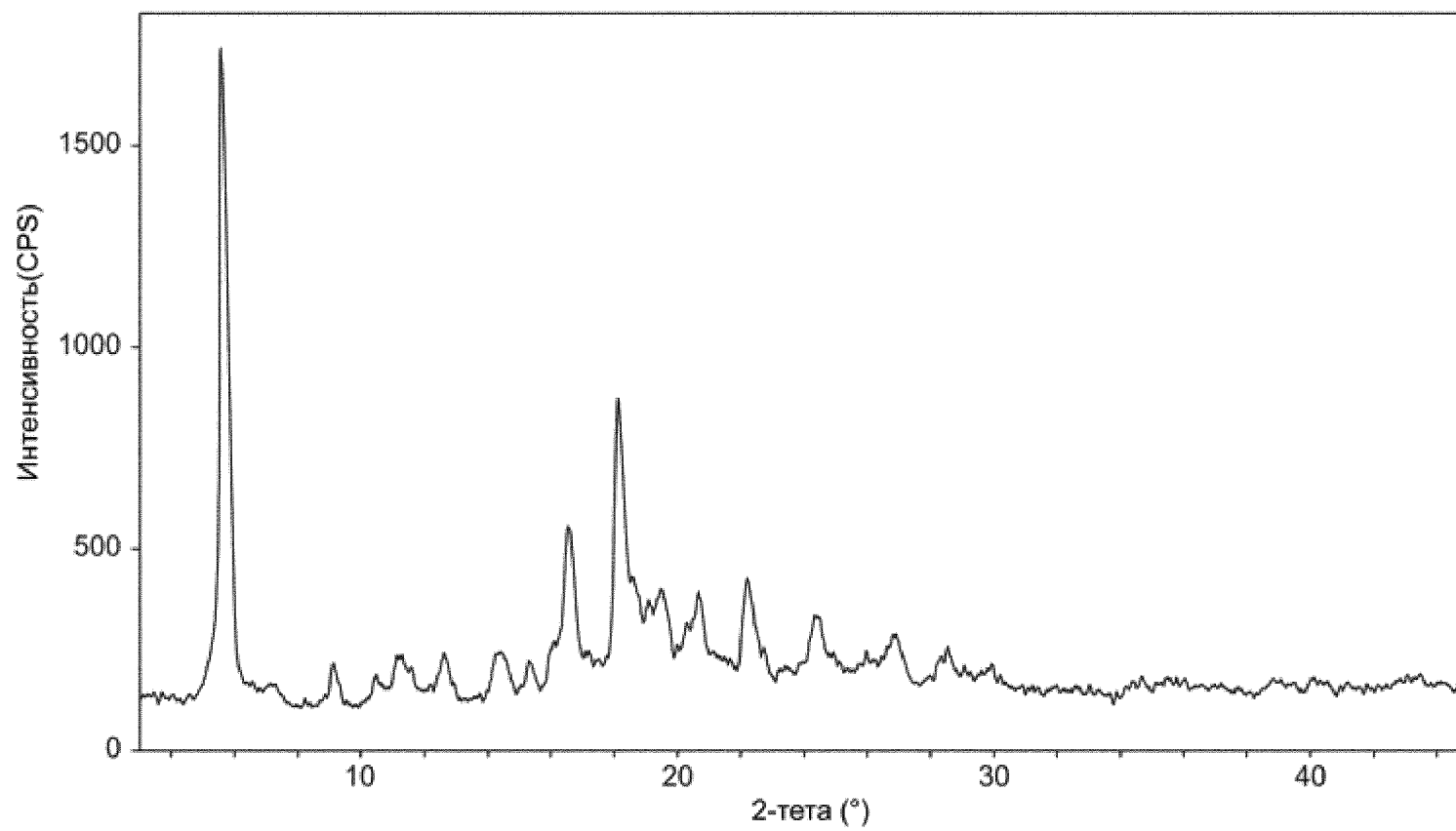
Прибор: ТГА Q 5000 V 20.13 Build 39



ФИГ. 10



ФИГ. 11



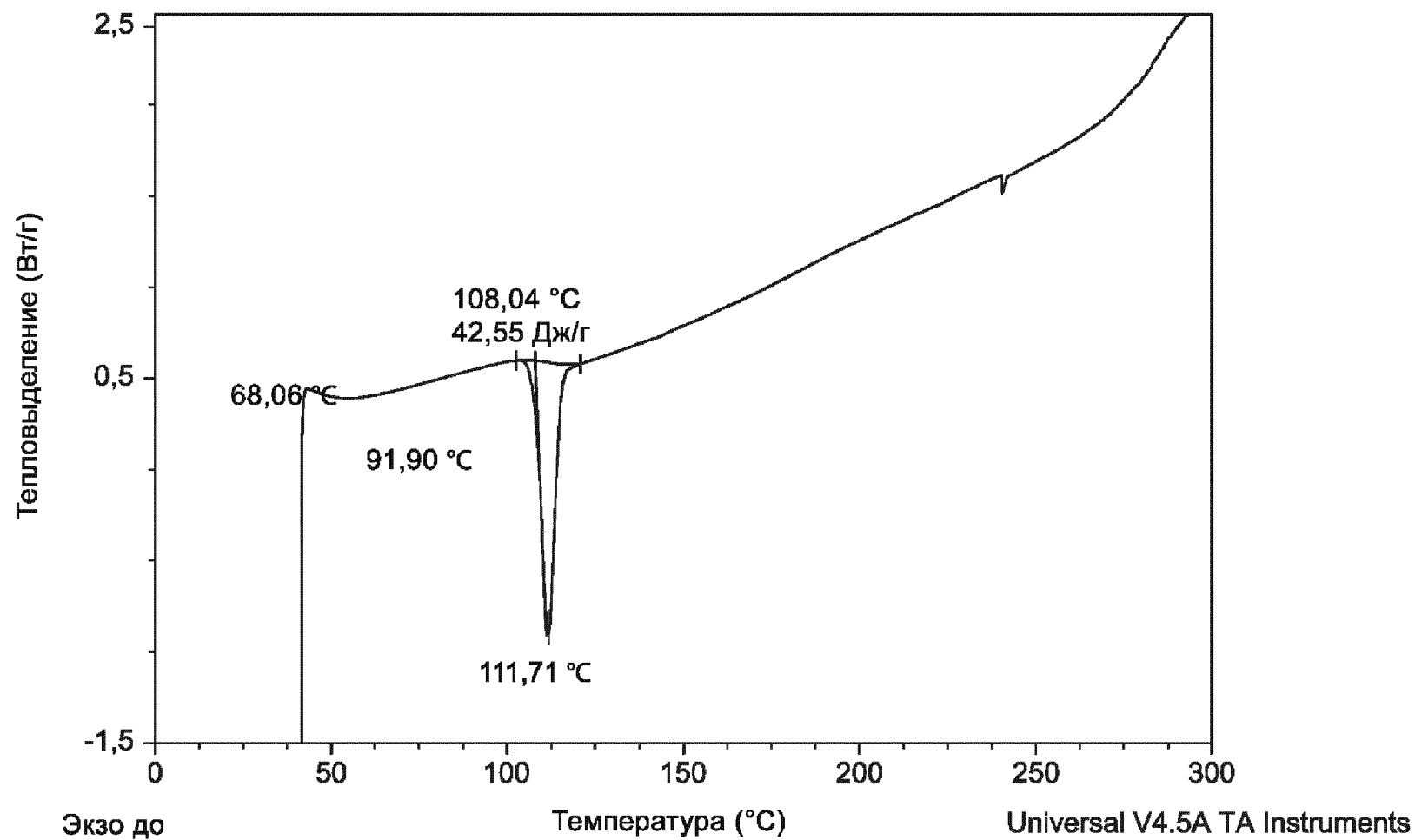
ФИГ. 12

Размер: 1,2300 мг

Способ: Подъем 10 °С/мин до 300 °С

ДСК

Прибор: ДСК Q 200 V 24.11 Build 124



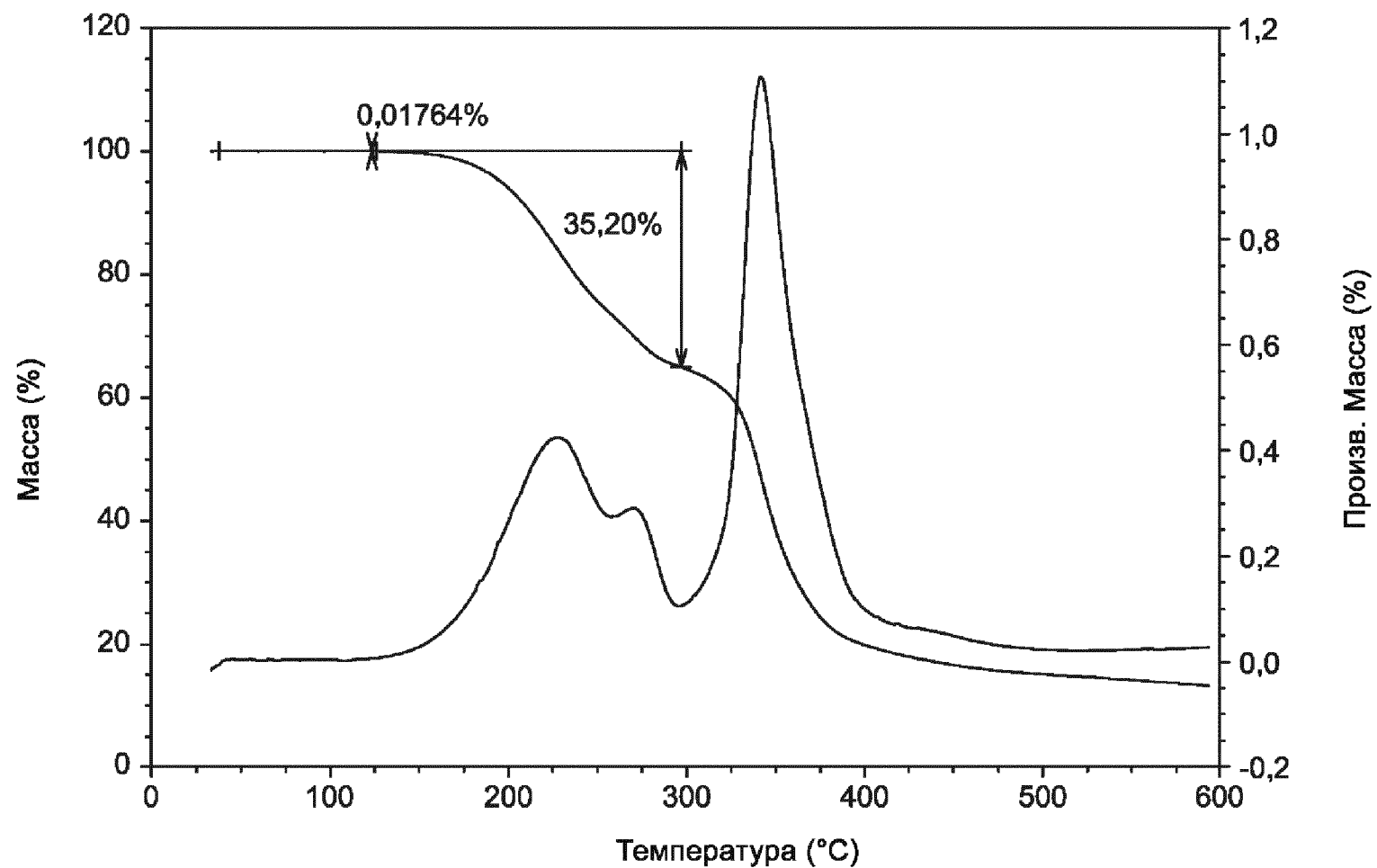
ФИГ. 13

Размер: 5,6280 мг

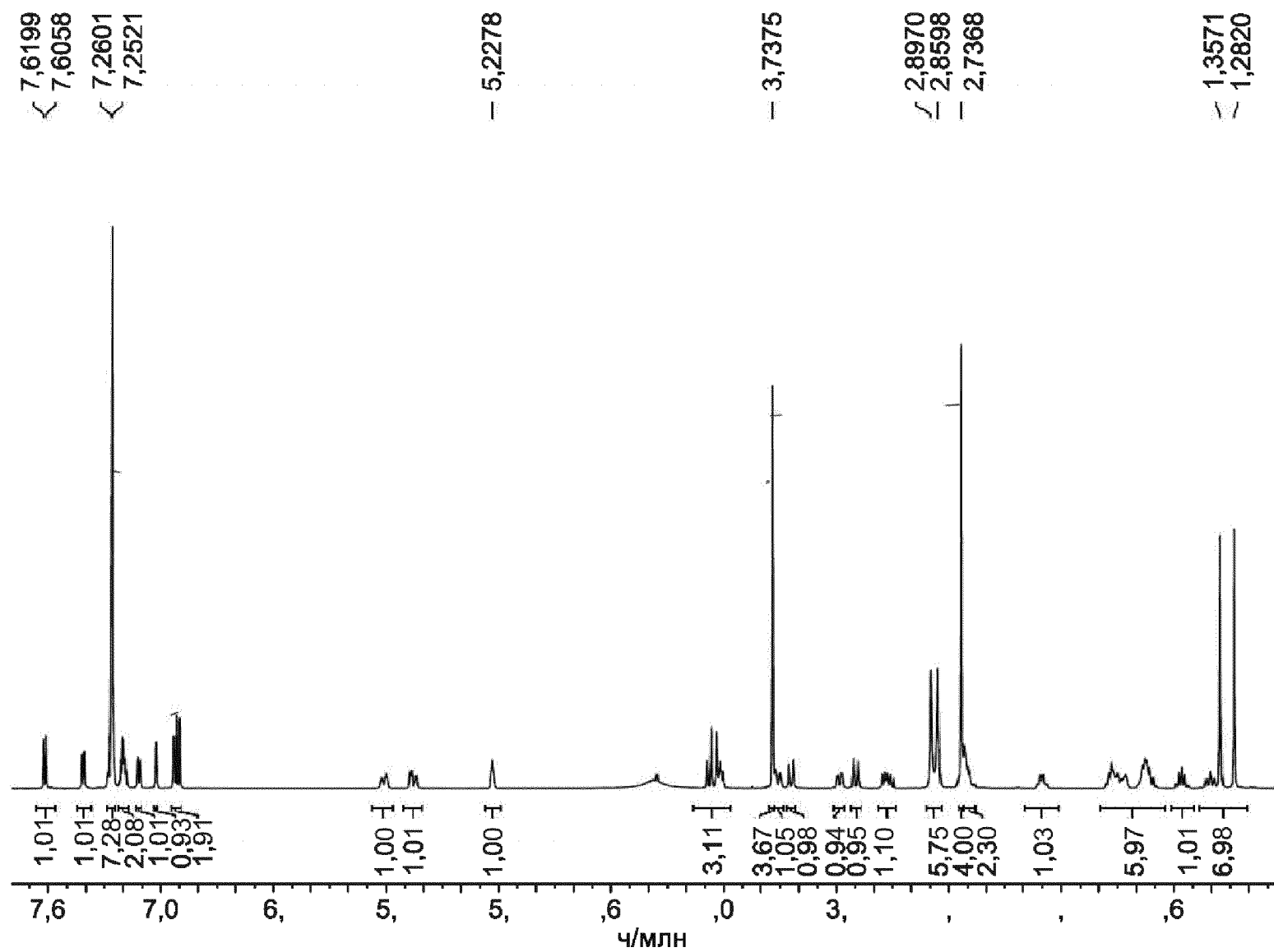
Способ: Подъем 20 °C/мин до 600 °C

ТГА

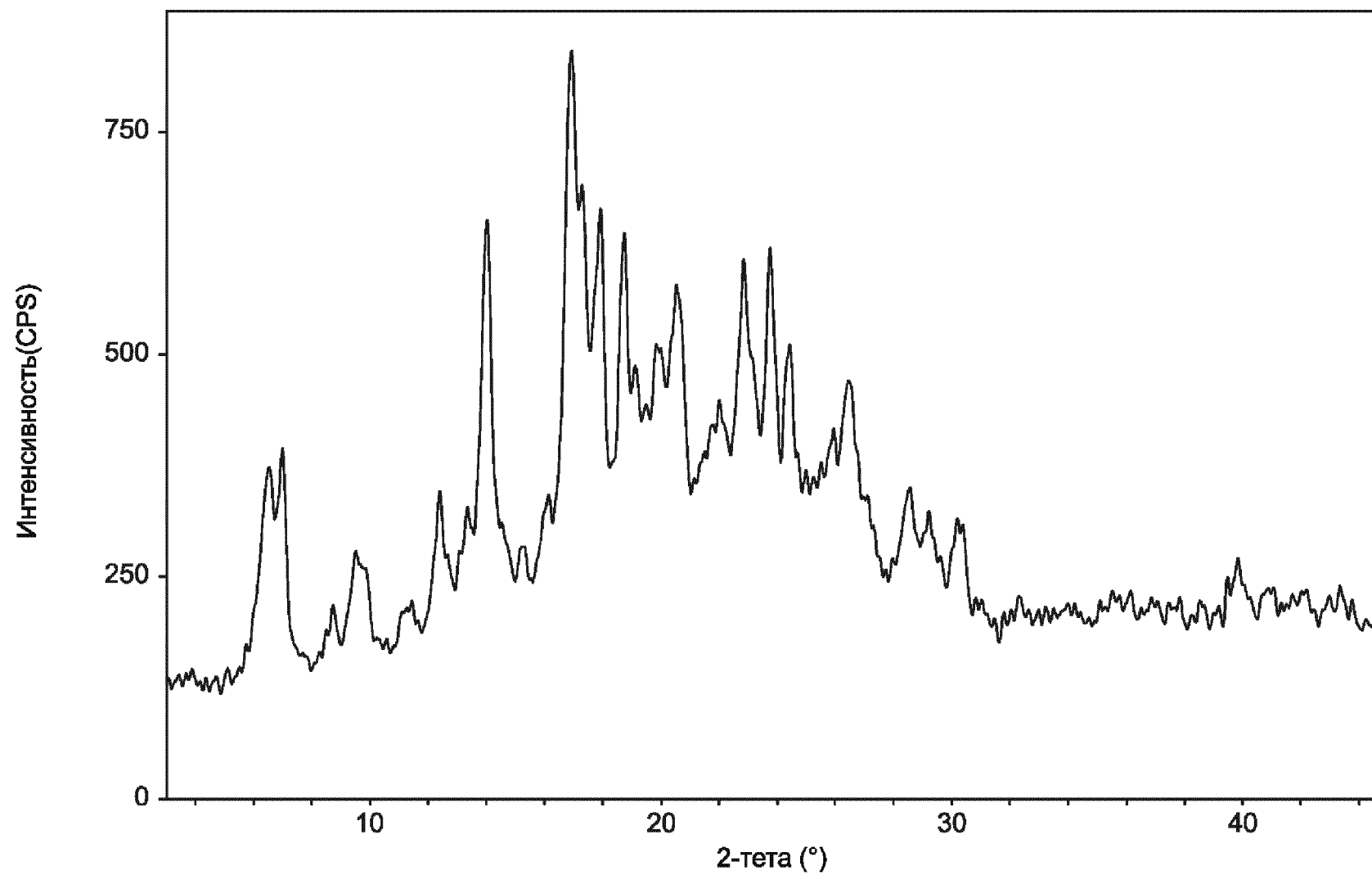
Прибор: ТГА Q 5000 V 20.13 Build 39



ФИГ. 14



ФИГ. 15



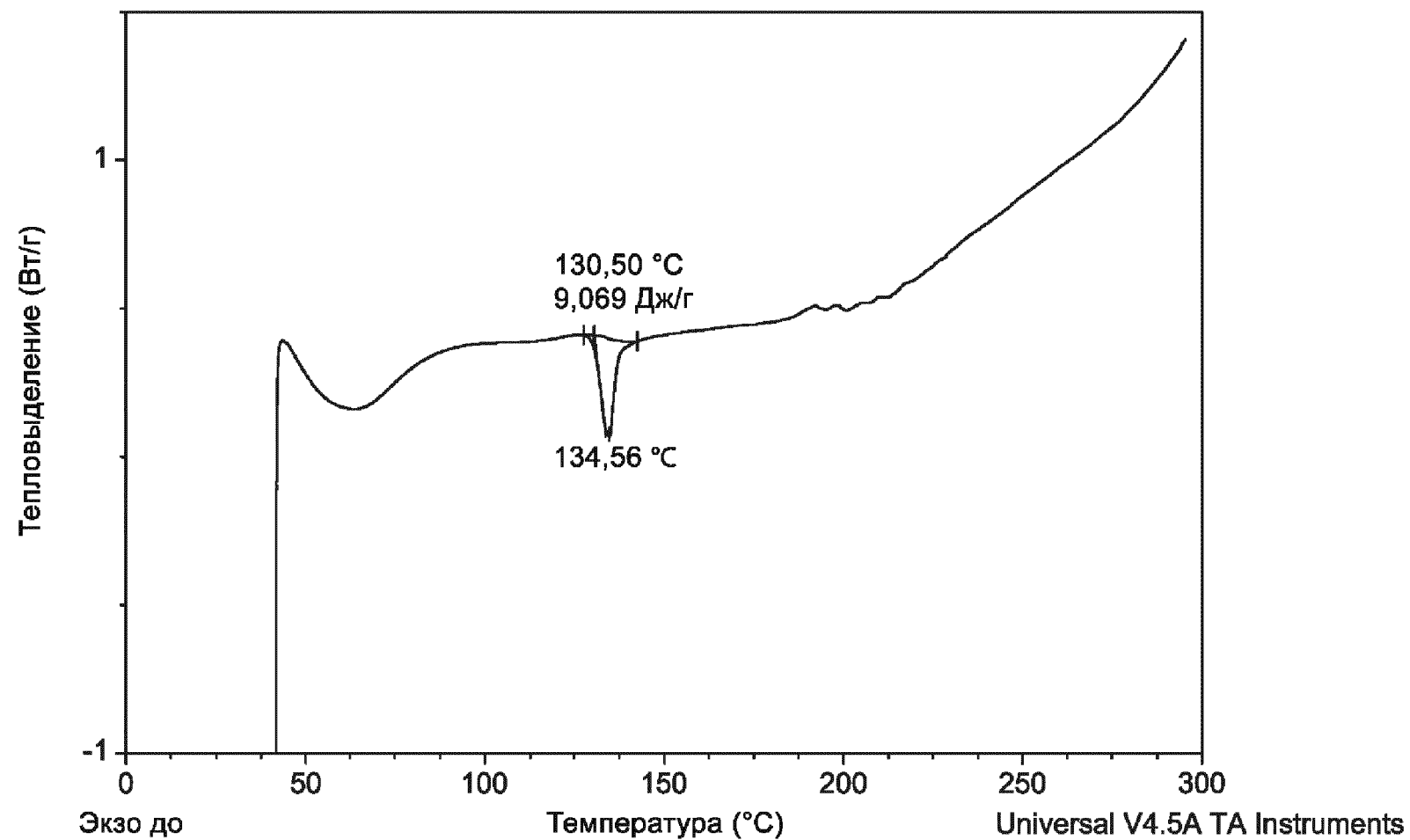
ФИГ. 16

Размер: 1,0000 мг

Способ: Подъем 10 °C/мин до 300 °C

ДСК

Прибор: ДСК Q 200 V 24.11 Build 124



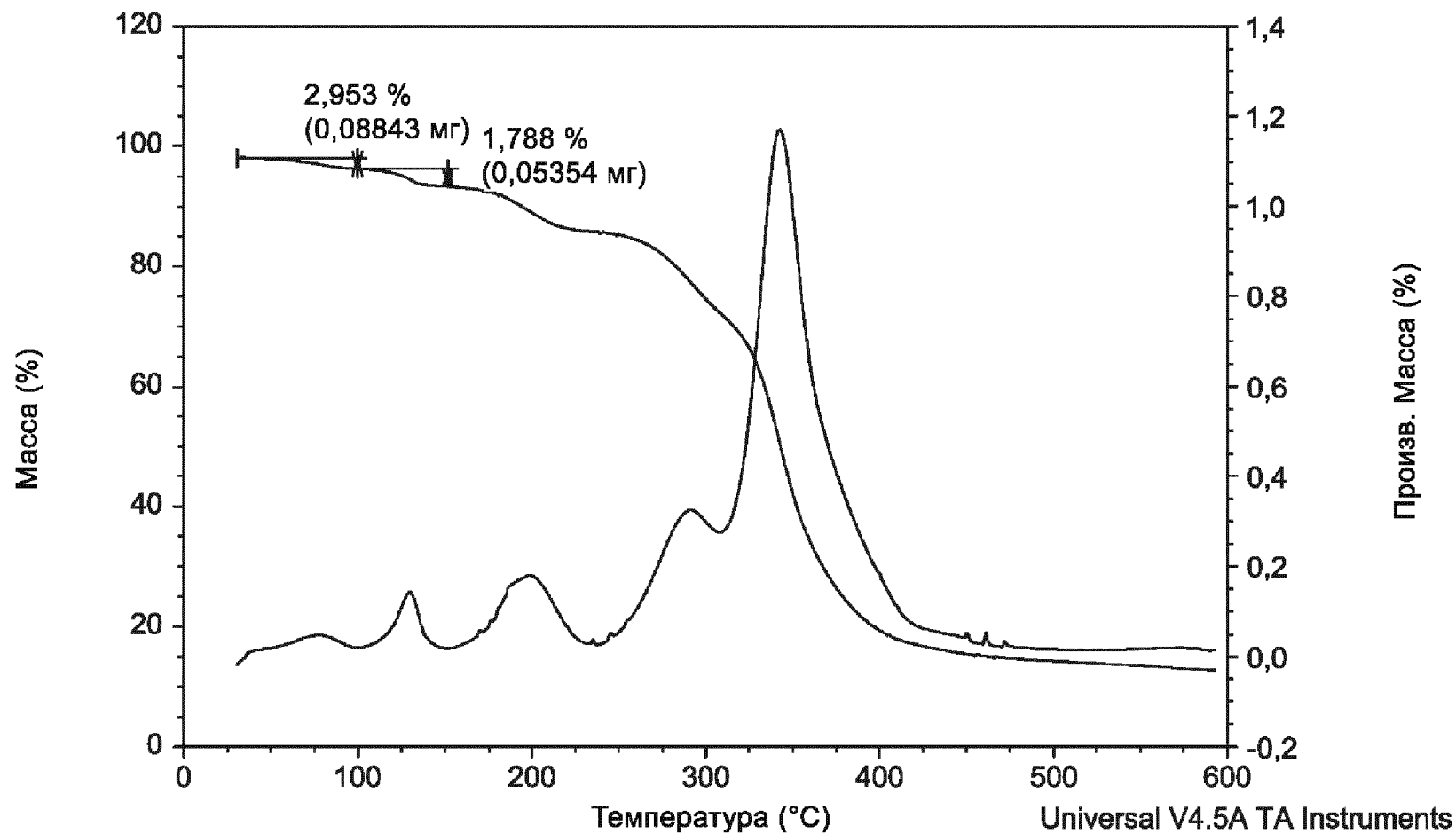
ФИГ. 17

Размер: 2,9950 мг

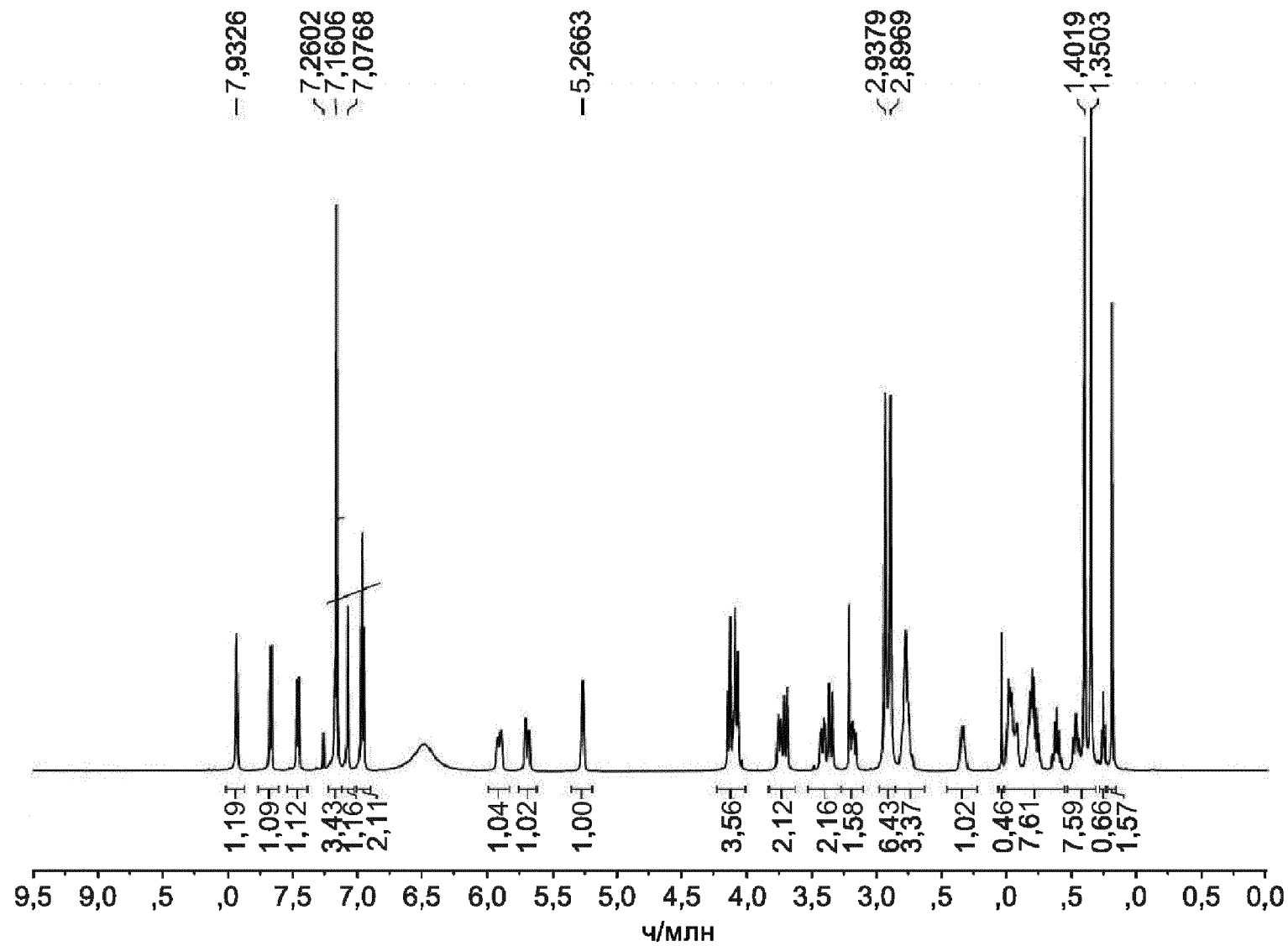
Способ: Подъем 20 °С/мин до 600°С

ТГА

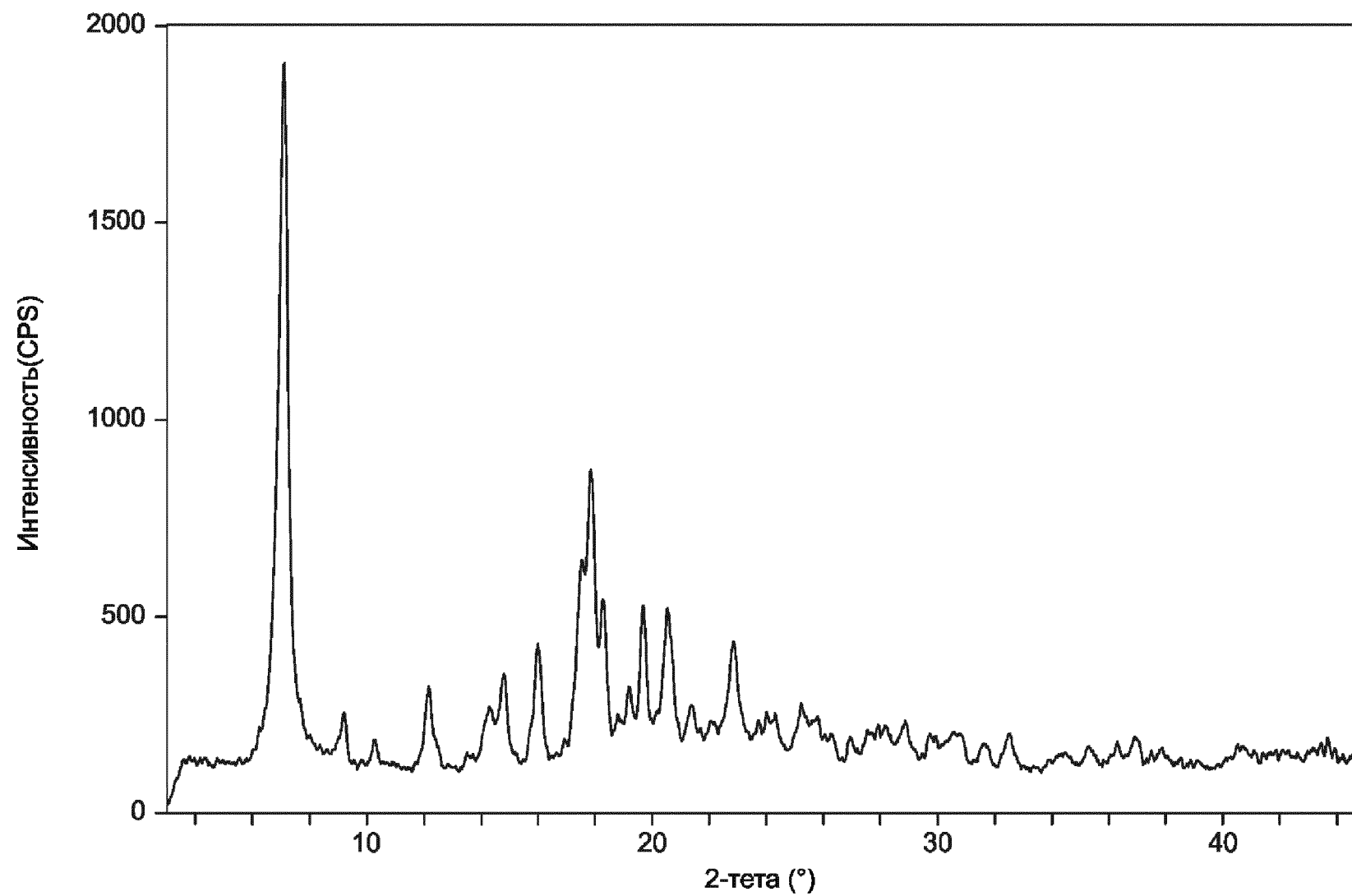
Прибор: ТГА Q 5000 V 20.13 Build 39



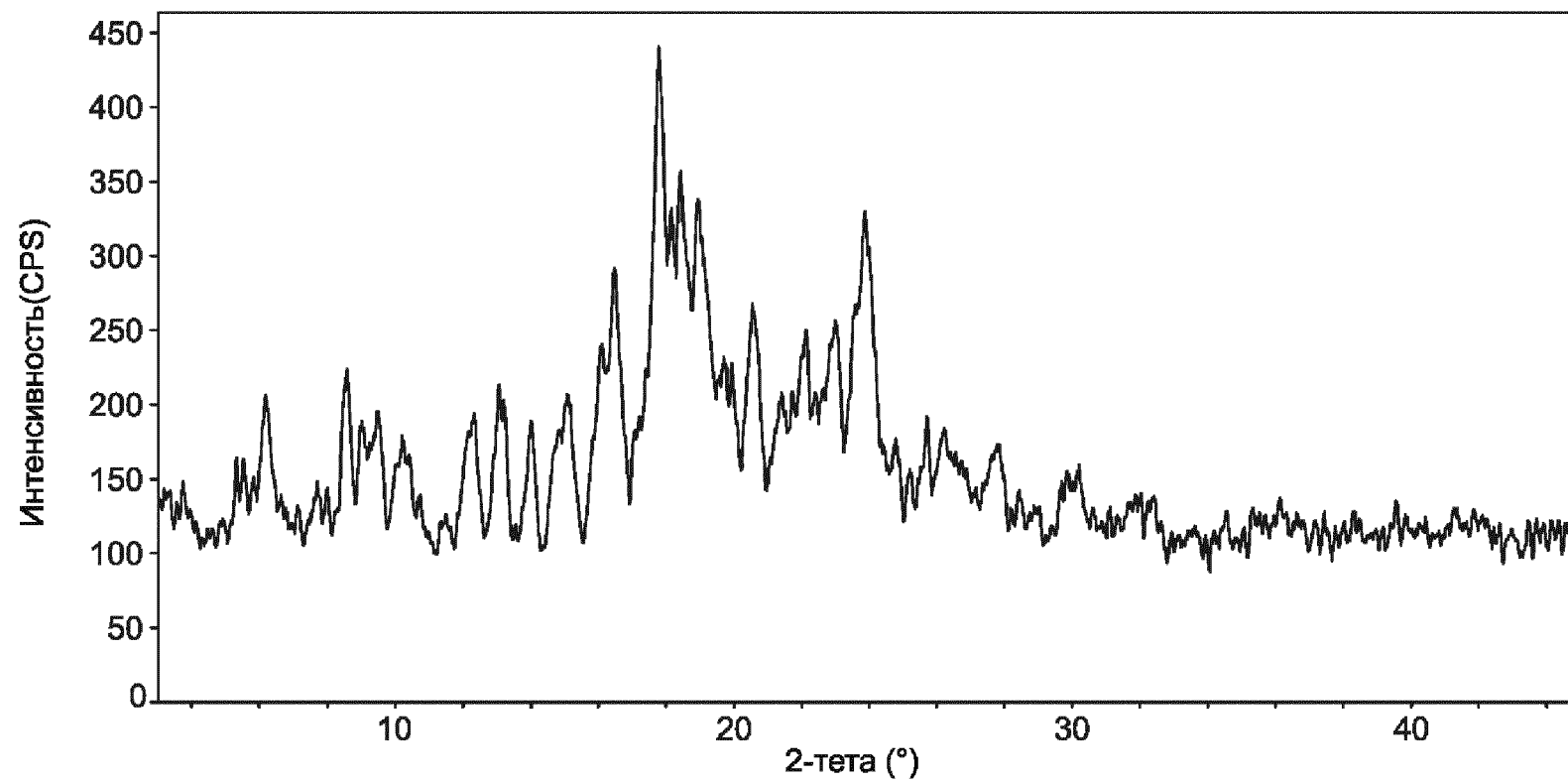
ФИГ. 18



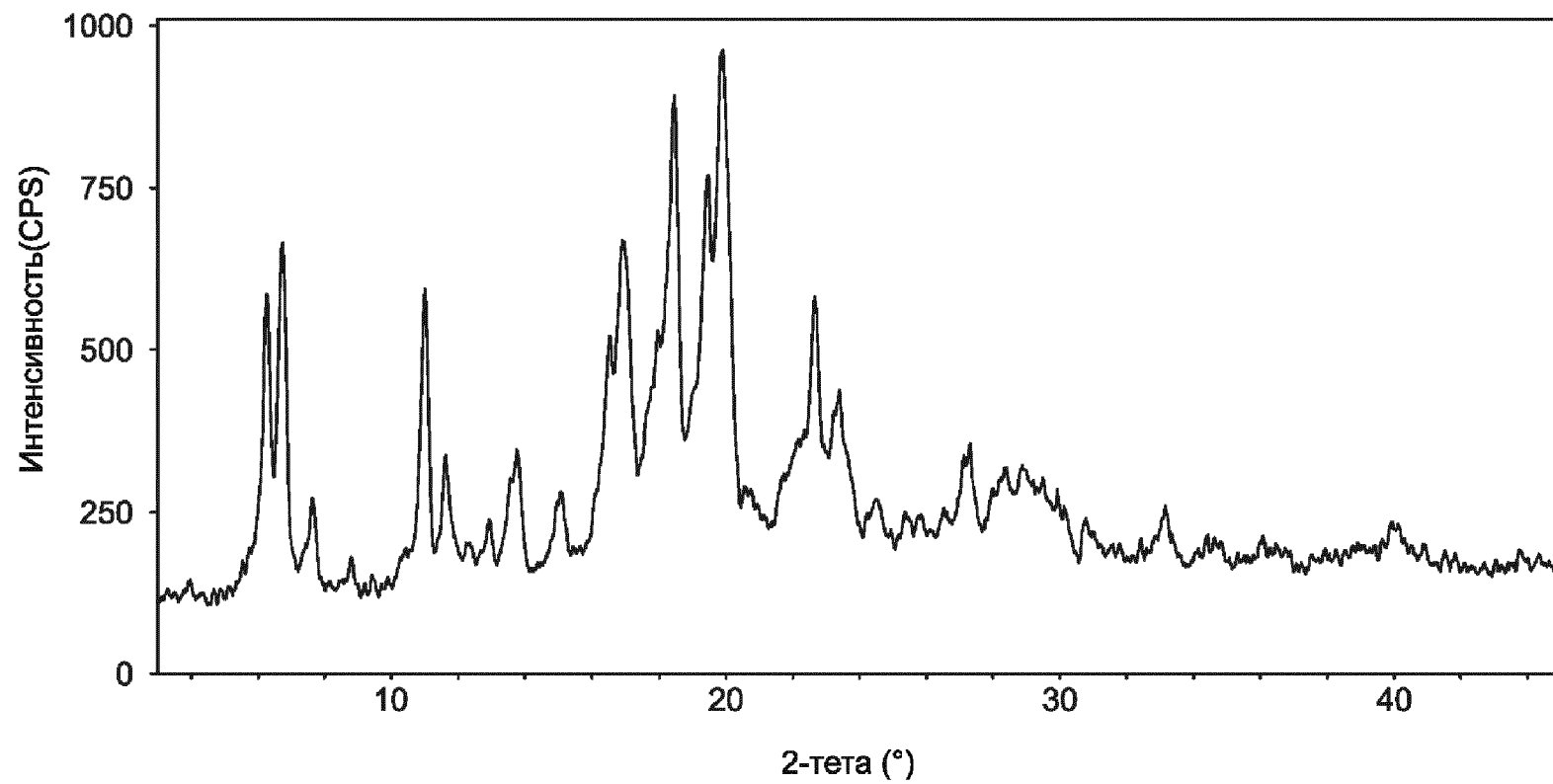
ФИГ. 19



ФИГ. 20



ФИГ. 20А



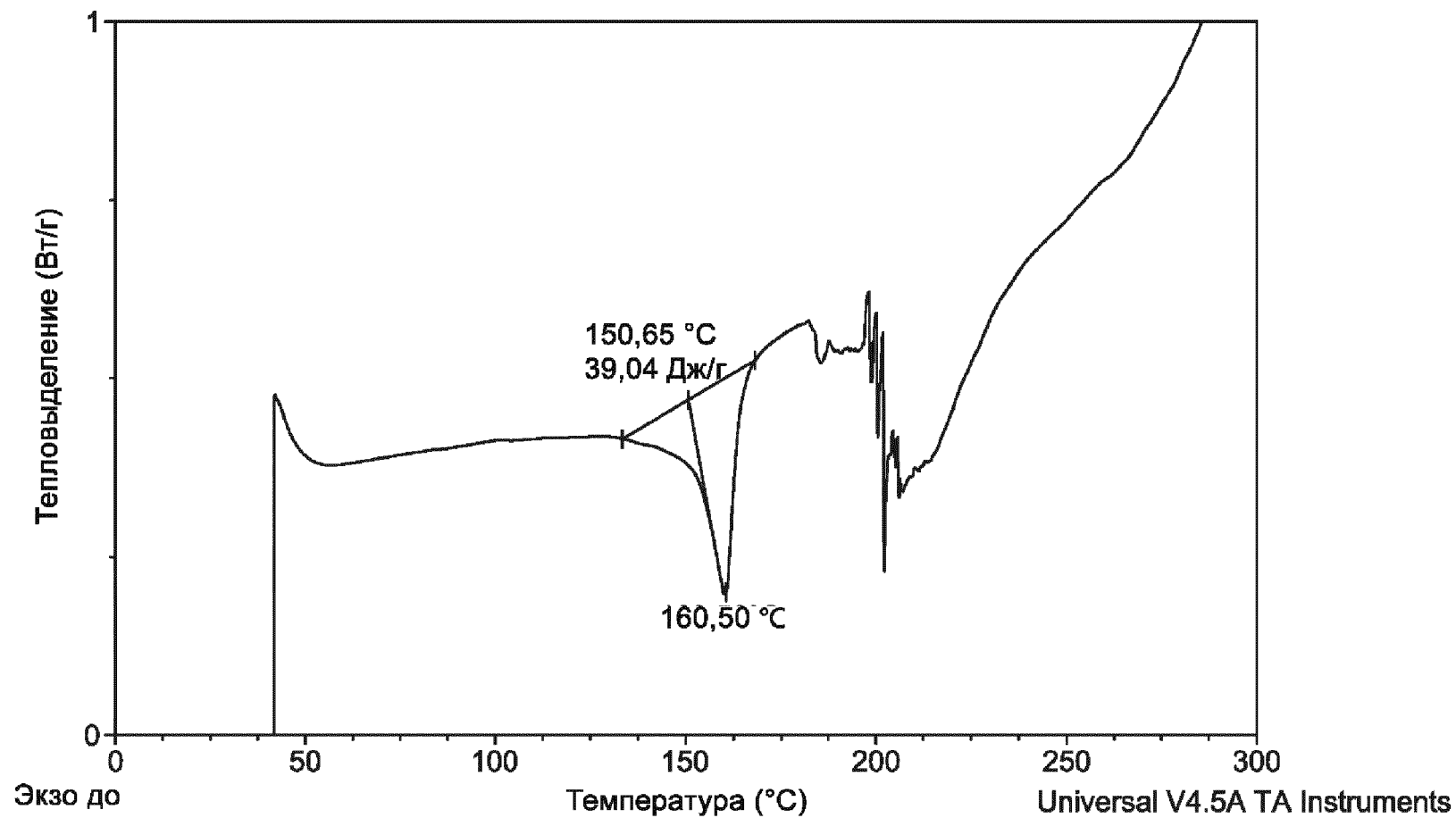
ФИГ. 20В

Размер: 1,333 мг

Способ: Подъем 5 °С/мин до 300 °С

ДСК

Прибор: ДСК Q 200 V 24.11 Build 124

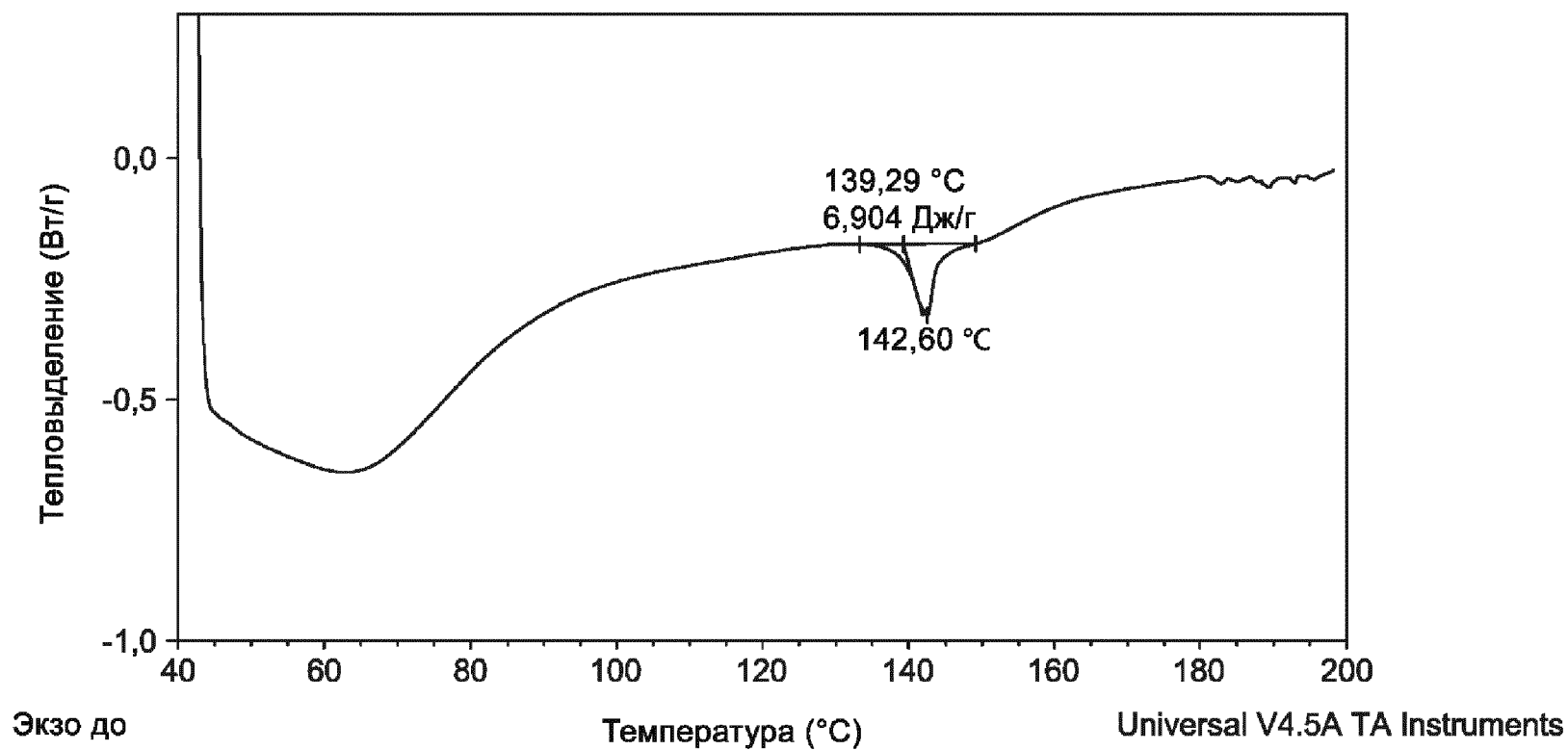


ФИГ. 21

Размер: 1,3000 мг
Способ: Подъем

ДСК

Прибор: ДСК Q 200 V 24.11 Build 124



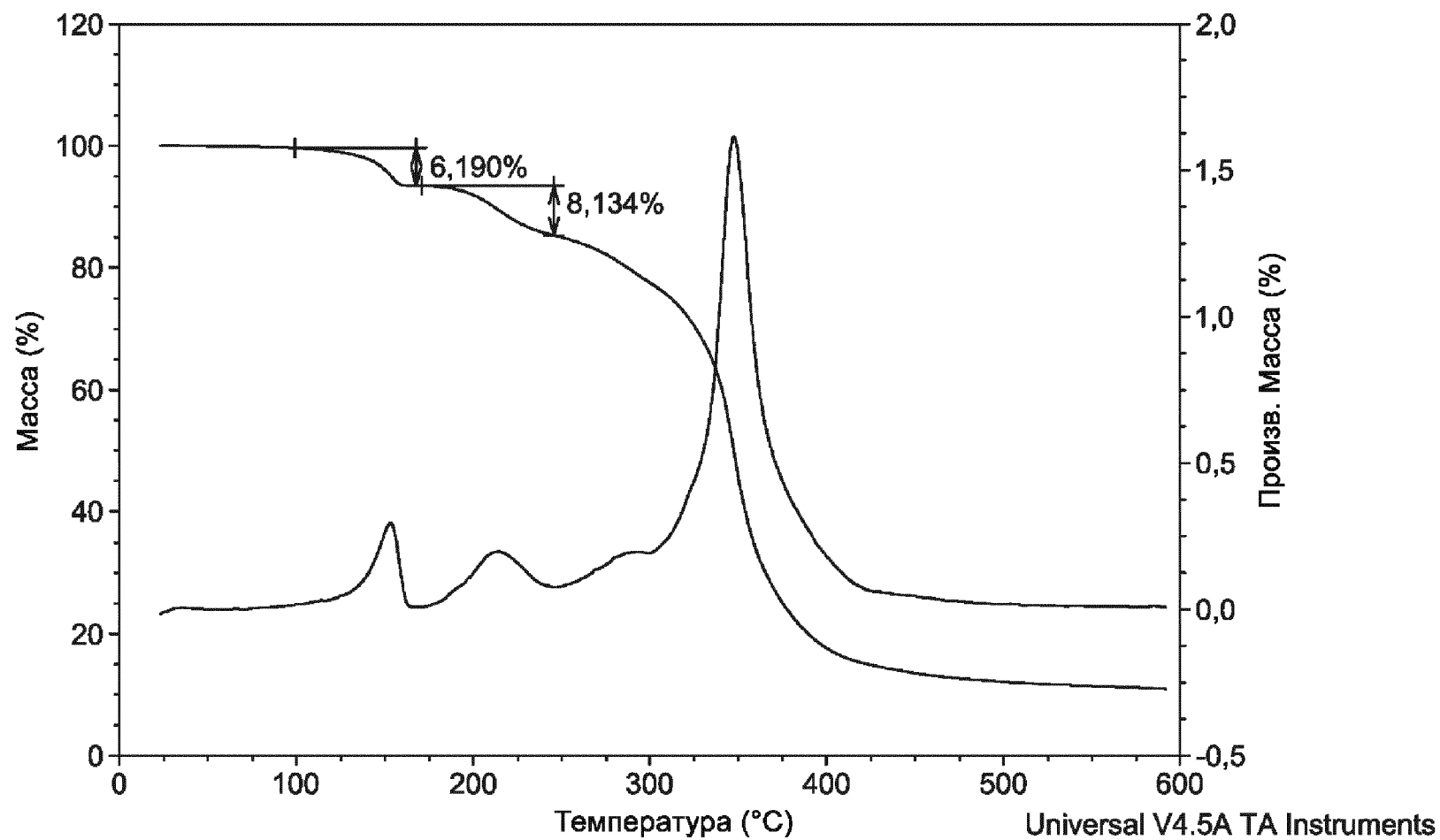
ФИГ. 21А

Размер: 4,5020 мг

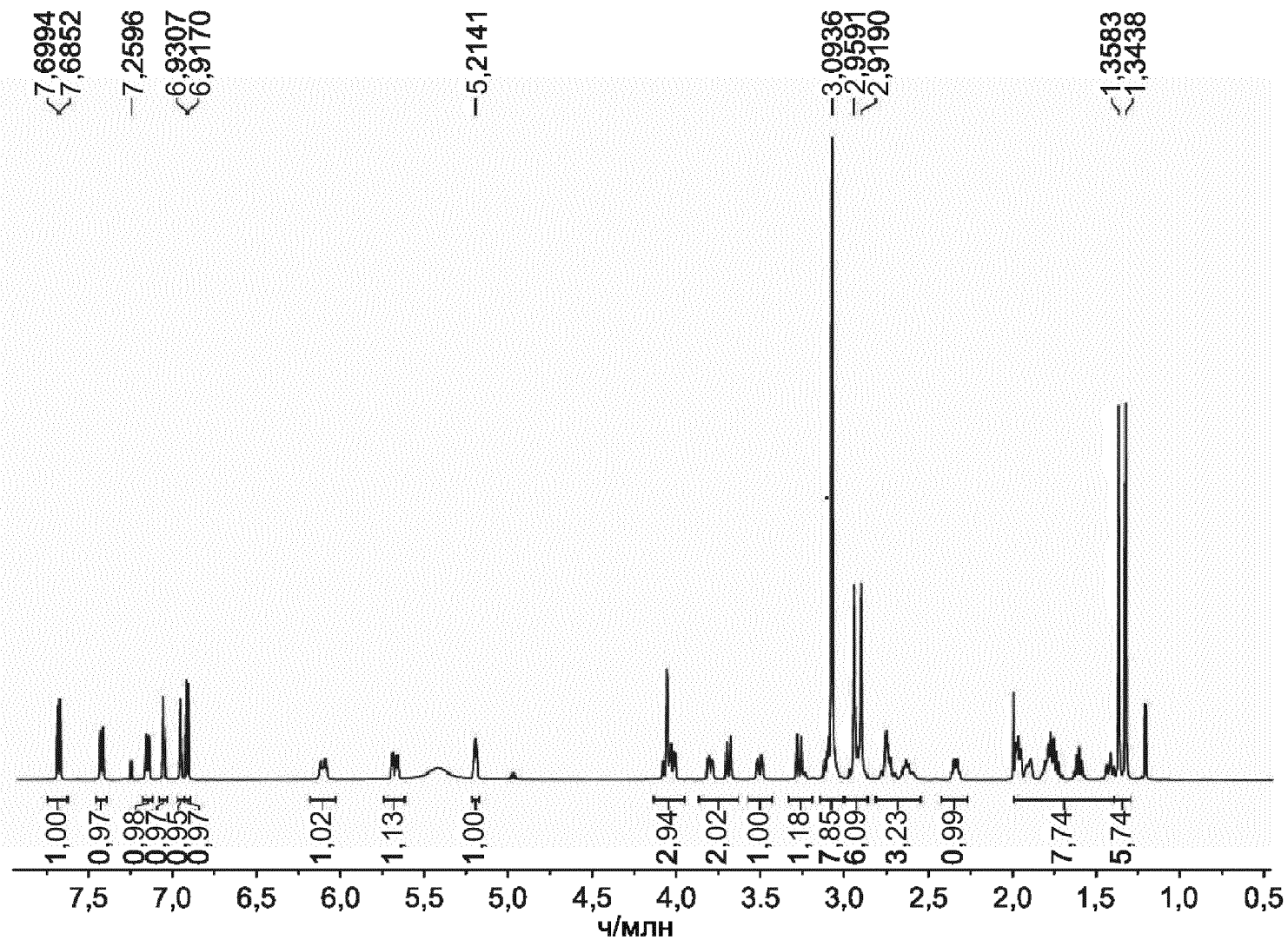
Способ: Подъем 20 °С/мин до 600 °С

ТГА

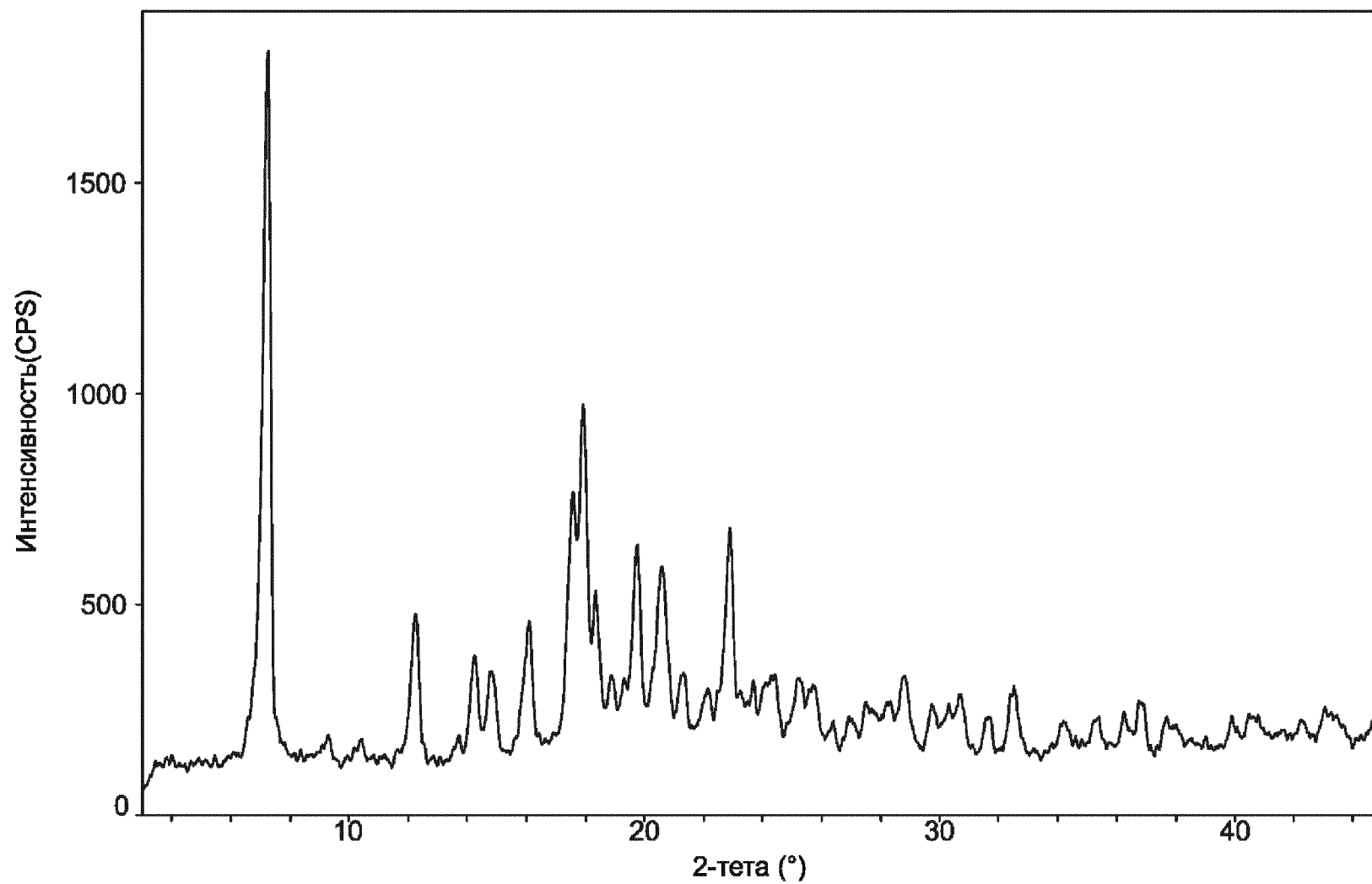
Прибор: ТГА Q 500 V 20.13 Build 39



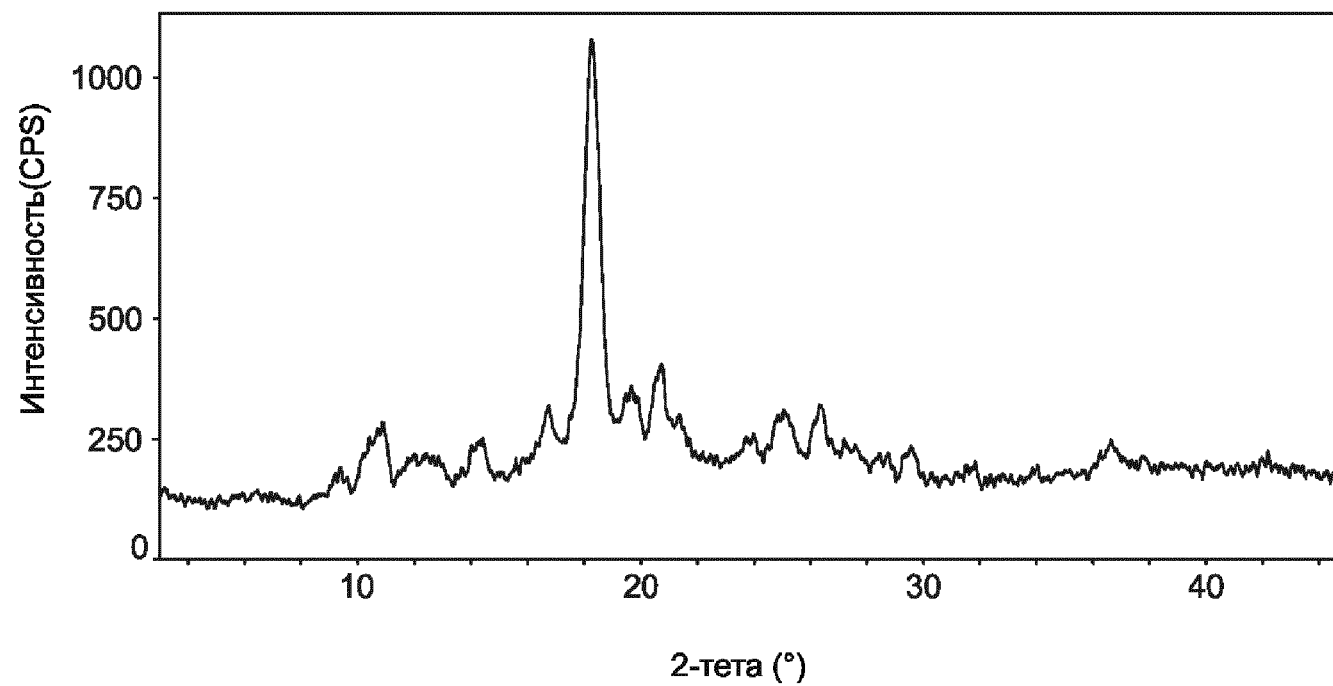
ФИГ. 22



ФИГ. 23



ФИГ. 24



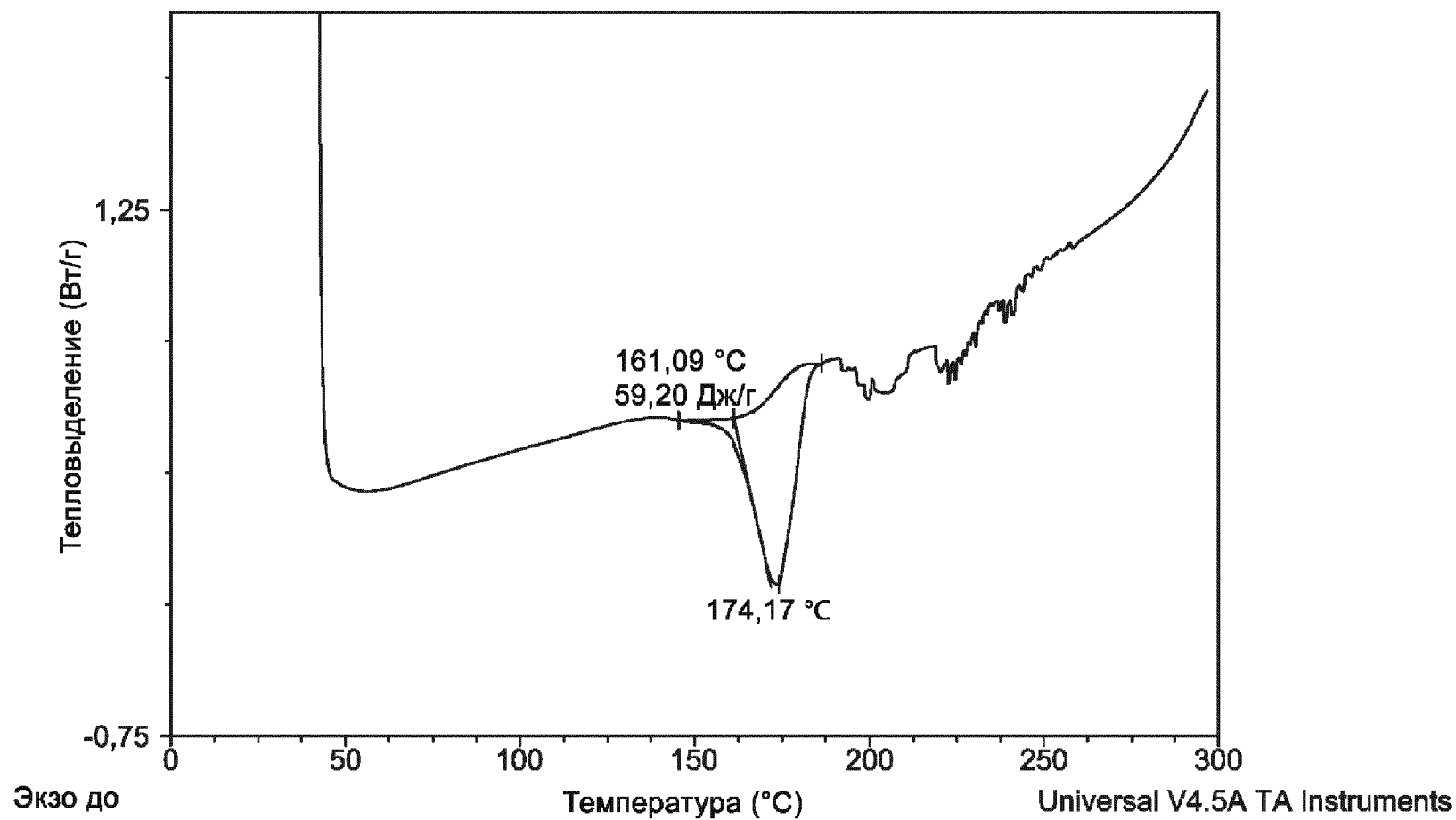
ФИГ. 24А

Размер: 1,2100 мг

Способ: Подъем 10 °С/мин до 300 °С

ДСК

Прибор: ДСК Q 200 V 24.11 Build 124



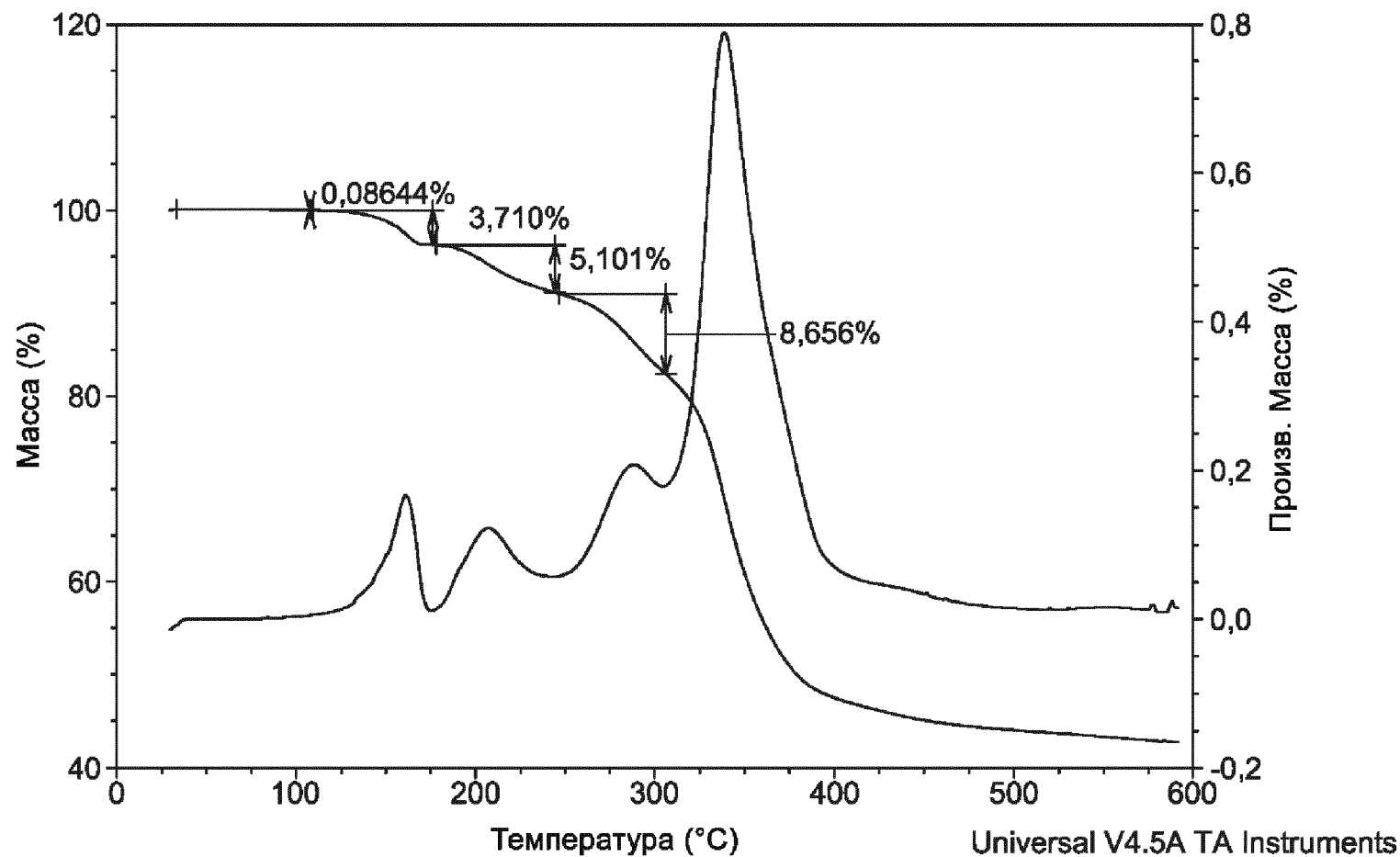
ФИГ. 25

Размер: 7,5430 мг

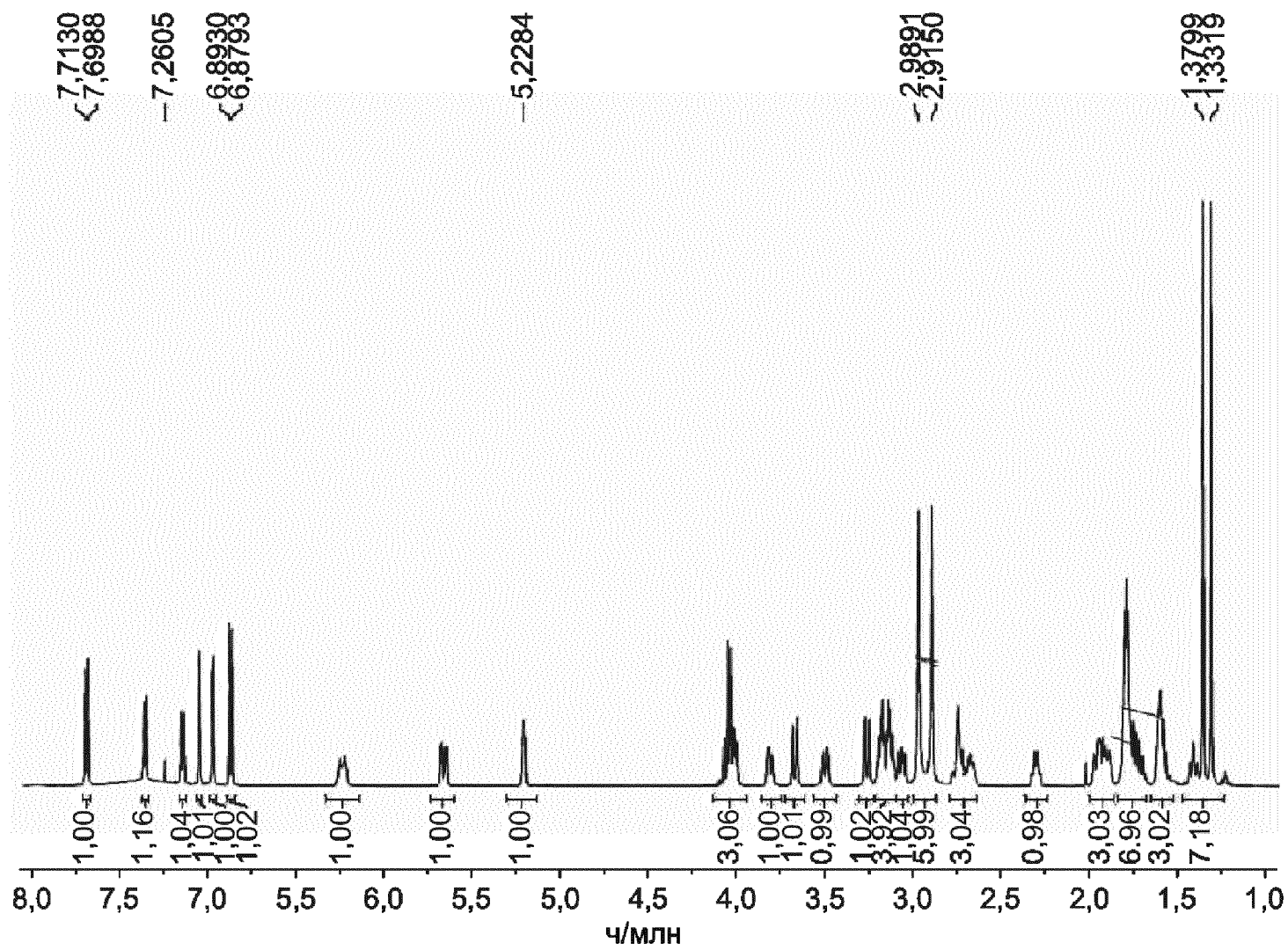
Способ: Подъем 20 °С/мин до 600°С

ТГА

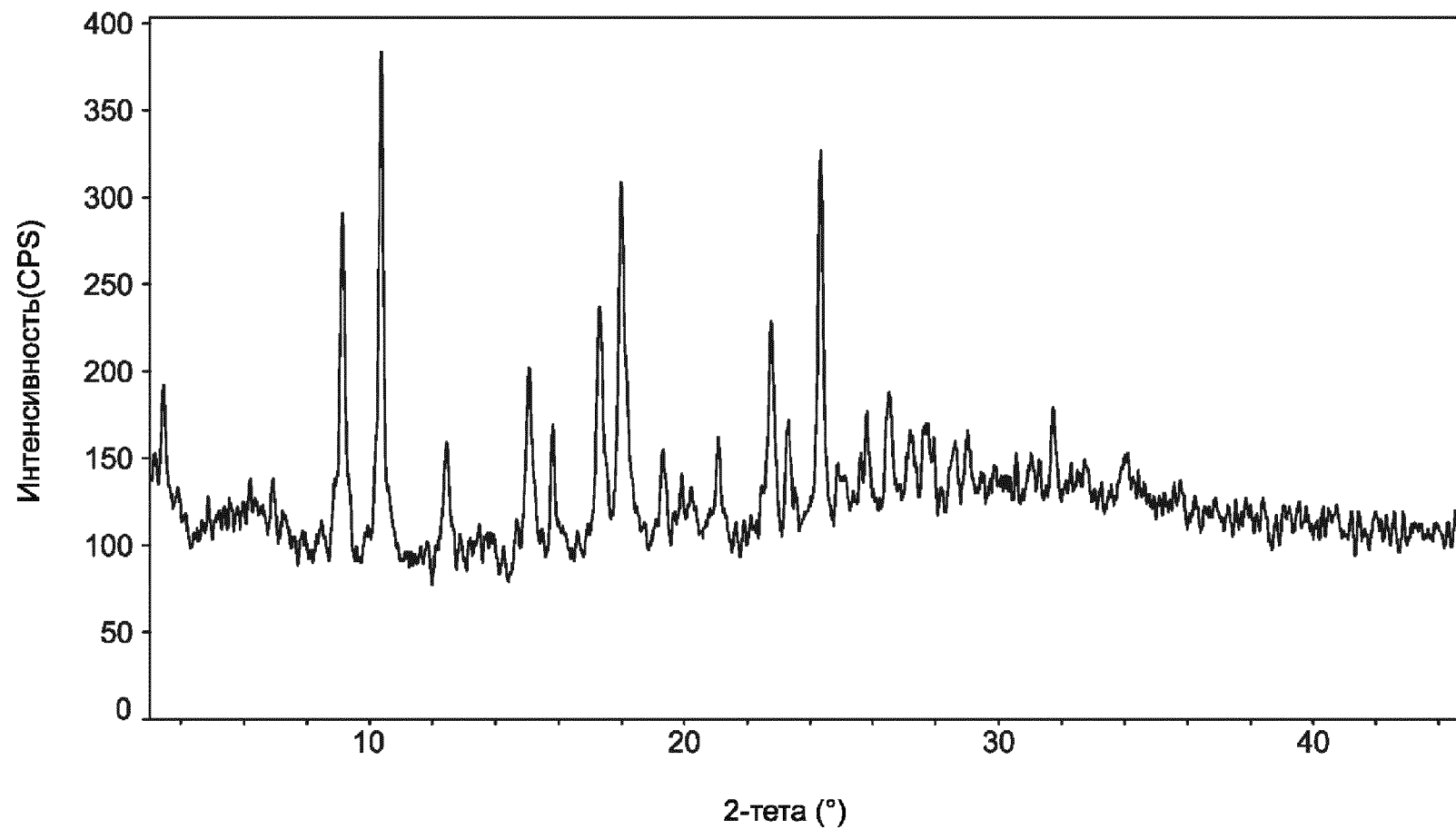
Прибор: ТГА Q 500 V 20.13 Build 39



ФИГ. 26



ФИГ. 27



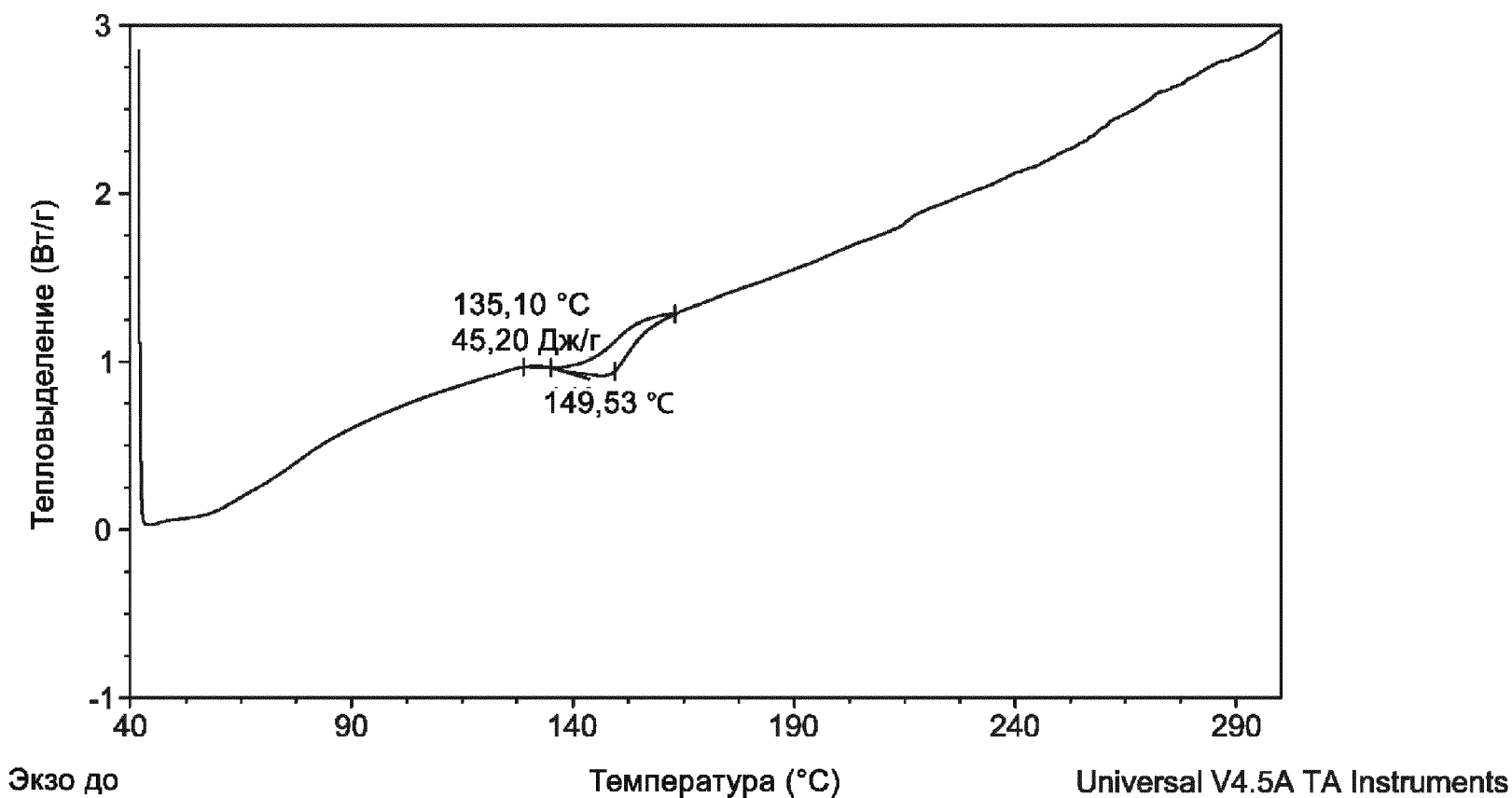
ФИГ. 28

Размер: 1,6200 мг

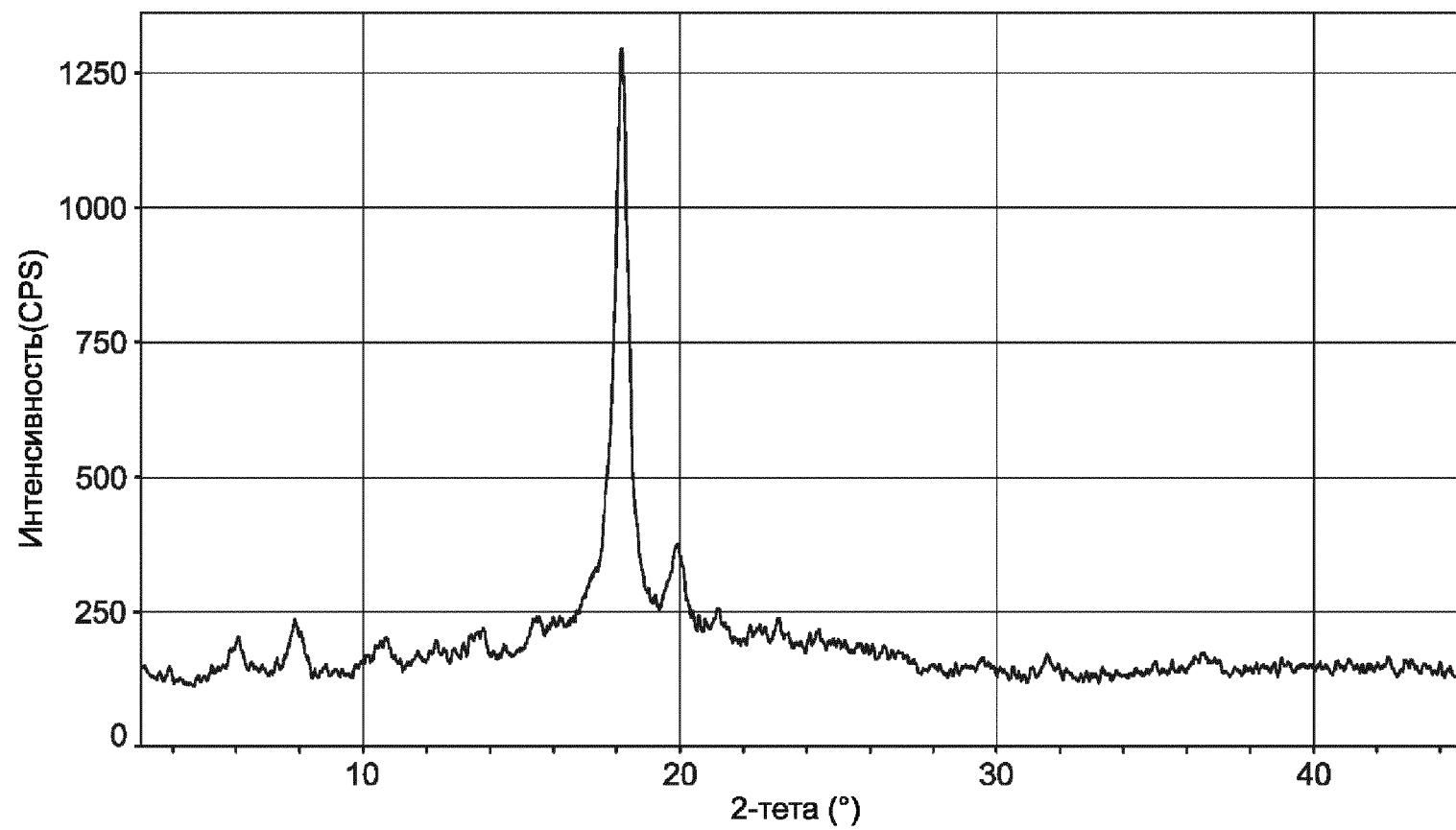
Способ: Подъем 3 °С/мин до 399 °С

ДСК

Прибор: ДСК Q 200 V 24.11 Build 124



ФИГ. 29



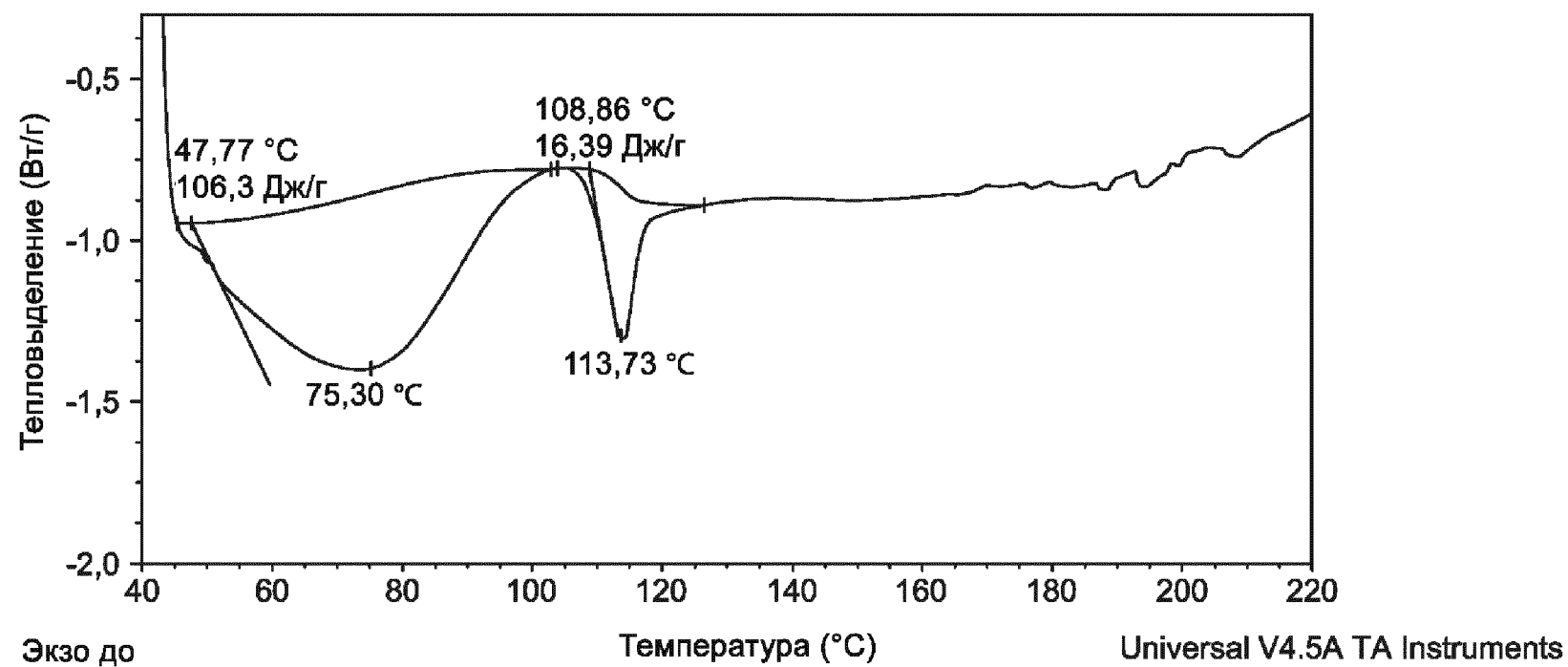
ФИГ. 30

Размер: 1,3600 мг

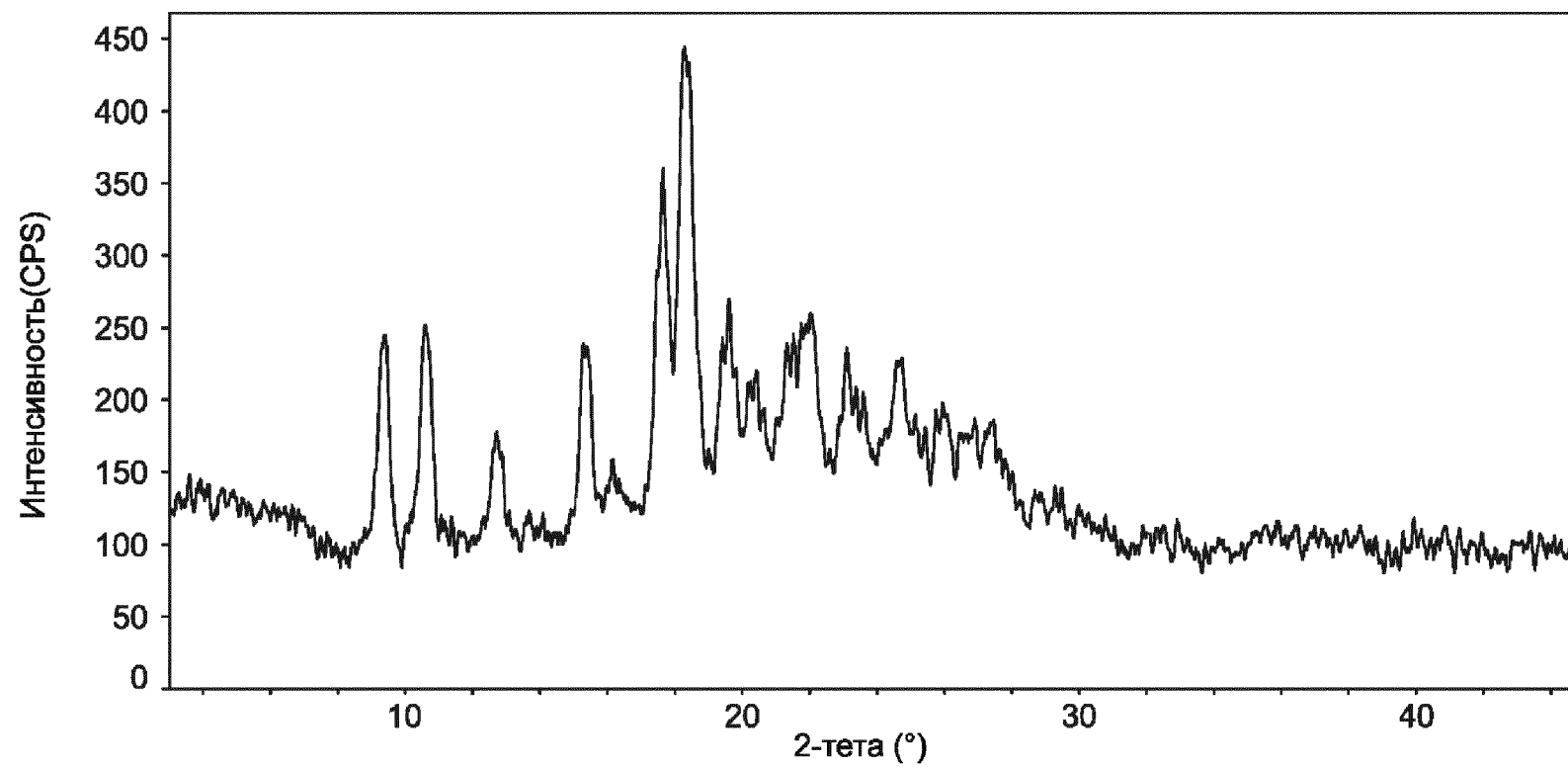
Способ: Подъем 10 °С/мин до 300 °С

ДСК

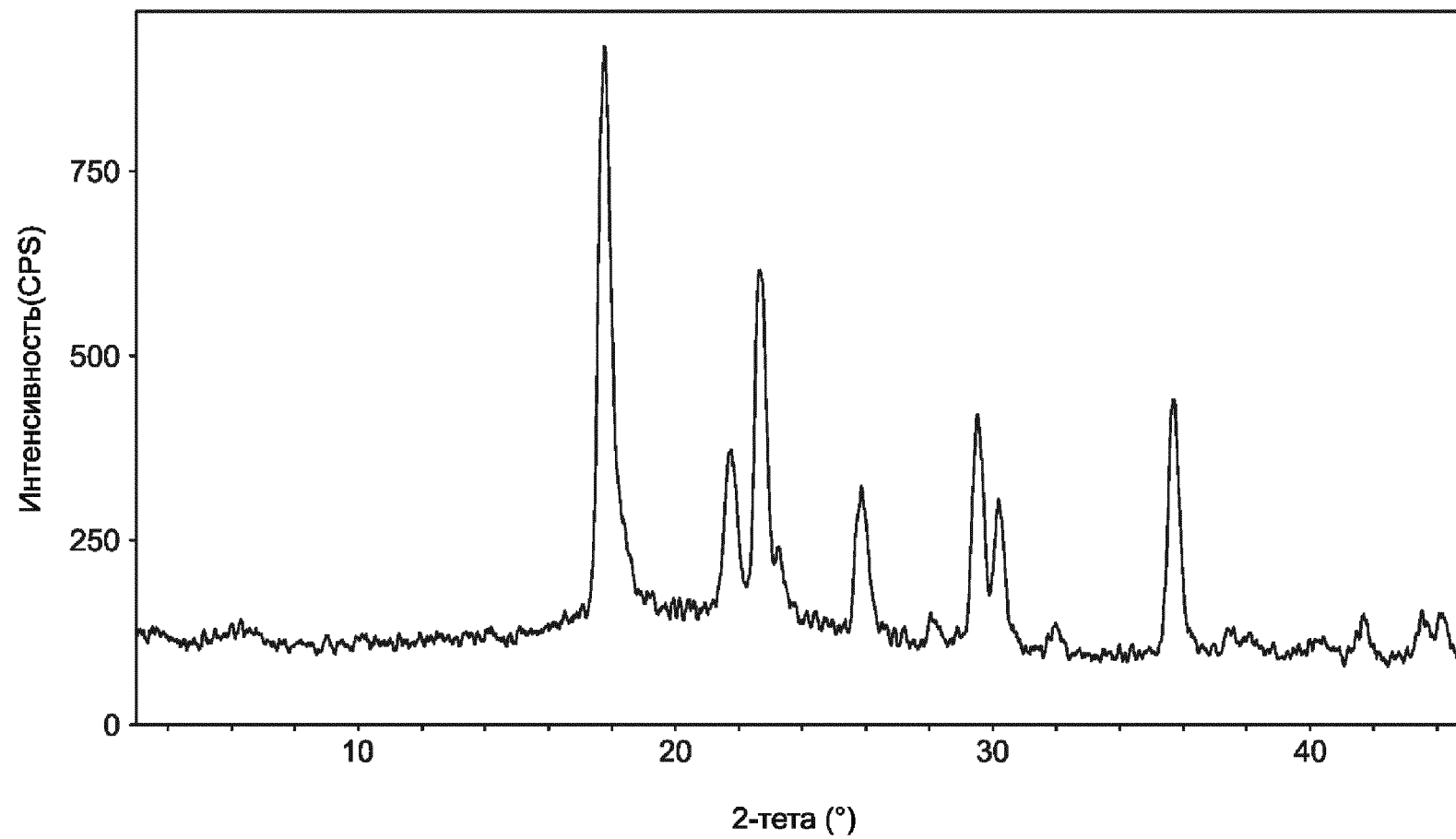
Прибор: ДСК Q 200 V 24.11 Build 124



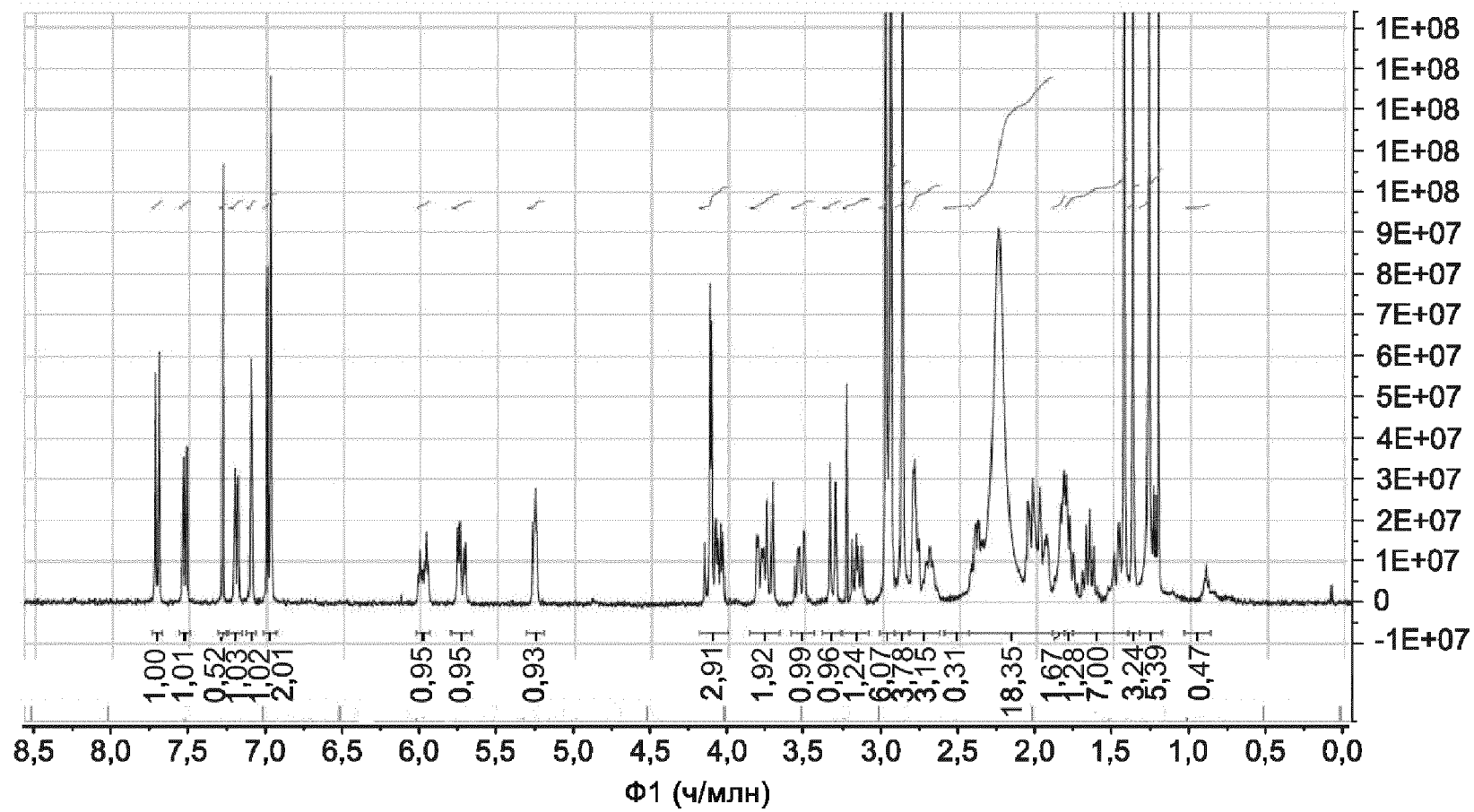
ФИГ. 31



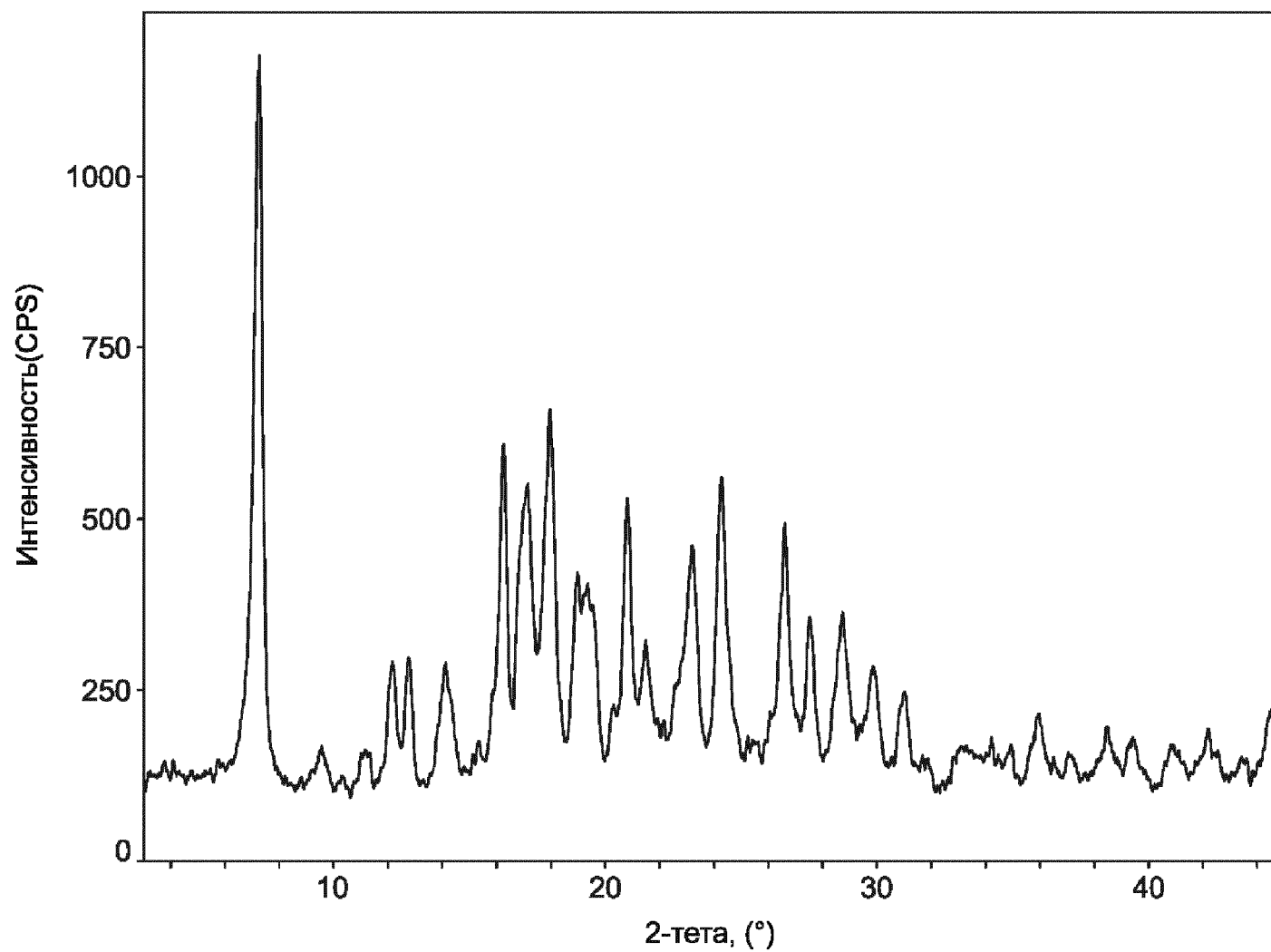
ФИГ. 32



ФИГ. 32А



ФИГ. 33



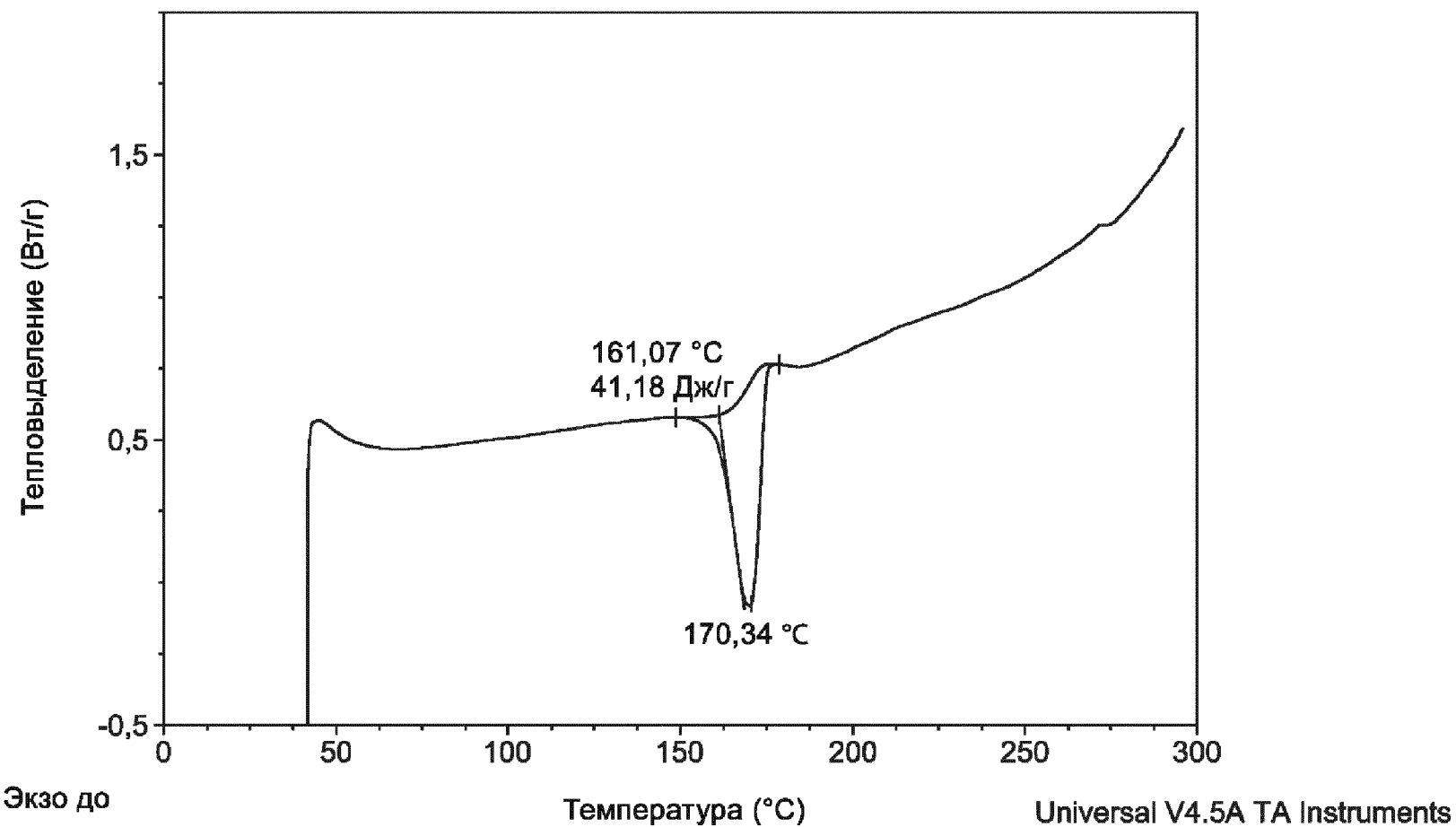
ФИГ. 34

Размер: 1,1800 мг

Способ: Подъем 10 °С/мин до 300 °С

ДСК

Прибор: ДСК Q 200 V 24.11 Build 124



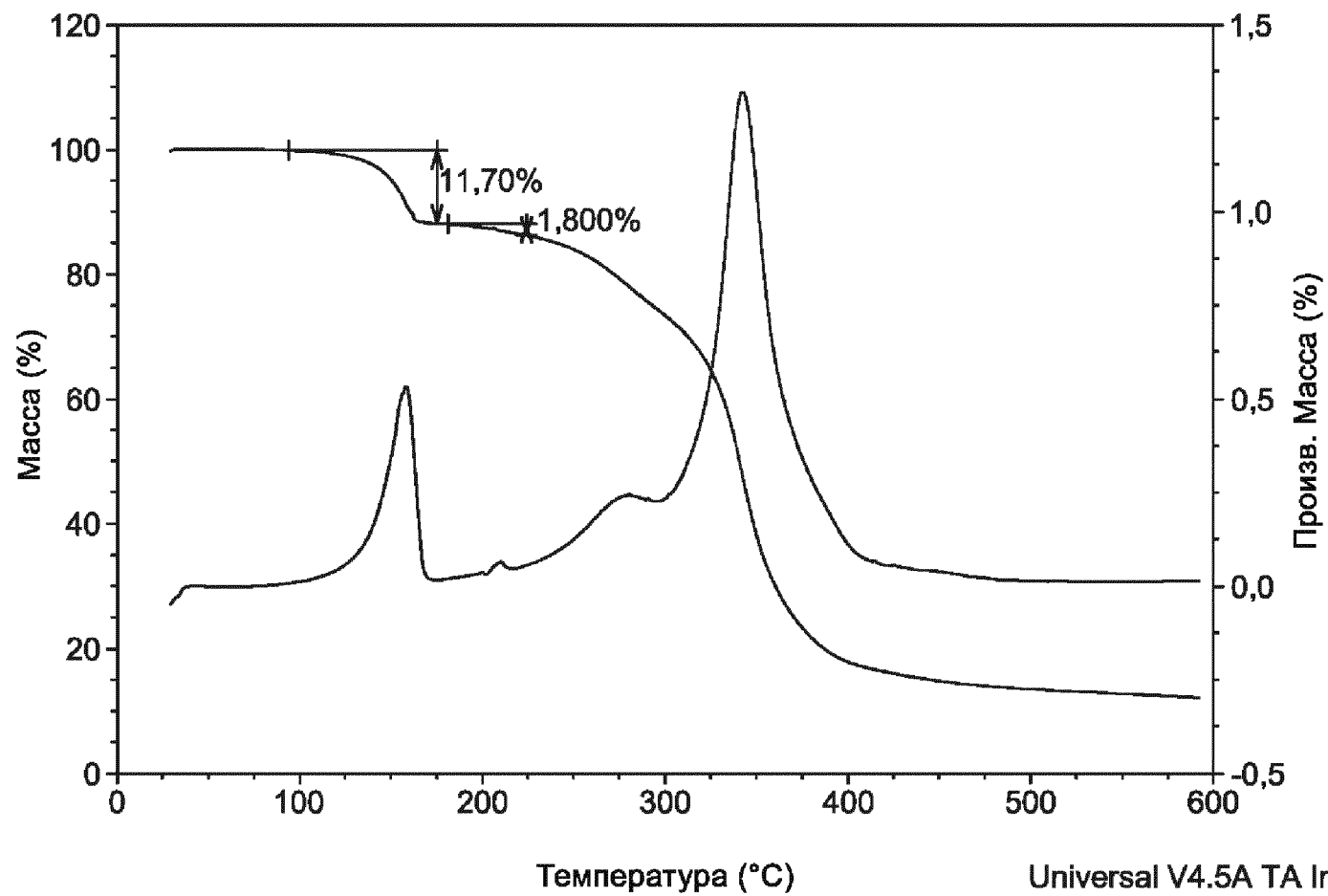
ФИГ. 35

Размер: 2,2230 мг

Способ: Подъем 20 °С/мин до 600°С

ТГА

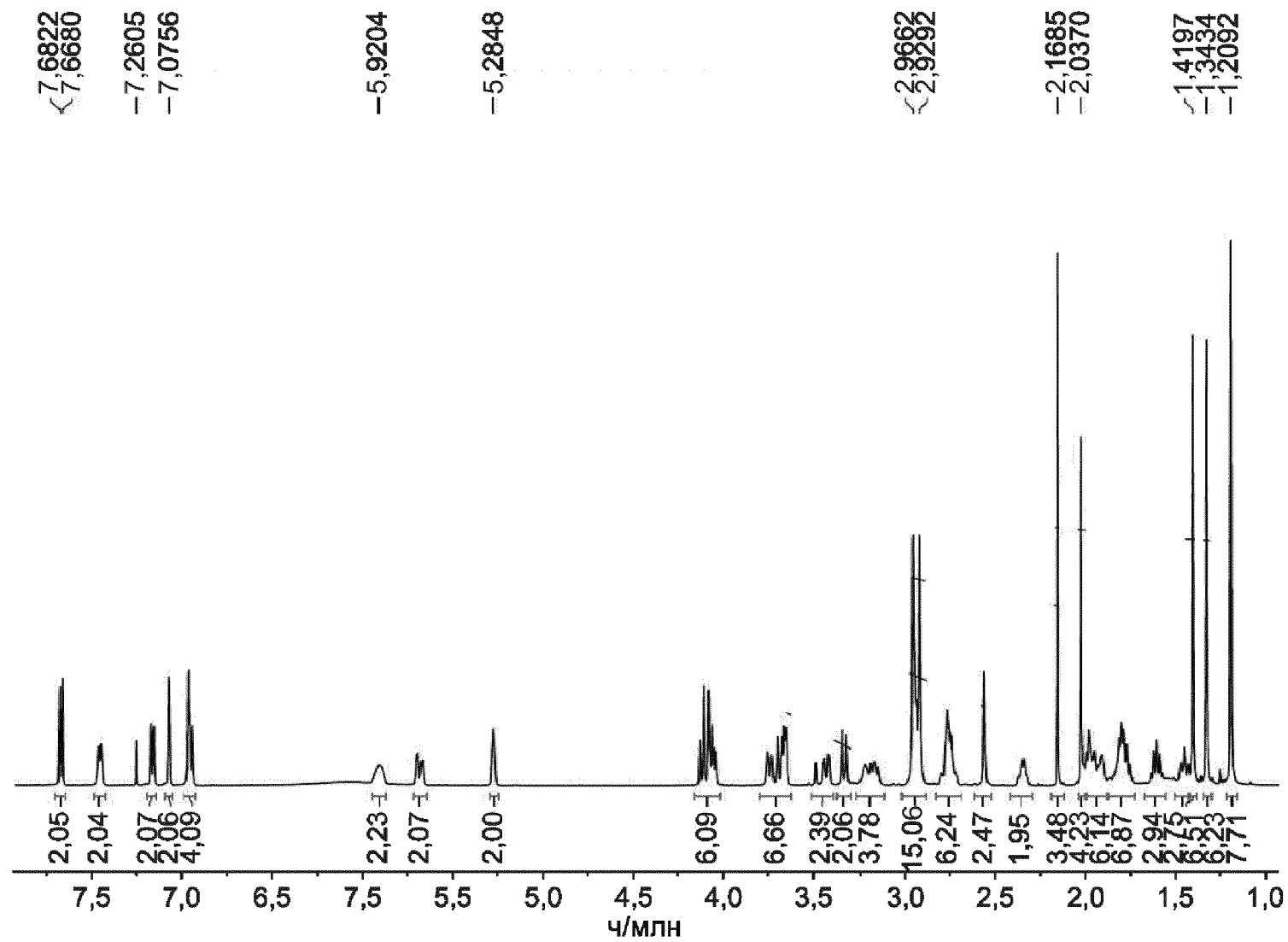
Прибор: ТГА Q 500 V 20.13 Build 39



Температура (°C)

Universal V4.5A TA Instruments

ФИГ. 36



ФИГ. 37