



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **122213** (13) **C2**  
(51) МПК (2020.01)  
**C07D 213/69** (2006.01)  
**A61K 31/4412** (2006.01)  
A61P 35/00

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ  
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА  
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки:	<b>а 2017 03478</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и):	<b>Демартіно Майкл П. (US), Гуань Хуіпін Емі (CN)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки:	<b>09.09.2015</b>	<b>(73)</b> Володілець (володільці):	<b>ГЛАКСОСМІТКЛАЙН ІНТЕЛЛЕКТЬЮЕЛ ПРОПЕРТІ ДЕВЕЛОПМЕНТ ЛІМІТЕД, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, United Kingdom (GB)</b>
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності:	<b>13.10.2020</b>	<b>(74)</b> Представник:	<b>Міхашина Людмила Михайлівна, реєстр. №14</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>PCT/CN2014/086197, PCT/CN2015/086995</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	<b>WO 2008/046802 A1, 24.04.2008 WO 2014/141187 A1, 18.09.2014</b>
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>10.09.2014, 14.08.2015</b>		
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	<b>CN, CN</b>		
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку:	<b>10.08.2017, Бюл.№ 15</b>		
<b>(46)</b> Публікація відомостей про державну реєстрацію:	<b>12.10.2020, Бюл.№ 19</b>		
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	<b>PCT/IB2015/056905, 09.09.2015</b>		

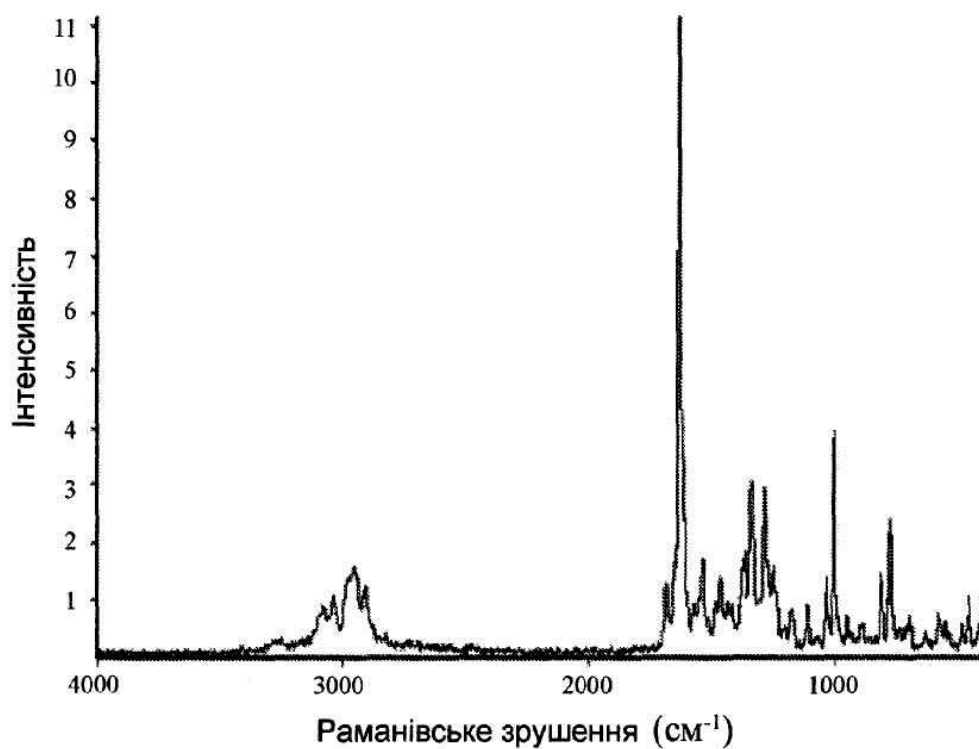
**(54) СПОЛУКИ ЯК ІНГІБІТОРИ КІНАЗИ, РЕАРАНЖОВАНОЇ ПІД ЧАС ТРАНСФЕКЦІЇ (RET)**

**(57) Реферат:**

Даний винахід належить до нових сполук, які є інгібіторами кінрази, реаранжованої під час трансфекції (RET), до фармацевтичних композицій, що їх містять, до способів їх одержання і до їх застосування в терапії, окремо або в комбінації, для нормалізації шлунково-кишкової чутливості, моторики та/або секреції, та/або при розладах або захворюваннях органів черевної порожнини, та/або для лікування захворювань, пов'язаних з дисфункцією RET або тоді, коли модуляція активності RET може мати терапевтичне значення, в тому числі, але ними не обмежуючись, усі класифікації синдрому подразненого кишечника (IBS), включаючи з домінуванням діареї, з домінуванням запорів або із змінним характером випорожнення, функціональний метеоризм, функціональний запор, функціональну діарею, невстановлений функціональний розлад кишечника, функціональний больовий синдром живота, хронічний ідіопатичний запор, функціональні розлади стравоходу, функціональні гастродуоденальні розлади, функціональний аноректальний біль, запальне захворювання кишечника, проліферативні захворювання, такі як недрібноклітинний рак легені, гепатоцелюлярна карцинома, колоректальний рак, медулярний рак щитовидної залози, фолікулярний рак щитовидної залози, анапластичний рак щитовидної залози, папілярний рак щитовидної залози, пухлини головного мозку, рак черевної порожнини, солідні пухлини, інший тип раку легені, рак

UA 122213 C2

голови і шиї, гліоми, нейробластоми, синдром фон Гіппеля-Ліндау і пухлини нирок, рак молочної залози, рак фаллопієвих труб, рак яєчників, перехідно-клітинний рак, рак передміхурової залози, рак стравоходу і шлунково-стравохідного зв'язку, біліарний рак і аденокарцинома, і будь-які злоякісні новоутворення з підвищеною активністю кінази RET.



ФІГ. 2

## ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ, ДО ЯКОЇ НАЛЕЖИТЬ ВІНАХІД

Даний винахід відноситься до нових сполук, які є інгібіторами кінази, реаранжованої під час трансфекції (RET), до фармацевтичних композицій, що їх містять, до способів їх одержання і до їх застосування в терапії, окремо або в комбінації, для нормалізації шлунково-кишкової чутливості, моторики та/або секреції, та/або при розладах або захворюваннях органів черевної порожнини, та/або для лікування захворювань, пов'язаних з дисфункцією RET, або тоді, коли модуляція активності RET може мати терапевтичне значення, у тому числі, але ними не обмежуючись, усі класифікації синдрому подразненого кишечника (IBS), включаючи з домінуванням діареї, з домінуванням запорів або зі змінним характером випорожнення, функціональний метеоризм, функціональний запор, функціональну діарею, невстановлений функціональний розлад кишечника, функціональний больовий синдром живота, хронічний ідіопатичний запор, функціональні розлади стравоходу, функціональні гастродуоденальні розлади, функціональний аноректальний біль, запальне захворювання кишечника, проліферативні захворювання, такі як недрібноклітинний рак легені, гепатоцелюлярна карцинома, колоректальний рак, медулярний рак щитовидної залози, фолікулярний рак щитовидної залози, анапластичний рак щитовидної залози, папілярний рак щитовидної залози, пухлини головного мозку, рак черевної порожнини, солідні пухлини, інший тип раку легені, рак голови і шиї, гліоми, нейробластоми, синдром фон Гіппеля-Ліндау і пухлини нирок, рак молочної залози, рак фаллопієвих труб, рак яєчників, перехідно-клітинний рак, рак передміхурової залози, рак стравоходу і шлунково-стравохідного зв'язку, біліарний рак і аденокарцинома, і будь-які злоякісні новоутворення з підвищеною активністю кінази RET.

## РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Синдром подразненого кишечника (IBS) є поширеним захворюванням, що вражає 10-20 % людей у розвинених країнах, і він характеризується патологічною поведінкою кишечника, здуттям живота і вісцелярною гіперчутливістю (Camilleri, M., N. Engl. J. Med., 2012, 367:1626-1635). Не дивлячись на те, що етіологія IBS невідома, вважають, що він є результатом або порушення зв'язку між головним мозком і шлунково-кишковим трактом, пошкодження кишкової флори, або посиленого запалення. Виниклі зміни в шлунково-кишковому тракті впливають на нормальний транзит по кишечнику, що призводить або до проносу, або до запору. Крім того, у більшості пацієнтів з IBS сенсibiliзація периферичної нервової системи призводить до вісцелярної гіперчутливості або алодинії (Keszthelyi, D., Eur. J. Pain, 2012, 16:1444-1454).

Не дивлячись на те, що IBS безпосередньо не впливає на тривалість життя, він значно впливає на якість життя пацієнта. Крім того, надання медичних послуг у зв'язку з IBS пов'язане зі значними фінансовими витратами і втратою продуктивності через невихід працівника на роботу (Nellesen, D., et al., J. Manag. Care Pharm., 2013, 19:755-764). Одним з найбільш важливих симптомів, які істотно впливають на якість життя пацієнта, що страждає на IBS, є вісцелярний біль (Spiegel, B., et al., Am. J. Gastroenterol., 2008, 103:2536-2543). Молекулярні підходи по інгібуванню вісцелярного болю, пов'язаного з IBS, могли б в значній мірі вплинути на якість життя пацієнта, що страждає на IBS, і зменшити відповідні витрати.

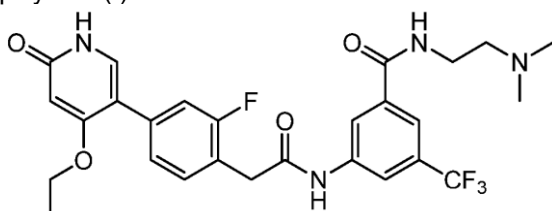
Реаранжованим (RET) є нейрональний чинник зростання рецептора тирозинкінази, який активується після зв'язування одного з чотирьох нейротрофічних чинників: нейротрофічного чинника лінії гліальних клітин (GDNF), нейротурину, артеміну і персефіну, у поєднанні з рецептором сімейства GDNF альфа-1, 2, 3 і 4, відповідно (Plaza-Menacho, I., et al., Trends Genet., 2006, 22:627-636). RET, як відомо, грає важливу роль у розвитку і виживанні аферентних больових рецепторів у шкірі і кишечнику. Миші з нокаутом кінази RET позбавлені ентєральних нейронів і мають інші аномалії нервової системи, що вказує на те, що під час розвитку потрібний продукт функціонального білка кінази RET (Taraviras, S. et al., Development, 1999, 126:2785-2797). Більш того, дослідження груп пацієнтів з хворобою Гіршпрунга, що характеризуються кишковою непрохідністю унаслідок відсутності нормального розслаблення товстого кишечника, показали вищу долю як родинної, так і спорадичної мутації з втратою функції RET (Butler Tjaden N., et al., Transl. Res., 2013, 162:1-15).

Аналогічно, патологічна активність кінази RET пов'язана з множинною ендокринною неоплазією (MEN 2A і 2B), родинною медулярною карциномою щитовидної залози (FMTC), папілярною карциномою щитовидної залози (PTC) і хворобою Гіршпрунга (HSCR) (Borello, M., et al., Expert Opin. Ther. Targets, 2013, 17:403-419). MEN 2A являє собою синдром раку, що виникає в результаті мутації у позаклітинному багатому цистеїном домені RET, що веде до димеризації за допомогою дисульфідного зв'язку, що приводить до конститутивної активації тирозинкінази (Wells Jr, S., et al., J. Clin. Endocrinol. Metab., 2013, 98:3149-3164). У індивідів з такою мутацією може розвинути медулярна карцинома щитовидної залози (MTC), гіперплазія паракринових залоз і феохромоцитома. MEN 2B викликана мутацією Met918Thr в RET, яка

змінює специфічність тирозинкінази. MEN 2B схожа з MEN 2A, але при ній відсутня гіперплазія паращитовидних залоз, і вона також призводить до розвитку багаточисельних гангліїв у слизистій оболонці губ, язика і шлунково-кишкового тракту. Вважають, що хромосомні перебудови, що зв'язують промотор і NH<sub>2</sub>-кінцеві домени або неспоріднений(и) ген(и) з COOH-кінцем кінази RET, що приводить до конститутивно активованих химерних форм рецептора (RET/PTC), є подіями, що ініціюють пухлину при PTC (Viglietto, G. et al., Oncogene, 1995, 11:1207-1210). PTC включає приблизно 80 % всіх карцином щитовидної залози. Ці дані вказують на те, що інгібування RET може бути привабливим терапевтичним підходом для лікування болю, пов'язаного з IBS та іншими шлунково-кишковими розладами, а також для лікування злоякісних новоутворень з конститутивною активністю кінази RET.

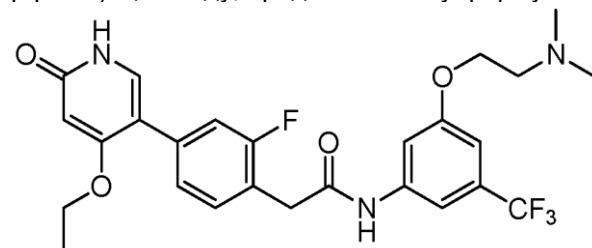
#### СУТЬ ВИНАХОДУ

Даний винахід відноситься до N-(2-(диметиламіно)етил)-3-(2-(4-(4-етоксі-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)-2-фторфеніл)ацетамідо)-5-(трифторметил)бензаміду, представленому формулою (I):



(I),

або його фармацевтично прийнятним солям і їх кристалічним формам, і до N-(3-(2-(диметиламіно)етоксі)-5-(трифторметил)феніл)-2-(4-(4-етоксі-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)-2-фторфеніл)ацетаміду, представленому формулою (II):



(II),

або його фармацевтично прийнятним солям.

Даний винахід відноситься також до фармацевтичної композиції, що містить сполуку формули (I) або (II) і фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

Даний винахід відноситься також до способу лікування синдрому подразненого кишечника, який включає введення людині, що потребує цього, ефективної кількості сполуки формули (I) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі. Даний винахід відноситься також до способу лікування злоякісного новоутворення, який включає введення людині, що потребує цього, ефективної кількості сполуки формули (I) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі.

Даний винахід відноситься також до сполук формули (I) або (II) для застосування в терапії. Даний винахід відноситься також до застосування сполуки формули (I) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі при лікуванні синдрому подразненого кишечника. Даний винахід відноситься також до застосування сполуки формули (I) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі при лікуванні злоякісного новоутворення.

Даний винахід відноситься також до застосування сполуки формули (I) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі при одержанні лікарського засобу для лікування захворювань, опосередкованих RET. Даний винахід відноситься також до застосування сполуки формули (I) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі при виготовленні лікарського засобу для лікування синдрому подразненого кишечника. Даний винахід відноситься також до застосування сполуки формули (I) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі при виготовленні лікарського засобу для лікування злоякісного новоутворення.

#### КОРОТКИЙ ОПИС КРЕСЛЕНЬ

На фіг. 1 показана рентгенівська порошкова дифрактограма гідрату 1 солі хлористоводневої кислоти сполуки формули (I).

На фіг. 2 показаний раманівський спектр гідрату 1 солі хлористоводневої кислоти сполуки формули (I).

На фіг. 3 показана крива диференціальної скануючої калориметрії гідрату 1 солі хлористоводневої кислоти сполуки формули (I).

На фіг. 4 показана крива термогравіметричного аналізу гідрату 1 солі хлористоводневої кислоти сполуки формули (I).

5 На фіг. 5 показана рентгенівська порошкова дифрактограма гідрату 2 солі хлористоводневої кислоти сполуки формули (I).

На фіг. 6 показаний раманівський спектр гідрату 2 солі хлористоводневої кислоти сполуки формули (I).

10 На фіг. 7 показана крива диференціальної скануючої калориметрії гідрату 2 солі хлористоводневої кислоти сполуки формули (I).

На фіг. 8 показана крива термогравіметричного аналізу гідрату 2 солі хлористоводневої кислоти сполуки формули (I).

На фіг. 9 показана рентгенівська порошкова дифрактограма безводної солі хлористоводневої кислоти сполуки формули (I).

15 На фіг. 10 показаний раманівський спектр ангідрату безводної солі хлористоводневої кислоти сполуки формули (I).

На фіг. 11 показана крива диференціальної скануючої калориметрії безводної солі хлористоводневої кислоти сполуки формули (I).

20 На фіг. 12 показана крива термогравіметричного аналізу безводної солі хлористоводневої кислоти сполуки формули (I).

На фіг. 13 показана рентгенівська порошкова дифрактограма солі аспарагінової кислоти сполуки формули (I).

На фіг. 14 показаний раманівський спектр солі аспарагінової кислоти сполуки формули (I).

25 На фіг. 15 показана крива диференціальної скануючої калориметрії солі аспарагінової кислоти сполуки формули (I).

На фіг. 16 показана крива термогравіметричного аналізу солі аспарагінової кислоти сполуки формули (I).

На фіг. 17 показана рентгенівська порошкова дифрактограма соли гіпурової кислоти сполуки формули (I).

30 На фіг. 18 показаний раманівський спектр соли гіпурової кислоти сполуки формули (I).

На фіг. 19 показана крива диференціальної скануючої калориметрії соли гіпурової кислоти сполуки формули (I).

На фіг. 20 показана крива термогравіметричного аналізу соли гіпурової кислоти сполуки формули (I).

35 На фіг. 21 показана рентгенівська порошкова дифрактограма солі фосфорної кислоти сполуки формули (I).

На фіг. 22 показаний раманівський спектр солі фосфорної кислоти сполуки формули (I).

На фіг. 23 показана крива диференціальної скануючої калориметрії солі фосфорної кислоти сполуки формули (I).

40 На фіг. 24 показана крива термогравіметричного аналізу солі фосфорної кислоти сполуки формули (I).

#### ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ДАНОГО ВИНАХОДУ

Даний винахід відноситься до сполук формули (I) або (II) або до їх фармацевтично прийнятних солей, визначених вище.

45 Середньому фахівцеві в даній галузі буде зрозуміло, що сполуки за даним винаходом можуть мати альтернативні назви, якщо використовується різне номенклатурне програмне забезпечення.

Даний винахід також відноситься до сполук формули (I) або (II), або до їх фармацевтично прийнятних солей, для застосування в терапії, зокрема, для застосування в терапії, коли індивідом є людина. Зокрема, для застосування при лікуванні захворювань, опосередкованих RET: синдром подразненого кишечника (IBS), включаючи з домінуванням діареї, з домінуванням запорів або зі змінним характером випорожнення, функціональний метеоризм, функціональний запор, функціональна діарея, невстановлений функціональний розлад кишечника, функціональний больовий синдром живота, хронічний ідіопатичний запор, функціональні розлади стравоходу, функціональні гастродуоденальні розлади, функціональний аноректальний біль, запальне захворювання кишечника, проліферативні захворювання, такі як недрібноклітинний рак легені, гепатоцелюлярна карцинома, колоректальний рак, медулярний рак щитовидної залози, фолікулярний рак щитовидної залози, анапластичний рак щитовидної залози, папілярний рак щитовидної залози, пухлини головного мозку, рак черевної порожнини, солідні пухлини, інший тип раку легені, рак голови і шиї, гліоми, нейробластоми, синдром фон

Гіппеля-Ліндау і пухлини нирок, рак молочної залози, рак фаллопієвих труб, рак яєчників, перехідно-клітинний рак, рак передміхурової залози, рак стравоходу і шлунково-стравохідного зв'язку, біліарний рак і аденокарцинома. Зокрема, даний винахід відноситься до сполук формули (I) або (II) або до їх фармацевтично прийнятних солей для застосування в лікуванні синдрому подразненого кишечника (IBS), у тому числі з домінуванням діареї, з домінуванням запорів або зі змінним характером випорожнення, функціонального метеоризму, функціонального запору, функціональної діареї, невстановленого функціонального розладу кишечника, функціонального больового синдрому живота, хронічного ідіопатичного запору, функціонального розладу стравоходу, функціонального гастроудоденального розладу, функціонального аноректального болю, запального захворювання кишечника, проліферативного захворювання, такого як недрібноклітинний рак легені, гепатоцелюлярна карцинома, колоректальний рак, медулярний рак щитовидної залози, фолікулярний рак щитовидної залози, анапластичний рак щитовидної залози, папілярний рак щитовидної залози, пухлини головного мозку, рак черевної порожнини, солідні пухлини, інший тип раку легені, рак голови і шиї, гліоми, нейробластоми, синдром фон Гіппеля-Ліндау і пухлини нирок, рак молочної залози, рак фаллопієвих труб, рак яєчників, перехідно-клітинний рак, рак передміхурової залози, рак стравоходу і шлунково-стравохідного зв'язку, біліарний рак і аденокарцинома.

Даний винахід також відноситься до сполук формули (I) або (II) або до їх фармацевтично прийнятних солей для застосування як лікарський засіб. У ще одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до застосування сполук за винаходом при одержанні лікарського засобу для лікування захворювань, опосередкованих RET. Даний винахід також відноситься до сполук формули (I) або (II) або до їх фармацевтично прийнятних солей при одержанні лікарського засобу для лікування синдрому подразненого кишечника. Даний винахід також відноситься до сполук формули (I) або (II) або до їх фармацевтично прийнятних солей при одержанні лікарського засобу для лікування злоякісного новоутворення.

Даний винахід також відноситься до застосування сполук формули (I) або (II) в терапії. Крім того, винахід також включає застосування сполук за винаходом як активної терапевтичної речовини, зокрема, для лікування захворювань, опосередкованих RET. Даний винахід також відноситься до застосування сполук формули (I) або (II) для лікування синдрому подразненого кишечника. Даний винахід також відноситься до застосування сполук формули (I) або (II) для лікування злоякісного новоутворення.

Зважаючи на можливе використання в медицині, солі сполук формули (I), переважно, є фармацевтично прийнятними. Придатні фармацевтично прийнятні солі включають ті, які описані Berge, Bighley, and Monkhouse, J. Pharm. Sci. (1977) 66, стор.1-19. Солі, що охоплюються терміном "фармацевтично прийнятні солі", відносяться до нетоксичних солей сполук за даним винаходом.

Солі описаних сполук можуть бути одержані будь-яким придатним способом, відомим у даній галузі техніки, включаючи обробку вільної основи неорганічною кислотою, такою як хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота, фосфорна кислота і тому подібне, або з органічною кислотою, такою як оцтова кислота, трифтороцтова кислота, малеїнова кислота, бурштинова кислота, мигдалева кислота, фумарова кислота, маленова кислота, піровиноградна кислота, щавлева кислота, гліколева кислота, саліцилова кислота, піранозидилова кислота, така як глюкуронова кислота або галактуринова кислота, альфа-гідрокси кислота, така як лимонна кислота або винна кислота, амінокислота, така як аспарагінова кислота або глутамінова кислота, ароматична кислота, така як бензойна кислота або корична кислота, сульфонова кислота, така як п-толуолсульфонова кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота або тому подібне. Приклади фармацевтично прийнятних солей включають сульфати, піросульфати, бісульфати, сульфіти, бісульфіти, фосфати, хлориди, броміди, йодиди, ацетати, пропіонати, деканоати, каприлати, акрилати, форміати, ізобутирати, капроати, гептаноати, пропіолати, оксалати, малонати, сукцинати, суберати, себацинати, фумарати, малеати, бутин-1,4-діоати, гексин-1,6-діоати, бензоати, хлорбензоати, метилбензоати, динітробензоати, гідроксибензоати, метоксибензоати, фталати, фенілацетати, фенілпропіонати, фенілбутирати, цитрати, лактати, гамма-гідроксибутирати, гліколяти, тартрати, манделати і сульфонати, такі як ксилолсульфонати, метансульфонати, пропансульфонати, нафталін-1-сульфонати і нафталін-2-сульфонати.

Фармацевтично прийнятні солі також можуть бути одержані з основою, що дає фармацевтично прийнятний катіон, і вони включають солі лужного металу (особливо натрію і калію), солі лужноземельного металу (особливо кальцію і магнію), солі алюмінію і солі амонію, а також солі, одержані з фізіологічно прийнятних органічних основ, таких як триметиламін, триетиламін, морфолін, піридин, піперидин, піколін, дициклогексиламін, N, N'-

дибензилетилендіамін, 2-гідроксіетиламін, біс-(2-гідроксіетил)амін, три-(2-гідроксіетил)амін, прокаїн, дибензилпіперидин, дегідроабіетиламін, N, N'-бісдегідроабіетиламін, глюкамін, N-метилглюкамін, колідин, холін, хінін, хінолін і основна амінокислота, така як лізін і аргінін.

Інші солі, які не є фармацевтично прийнятними, можуть бути використані при одержанні сполук за даним винаходом, і їх слід розглядати як такі, що утворюють ще один аспект даного винаходу. Ці солі, такі як трифторацетат, хоча самі по собі не є фармацевтично прийнятними, можуть бути використані при одержанні солей, використовуваних як проміжні сполуки при одержанні сполук за винаходом і їх фармацевтично прийнятних солей.

Якщо сполуки за винаходом виділяють у вигляді солі, відповідна форма вільної основи цієї сполуки може бути одержана будь-яким придатним способом, відомим у даній галузі техніки, включаючи обробку солі неорганічною або органічною основою, де придатна неорганічна або органічна основа має  $pK_a$  вищу, ніж сполука у формі вільної основи. Так само, якщо сполуку за винаходом виділяють у вигляді солі, відповідна форма вільної кислоти цієї сполуки може бути одержана будь-яким придатним способом, відомим у даній галузі техніки, включаючи обробку солі неорганічною або органічною кислотою, де придатна неорганічна або органічна кислота має  $pK_a$  нижчу, ніж сполука у формі вільної кислоти.

Сполука формули (I) або (II) може існувати в кристалічному або некристалічному вигляді або у вигляді їх суміші. Фахівцеві в даній галузі буде зрозуміло, що можуть утворюватися фармацевтично прийнятні сольвати кристалічних або некристалічних сполук. У кристалічних сольватах молекули розчинника включаються в кристалічну решітку в процесі кристалізації. Сольвати можуть включати неводні розчинники, такі як, але цим не обмежуючись, етанол, ізопропанол, ДМСО, оцтову кислоту, етаноламін або етилацетат, або вони можуть включати воду як розчинник, яка включається в кристалічну решітку. Сольвати, в яких вода являє собою розчинник, включений у кристалічну решітку, зазвичай вказуються як "гідрати". Гідрати включають стехіометричні гідрати, а також склади, що містять різні кількості води. Даний винахід включає всі такі сольвати.

Фахівцеві в даній галузі буде зрозуміле також, що сполуки за винаходом, які існують у кристалічному вигляді, включаючи різні їх сольвати, можуть проявляти поліморфізм (тобто здатність існувати у вигляді різних кристалічних структур). Ці різні кристалічні форми зазвичай відомі як "поліморфи". Даний винахід включає всі такі поліморфи. Поліморфи мають один і той самий хімічний склад, але розрізняються упаковкою, геометричним розташуванням і іншими описовими властивостями кристалічного твердого стану. Поліморфи, таким чином, можуть мати різні фізичні властивості, такі як форма, щільність, твердість, деформованість, стійкість і розчинність. Поліморфи зазвичай мають різні точки плавлення, ІЧ-спектри і порошкові рентгенівські дифрактограми, які можуть бути використані для ідентифікації. Фахівцеві буде зрозуміло, що різні поліморфні форми можуть бути одержані, наприклад, шляхом зміни або коректування умов реакції або реагентів, використовуваних при одержанні сполуки. Наприклад, зміни температури, тиску або розчинника може привести до поліморфів. Крім того, за певних умов один поліморф може спонтанно перетворюватися в інший поліморф.

Даний винахід відноситься далі до деяких кристалічних форм різних солей N-(2-(диметиламіно)етил)-3-(2-(4-(4-етоксі-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)-2-фторфеніл)ацетамідо)-5-(трифторметил)бензаміду, зокрема, солі хлористоводневої кислоти, солі аспарагінової кислоти, солі гіпурової кислоти і солі фосфорної кислоти.

У деяких варіантах здійснення кристалічна форма гідрохлориду N-(2-(диметиламіно)етил)-3-(2-(4-(4-етоксі-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)-2-фторфеніл)ацетамідо)-5-(трифторметил)бензаміду (гідрат 1 солі хлористоводневої кислоти сполуки формули (I)) характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою (XRPD), що містить щонайменше дев'ять кутів дифракції, при вимірі з використанням  $\text{Cu K}\alpha$  випромінювання, вибраних з групи, що складається з приблизно 6,0, 6,1, 9,0, 9,2, 11,8, 11,9, 12,1, 13,3, 13,4, 13,6, 14,0, 14,8, 14,9, 15,3, 20,5, 22,2, 22,3, 24,5, 24,6, 25,0, 25,1 і 25,2 градусів  $2\theta$ . В іншому варіанті здійснення гідрат 1 солі хлористоводневої кислоти сполуки формули (I) характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою (XRPD), що містить щонайменше вісім кутів дифракції, або щонайменше сім кутів дифракції, або щонайменше шість кутів дифракції, або щонайменше п'ять кутів дифракції, або щонайменше чотири кути дифракції, при вимірі з використанням  $\text{Cu K}\alpha$  випромінювання, вибраних з групи, що складається з приблизно 6,0, 6,1, 9,0, 9,2, 11,8, 11,9, 12,1, 13,3, 13,4, 13,6, 14,0, 14,8, 14,9, 15,3, 20,5, 22,2, 22,3, 24,5, 24,6, 25,0, 25,1 і 25,2 градусів  $2\theta$ . В іншому варіанті здійснення гідрат 1 солі хлористоводневої кислоти сполуки формули (I) характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою (XRPD), що містить щонайменше три кути дифракції, при вимірі з використанням  $\text{Cu K}\alpha$  випромінювання,

вибраних з групи, що складається з приблизно 6,0, 6,1, 9,0, 9,2, 11,8, 11,9, 12,1, 13,3, 13,4, 13,6, 14,0, 14,8, 14,9, 15,3, 20,5, 22,2, 22,3, 24,5, 24,6, 25,0, 25,1 і 25,2 градусів 2 $\theta$ .

У ще одному варіанті здійснення гідрат 1 солі хлористоводневої кислоти сполуки формули (I) характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою (XRPD), що містить кути дифракції, при вимірі з використанням Cu K $\alpha$  випромінювання, приблизно 6,0, 9,0, 11,8, 12,1, 13,4, 14,8 і 20,5 градусів 2 $\theta$ . У ще іншому варіанті здійснення гідрат 1 солі хлористоводневої кислоти сполуки формули (I) характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою (XRPD) по суті відповідно до фіг. 1.

У інших варіантах здійснення гідрат 1 солі хлористоводневої кислоти сполуки формули (I) характеризується раманівським спектром, що містить щонайменше дев'ять піків у положеннях, вибраних з групи, що складається з піків при приблизно 456, 581, 698, 774, 809, 952, 999, 1030, 1109, 1172, 1248, 1282, 1335, 1362, 1461, 1532, 1626, 1678, 2903, 2952 і 3033 см<sup>-1</sup>. В іншому варіанті здійснення гідрат 1 солі хлористоводневої кислоти сполуки формули (I) характеризується раманівським спектром, що містить щонайменше вісім піків, або щонайменше сім піків, або щонайменше шість піків, або щонайменше п'ять піків, або щонайменше чотири піки, або щонайменше три піки в положеннях, вибраних з групи, що складається з піків при приблизно 456, 581, 698, 774, 809, 952, 999, 1030, 1109, 1172, 1248, 1282, 1335, 1362, 1461, 1532, 1626, 1678, 2903, 2952 і 3033 см<sup>-1</sup>. В іншому варіанті здійснення гідрат 1 солі хлористоводневої кислоти сполуки формули (I) характеризується раманівським спектром, що містить щонайменше три піки в положеннях, вибраних з групи, що складається з піків при приблизно 456, 581, 698, 774, 809, 952, 999, 1030, 1109, 1172, 1248, 1282, 1335, 1362, 1461, 1532, 1626, 1678, 2903, 2952 і 3033 см<sup>-1</sup>.

У ще одному варіанті здійснення гідрат 1 солі хлористоводневої кислоти сполуки формули (I) характеризується раманівським спектром, що містить піки при приблизно 774, 809, 999, 1282, 1335, 1362, 1532, 1626, 2903, 2952 і 3033 см<sup>-1</sup>. У ще іншому варіанті здійснення гідрат 1 солі хлористоводневої кислоти сполуки формули (I) характеризується раманівським спектром по суті відповідно до фіг. 2.

У наступних варіантах здійснення гідрат 1 солі хлористоводневої кислоти сполуки формули (I) характеризується кривою диференціальної скануючої калориметрії по суті відповідно до фіг. 3 та/або кривою термогравіметричного аналізу по суті відповідно до фіг. 4.

У ще наступних варіантах здійснення, як зрозуміло фахівцеві, що має звичайну кваліфікацію в даній галузі техніки, гідрат 1 солі хлористоводневої кислоти сполуки формули (I) характеризується будь-якою комбінацією аналітичних даних, що характеризують вищезазначені варіанти. Наприклад, в одному варіанті здійснення гідрат 1 солі хлористоводневої кислоти сполуки формули (I) характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою (XRPD) по суті відповідно до фіг. 1, і раманівським спектром по суті відповідно до фіг. 2, і кривою диференціальної скануючої калориметрії по суті відповідно до фіг. 3, і кривою термогравіметричного аналізу по суті відповідно до фіг. 4. В іншому варіанті здійснення гідрат 1 солі хлористоводневої кислоти сполуки формули (I) характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою (XRPD) по суті відповідно до фіг. 1 і раманівським спектром по суті відповідно до фіг. 2. В іншому варіанті здійснення гідрат 1 солі хлористоводневої кислоти сполуки формули (I) характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою (XRPD) по суті відповідно до фіг. 1 і кривою диференціальної скануючої калориметрії по суті відповідно до фіг. 3. В іншому варіанті здійснення гідрат 1 солі хлористоводневої кислоти сполуки формули (I) характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою (XRPD) по суті відповідно до фіг. 1 і кривою термогравіметричного аналізу по суті відповідно до фіг. 4. В іншому варіанті здійснення гідрат 1 солі хлористоводневої кислоти сполуки формули (I) характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою (XRPD), що містить кути дифракції, при вимірі з використанням Cu K $\alpha$  випромінювання, приблизно 6,0, 9,0, 11,8, 12,1, 13,4, 14,8 і 20,5 градусів 2 $\theta$ , і раманівським спектром, що містить піки при приблизно 774, 809, 999, 1282, 1335, 1362, 1532, 1626, 2903, 2952 і 3033 см<sup>-1</sup>. В іншому варіанті здійснення гідрат 1 солі хлористоводневої кислоти сполуки формули (I) характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою (XRPD), що містить кути дифракції, при вимірі з використанням Cu K $\alpha$  випромінювання, приблизно 6,0, 9,0, 11,8, 12,1, 13,4, 14,8 і 20,5 градусів 2 $\theta$ , і кривою диференціальної скануючої калориметрії по суті відповідно до фіг. 3. В іншому варіанті здійснення гідрат 1 солі хлористоводневої кислоти сполуки формули (I) характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою (XRPD), що містить кути дифракції, при вимірі з використанням Cu K $\alpha$  випромінювання, приблизно 6,0, 9,0, 11,8, 12,1, 13,4, 14,8 і 20,5 градусів 2 $\theta$ , і кривою термогравіметричного аналізу по суті відповідно до фіг. 4.



У деяких варіантах здійснення кристалічна форма гідрохлориду N-(2-(диметиламіно)етил)-3-(2-(4-(4-етоксі-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)-2-фторфеніл)ацетамідо)-5-(трифторметил)бензаміду (гідрат 2 солі хлористоводневої кислоти сполуки формули (I))

характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою (XRPD), що містить щонайменше дев'ять кутів дифракції, при вимірі з використанням  $\text{Cu K}\alpha$  випромінювання, вибраних з групи, що складається з приблизно 6,0, 9,0, 12,1, 13,4, 13,5, 14,7, 14,8, 14,9, 15,3, 20,3, 20,4, 22,2, 22,3, 22,4, 24,7 і 24,8 градусів  $2\theta$ . В іншому варіанті здійснення гідрат 2 солі хлористоводневої кислоти сполуки формули (I) характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою (XRPD), що містить щонайменше вісім кутів дифракції, або щонайменше сім кутів дифракції, або щонайменше шість кутів дифракції, або щонайменше п'ять кутів дифракції, або щонайменше чотири кути дифракції, при вимірі з використанням  $\text{Cu K}\alpha$  випромінювання, вибраних з групи, що складається з приблизно 6,0, 9,0, 12,1, 13,4, 13,5, 14,7, 14,8, 14,9, 15,3, 20,3, 20,4, 22,2, 22,3, 22,4, 24,7 і 24,8 градусів  $2\theta$ . В іншому варіанті здійснення гідрат 2 солі хлористоводневої кислоти сполуки формули (I) характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою (XRPD), що містить щонайменше три кути дифракції, при вимірі з використанням  $\text{Cu K}\alpha$  випромінювання, вибраних з групи, що складається з приблизно 6,0, 9,0, 12,1, 13,4, 13,5, 14,7, 14,8, 14,9, 15,3, 20,3, 20,4, 22,2, 22,3, 22,4, 24,7 і 24,8 градусів  $2\theta$ .

У ще одному варіанті здійснення гідрат 2 солі хлористоводневої кислоти сполуки формули (I) характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою (XRPD), що містить кути дифракції, при вимірі з використанням  $\text{Cu K}\alpha$  випромінювання, приблизно 6,0, 9,0, 12,1, 14,7, 20,3 і 24,7 градусів  $2\theta$ . У ще іншому варіанті здійснення гідрат 2 солі хлористоводневої кислоти сполуки формули (I) характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою (XRPD) по суті відповідно до фіг. 5.

У інших варіантах здійснення гідрат 2 солі хлористоводневої кислоти сполуки формули (I) характеризується раманівським спектром, що містить щонайменше дев'ять піків у положеннях, вибраних з групи, що складається з піків при приблизно 455, 588, 699, 734, 775, 807, 885, 949, 1000, 1033, 1112, 1181, 1247, 1269, 1283, 1332, 1366, 1425, 1466, 1530, 1550, 1570, 1627, 1684, 2902, 2946 і 3044  $\text{cm}^{-1}$ . В іншому варіанті здійснення гідрат 2 солі хлористоводневої кислоти сполуки формули (I) характеризується раманівським спектром, що містить щонайменше вісім піків, або щонайменше сім піків, або щонайменше шість піків, або щонайменше п'ять піків, або щонайменше чотири піки, або щонайменше три піки в положеннях, вибраних з групи, що складається з піків при приблизно 455, 588, 699, 734, 775, 807, 885, 949, 1000, 1033, 1112, 1181, 1247, 1269, 1283, 1332, 1366, 1425, 1466, 1530, 1550, 1570, 1627, 1684, 2902, 2946 і 3044  $\text{cm}^{-1}$ . В іншому варіанті здійснення гідрат 2 солі хлористоводневої кислоти сполуки формули (I) характеризується раманівським спектром, що містить щонайменше три піки в положеннях, вибраних з групи, що складається з піків при приблизно 455, 588, 699, 734, 775, 807, 885, 949, 1000, 1033, 1112, 1181, 1247, 1269, 1283, 1332, 1366, 1425, 1466, 1530, 1550, 1570, 1627, 1684, 2902, 2946 і 3044  $\text{cm}^{-1}$ .

У ще одному варіанті здійснення гідрат 2 солі хлористоводневої кислоти сполуки формули (I) характеризується раманівським спектром, що містить піки при приблизно 775, 1000, 1247, 1269, 1283, 1332, 1366, 1627, 2902 і 2946  $\text{cm}^{-1}$ . У ще іншому варіанті здійснення гідрат 2 солі хлористоводневої кислоти сполуки формули (I) характеризується раманівським спектром по суті відповідно до фіг. 6.

У наступних варіантах здійснення гідрат 2 солі хлористоводневої кислоти сполуки формули (I) характеризується кривою диференціальної скануючої калориметрії по суті відповідно до фіг. 7 та/або кривою термогравіметричного аналізу по суті відповідно до фіг. 8.

У ще наступних варіантах здійснення, як зрозуміло фахівцеві, що має звичайну кваліфікацію в даній галузі техніки, гідрат 2 солі хлористоводневої кислоти сполуки формули (I) характеризується будь-якою комбінацією аналітичних даних, що характеризують вищезазначені варіанти. Наприклад, в одному варіанті здійснення гідрат 2 солі хлористоводневої кислоти сполуки формули (I) характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою (XRPD) по суті відповідно до фіг. 5, і раманівським спектром по суті відповідно до фіг. 6, і кривою диференціальної скануючої калориметрії по суті відповідно до фіг. 7, і кривою термогравіметричного аналізу по суті відповідно до фіг. 8. В іншому варіанті здійснення гідрат 2 солі хлористоводневої кислоти сполуки формули (I) характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою (XRPD) по суті відповідно до фіг. 5 і раманівським спектром по суті відповідно до фіг. 6. В іншому варіанті здійснення гідрат 2 солі хлористоводневої кислоти сполуки формули (I) характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою (XRPD) по суті відповідно до фіг. 5 і кривою диференціальної скануючої калориметрії по суті відповідно до фіг. 7. В іншому варіанті здійснення гідрат 2 солі хлористоводневої кислоти сполуки формули (I)

характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою (XRPD) по суті відповідно до фіг. 5 і кривою термогравіметричного аналізу по суті відповідно до фіг. 8. В іншому варіанті здійснення гідрат 2 солі хлористоводневої кислоти сполуки формули (I) характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою (XRPD), що містить кути дифракції, при вимірі з використанням  $\text{Cu K}\alpha$  випромінювання, приблизно 6,0, 9,0, 12,1, 14,7, 20,3 і 24,7 градусів  $2\theta$ , і раманівським спектром, що містить піки при приблизно 775, 1000, 1247, 1269, 1283, 1332, 1366, 1627, 2902 і 2946  $\text{cm}^{-1}$ . В іншому варіанті здійснення гідрат 2 солі хлористоводневої кислоти сполуки формули (I) характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою (XRPD), що містить кути дифракції, при вимірі з використанням  $\text{Cu K}\alpha$  випромінювання, приблизно 6,0, 9,0, 12,1, 14,7, 20,3 і 24,7 градусів  $2\theta$ , і кривою диференціальної скануючої калориметрії по суті відповідно до фіг. 7. В іншому варіанті здійснення гідрат 2 солі хлористоводневої кислоти сполуки формули (I) характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою (XRPD), що містить кути дифракції, при вимірі з використанням  $\text{Cu K}\alpha$  випромінювання, приблизно 6,0, 9,0, 12,1, 14,7, 20,3 і 24,7 градусів  $2\theta$ , і кривою термогравіметричного аналізу по суті відповідно до фіг. 8.

У деяких варіантах здійснення кристалічна форма гідрохлориду N-(2-(диметиламіно)етил)-3-(2-(4-(4-етоксі-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)-2-фторфеніл)ацетамідо)-5-(трифторметил)бензаміду (безводна сіль хлористоводневої кислоти сполуки формули (I)) характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою (XRPD), що містить щонайменше дев'ять кутів дифракції, при вимірі з використанням  $\text{Cu K}\alpha$  випромінювання, вибраних з групи, що складається з приблизно 8,3, 8,4, 10,7, 11,3, 15,5, 16,0, 20,0, 20,4, 20,8, 22,6, 23,2, 23,3, 23,6, 24,6, 24,9, 25,3, 25,9, 26,9, 27,3, 27,4, 28,1 і 28,2 градусів  $2\theta$ . В іншому варіанті здійснення безводна сіль хлористоводневої кислоти сполуки формули (I) характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою (XRPD), що містить щонайменше вісім кутів дифракції, або щонайменше сім кутів дифракції, або щонайменше шість кутів дифракції, або щонайменше п'ять кутів дифракції, або щонайменше чотири кути дифракції, при вимірі з використанням  $\text{Cu K}\alpha$  випромінювання, вибраних з групи, що складається з приблизно 8,3, 8,4, 10,7, 11,3, 15,5, 16,0, 20,0, 20,4, 20,8, 22,6, 23,2, 23,3, 23,6, 24,6, 24,9, 25,3, 25,9, 26,9, 27,3, 27,4, 28,1 і 28,2 градусів  $2\theta$ . В іншому варіанті здійснення безводна сіль хлористоводневої кислоти сполуки формули (I) характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою (XRPD), що містить щонайменше три кути дифракції, при вимірі з використанням  $\text{Cu K}\alpha$  випромінювання, вибраних з групи, що складається з приблизно 8,3, 8,4, 10,7, 11,3, 15,5, 16,0, 20,0, 20,4, 20,8, 22,6, 23,2, 23,3, 23,6, 24,6, 24,9, 25,3, 25,9, 26,9, 27,3, 27,4, 28,1 і 28,2 градусів  $2\theta$ .

У ще одному варіанті здійснення безводна сіль хлористоводневої кислоти сполуки формули (I) характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою (XRPD), що містить кути дифракції, при вимірі з використанням  $\text{Cu K}\alpha$  випромінювання, приблизно 16,0, 20,0, 22,6, 23,3 і 26,9 градусів  $2\theta$ . У ще іншому варіанті здійснення безводна сіль хлористоводневої кислоти сполуки формули (I) характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою (XRPD) по суті відповідно до фіг. 9.

У інших варіантах здійснення безводна сіль хлористоводневої кислоти сполуки формули (I) характеризується раманівським спектром, що містить щонайменше дев'ять піків у положеннях, вибраних з групи, що складається з піків при приблизно 418, 454, 575, 636, 699, 771, 782, 805, 864, 894, 941, 974, 998, 1058, 1116, 1190, 1246, 1273, 1299, 1329, 1356, 1407, 1433, 1462, 1489, 1511, 1546, 1562, 1614, 1626, 1667, 1695, 2922, 2950, 2986, 3036, 3075 і 3095  $\text{cm}^{-1}$ . В іншому варіанті здійснення безводна сіль хлористоводневої кислоти сполуки формули (I) характеризується раманівським спектром, що містить щонайменше вісім піків, або щонайменше сім піків, або щонайменше шість піків, або щонайменше п'ять піків, або щонайменше чотири піки, або щонайменше три піки в положеннях, вибраних з групи, що складається з піків при приблизно 418, 454, 575, 636, 699, 771, 782, 805, 864, 894, 941, 974, 998, 1058, 1116, 1190, 1246, 1273, 1299, 1329, 1356, 1407, 1433, 1462, 1489, 1511, 1546, 1562, 1614, 1626, 1667, 1695, 2922, 2950, 2986, 3036, 3075 і 3095  $\text{cm}^{-1}$ . В іншому варіанті здійснення безводна сіль хлористоводневої кислоти сполуки формули (I) характеризується раманівським спектром, що містить щонайменше три піки в положеннях, вибраних з групи, що складається з піків при приблизно 418, 454, 575, 636, 699, 771, 782, 805, 864, 894, 941, 974, 998, 1058, 1116, 1190, 1246, 1273, 1299, 1329, 1356, 1407, 1433, 1462, 1489, 1511, 1546, 1562, 1614, 1626, 1667, 1695, 2922, 2950, 2986, 3036, 3075 і 3095  $\text{cm}^{-1}$ .

У ще одному варіанті здійснення безводна сіль хлористоводневої кислоти сполуки формули (I) характеризується раманівським спектром, що містить піки при приблизно 771, 805, 998, 1058, 1246, 1329, 1614, 1626, 2922, 2950 і 3036  $\text{cm}^{-1}$ . У ще іншому варіанті здійснення безводна сіль

хлористоводневої кислоти сполуки формули (I) характеризується раманівським спектром по суті відповідно до фіг. 10.

У наступних варіантах здійснення безводна сіль хлористоводневої кислоти сполуки формули (I) характеризується кривою диференціальної скануючої калориметрії по суті відповідно до фіг. 11 та/або кривою термогравіметричного аналізу по суті відповідно до фіг. 12.

У ще наступних варіантах здійснення, як зрозуміло фахівцеві, що має звичайну кваліфікацію в даній галузі техніки, безводна сіль хлористоводневої кислоти сполуки формули (I) характеризується будь-якою комбінацією аналітичних даних, що характеризують вищезазначені варіанти. Наприклад, в одному варіанті здійснення безводна сіль хлористоводневої кислоти сполуки формули (I) характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою (XRPD) по суті відповідно до фіг. 9, і раманівським спектром по суті відповідно до фіг. 10, і кривою диференціальної скануючої калориметрії по суті відповідно до фіг. 11, і кривою термогравіметричного аналізу по суті відповідно до фіг. 12. В іншому варіанті здійснення безводна сіль хлористоводневої кислоти сполуки формули (I) характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою (XRPD) по суті відповідно до фіг. 9 і раманівським спектром по суті відповідно до фіг. 10. В іншому варіанті здійснення безводна сіль хлористоводневої кислоти сполуки формули (I) характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою (XRPD) по суті відповідно до фіг. 9 і кривою диференціальної скануючої калориметрії по суті відповідно до фіг. 11. В іншому варіанті здійснення безводна сіль хлористоводневої кислоти сполуки формули (I) характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою (XRPD) по суті відповідно до фіг. 9 і кривою термогравіметричного аналізу по суті відповідно до фіг. 12. В іншому варіанті здійснення безводна сіль хлористоводневої кислоти сполуки формули (I) характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою (XRPD), що містить кути дифракції, при вимірі з використанням  $\text{Cu K}\alpha$  випромінювання, приблизно 16,0, 20,0, 22,6, 23,3 і 26,9 градусів  $2\theta$ , і раманівським спектром, що містить піки при приблизно 771, 805, 998, 1058, 1246, 1329, 1614, 1626, 2922, 2950 і 3036  $\text{cm}^{-1}$ . В іншому варіанті здійснення безводна сіль хлористоводневої кислоти сполуки формули (I) характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою (XRPD), що містить кути дифракції, при вимірі з використанням  $\text{Cu K}\alpha$  випромінювання, приблизно 16,0, 20,0, 22,6, 23,3 і 26,9 градусів  $2\theta$ , і кривою диференціальної скануючої калориметрії по суті відповідно до фіг. 11. В іншому варіанті здійснення безводна сіль хлористоводневої кислоти сполуки формули (I) характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою (XRPD), що містить кути дифракції, при вимірі з використанням  $\text{Cu K}\alpha$  випромінювання, приблизно 16,0, 20,0, 22,6, 23,3 і 26,9 градусів  $2\theta$ , і кривою термогравіметричного аналізу по суті відповідно до фіг. 12.

У деяких варіантах здійснення кристалічна форма аспартату N-(2-(диметиламіно)етил)-3-(2-(4-(4-етоксі-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)-2-фторфеніл)ацетамідо)-5-(трифторметил)бензаміду (сіль аспарагінової кислоти сполуки формули (I)) характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою (XRPD), що містить щонайменше дев'ять кутів дифракції, при вимірі з використанням  $\text{Cu K}\alpha$  випромінювання, вибраних з групи, що складається з приблизно 6,7, 7,0, 7,6, 11,8, 13,9, 14,8, 15,6, 15,8, 16,2, 17,7, 18,4, 18,7, 19,1, 19,2, 20,1, 20,6, 21,0, 21,1, 21,2, 21,7, 22,1, 22,8, 23,0, 23,1, 23,3, 23,7, 23,8, 25,0, 25,1, 25,4, 25,5, 25,7, 26,2, 27,4, 28,2, 31,2, 35,9 і 36,0 градусів  $2\theta$ . В іншому варіанті здійснення сіль аспарагінової кислоти сполуки формули (I) характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою (XRPD), що містить щонайменше вісім кутів дифракції, або щонайменше сім кутів дифракції, або щонайменше шість кутів дифракції, або щонайменше п'ять кутів дифракції, або щонайменше чотири кути дифракції, при вимірі з використанням  $\text{Cu K}\alpha$  випромінювання, вибраних з групи, що складається з приблизно 6,7, 7,0, 7,6, 11,8, 13,9, 14,8, 15,6, 15,8, 16,2, 17,7, 18,4, 18,7, 19,1, 19,2, 20,1, 20,6, 21,0, 21,1, 21,2, 21,7, 22,1, 22,8, 23,0, 23,1, 23,3, 23,7, 23,8, 25,0, 25,1, 25,4, 25,5, 25,7, 26,2, 27,4, 28,2, 31,2, 35,9 і 36,0 градусів  $2\theta$ . В іншому варіанті здійснення сіль аспарагінової кислоти сполуки формули (I) характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою (XRPD), що містить щонайменше три кути дифракції, при вимірі з використанням  $\text{Cu K}\alpha$  випромінювання, вибраних з групи, що складається з приблизно 6,7, 7,0, 7,6, 11,8, 13,9, 14,8, 15,6, 15,8, 16,2, 17,7, 18,4, 18,7, 19,1, 19,2, 20,1, 20,6, 21,0, 21,1, 21,2, 21,7, 22,1, 22,8, 23,0, 23,1, 23,3, 23,7, 23,8, 25,0, 25,1, 25,4, 25,5, 25,7, 26,2, 27,4, 28,2, 31,2, 35,9 і 36,0 градусів  $2\theta$ .

У ще одному варіанті здійснення сіль аспарагінової кислоти сполуки формули (I) характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою (XRPD), що містить кути дифракції, при вимірі з використанням  $\text{Cu K}\alpha$  випромінювання, приблизно 7,0, 7,6, 11,8, 16,2, 20,6, 21,7, і 23,8 градусів  $2\theta$ . У ще іншому варіанті здійснення сіль аспарагінової кислоти сполуки формули (I) характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою (XRPD) по суті відповідно до фіг. 13.

У інших варіантах здійснення сіль аспарагінової кислоти сполуки формули (I) характеризується раманівським спектром, що містить щонайменше дев'ять піків у положеннях, вибраних з групи, що складається з піків при приблизно 452, 574, 691, 770, 807, 1000, 1037, 1106, 1162, 1237, 1274, 1332, 1364, 1471, 1487, 1530, 1627, 1705, 2918 і 3073  $\text{cm}^{-1}$ . В іншому варіанті здійснення сіль аспарагінової кислоти сполуки формули (I) характеризується раманівським спектром, що містить щонайменше вісім піків, або щонайменше сім піків, або щонайменше шість піків, або щонайменше п'ять піків, або щонайменше чотири піки, або щонайменше три піки в положеннях, вибраних з групи, що складається з піків при приблизно 452, 574, 691, 770, 807, 1000, 1037, 1106, 1162, 1237, 1274, 1332, 1364, 1471, 1487, 1530, 1627, 1705, 2918 і 3073  $\text{cm}^{-1}$ . В іншому варіанті здійснення сіль аспарагінової кислоти сполуки формули (I) характеризується раманівським спектром, що містить щонайменше три піки в положеннях, вибраних з групи, що складається з піків при приблизно 452, 574, 691, 770, 807, 1000, 1037, 1106, 1162, 1237, 1274, 1332, 1364, 1471, 1487, 1530, 1627, 1705, 2918 і 3073  $\text{cm}^{-1}$ .

У ще одному варіанті здійснення сіль аспарагінової кислоти сполуки формули (I) характеризується раманівським спектром, що містить піки при приблизно 770, 807, 1000, 1237, 1274, 1332, 1364, 1471, 1627, 2918 і 3073  $\text{cm}^{-1}$ . У ще іншому варіанті здійснення сіль аспарагінової кислоти сполуки формули (I) характеризується раманівським спектром по суті відповідно до фіг. 14.

У наступних варіантах здійснення сіль аспарагінової кислоти сполуки формули (I) характеризується кривою диференціальної скануючої калориметрії по суті відповідно до фіг. 15 та/або кривою термогравіметричного аналізу по суті відповідно до фіг. 16.

У ще наступних варіантах здійснення, як зрозуміло фахівцеві, що має звичайну кваліфікацію в даній галузі техніки, сіль аспарагінової кислоти сполуки формули (I) характеризується будь-якою комбінацією аналітичних даних, що характеризують вищезазначені варіанти. Наприклад, в одному варіанті здійснення сіль аспарагінової кислоти сполуки формули (I) характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою (XRPD) по суті відповідно до фіг. 13, і раманівським спектром по суті відповідно до фіг. 14, і кривою диференціальної скануючої калориметрії по суті відповідно до фіг. 15, і кривою термогравіметричного аналізу по суті відповідно до фіг. 16. В іншому варіанті здійснення сіль аспарагінової кислоти сполуки формули (I) характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою (XRPD) по суті відповідно до фіг. 13 і раманівським спектром по суті відповідно до фіг. 14. В іншому варіанті здійснення сіль аспарагінової кислоти сполуки формули (I) характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою (XRPD) по суті відповідно до фіг. 13 і кривою диференціальної скануючої калориметрії по суті відповідно до фіг. 15. В іншому варіанті здійснення сіль аспарагінової кислоти сполуки формули (I) характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою (XRPD) по суті відповідно до фіг. 13 і кривою термогравіметричного аналізу по суті відповідно до фіг. 16. В іншому варіанті здійснення сіль аспарагінової кислоти сполуки формули (I) характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою (XRPD), що містить кути дифракції, при вимірі з використанням  $\text{Cu K}\alpha$  випромінювання, приблизно 7,0, 7,6, 11,8, 16,2, 20,6, 21,7 і 23,8 градусів  $2\theta$ , і раманівським спектром, що містить піки при приблизно 770, 807, 1000, 1237, 1274, 1332, 1364, 1471, 1627, 2918 і 3073  $\text{cm}^{-1}$ . В іншому варіанті здійснення сіль аспарагінової кислоти сполуки формули (I) характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою (XRPD), що містить кути дифракції, при вимірі з використанням  $\text{Cu K}\alpha$  випромінювання, приблизно 7,0, 7,6, 11,8, 16,2, 20,6, 21,7 і 23,8 градусів  $2\theta$ , і кривою диференціальної скануючої калориметрії по суті відповідно до фіг. 15. В іншому варіанті здійснення сіль аспарагінової кислоти сполуки формули (I) характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою (XRPD), що містить кути дифракції, при вимірі з використанням  $\text{Cu K}\alpha$  випромінювання, приблизно 7,0, 7,6, 11,8, 16,2, 20,6, 21,7 і 23,8 градусів  $2\theta$ , і кривою термогравіметричного аналізу по суті відповідно до фіг. 16.

У деяких варіантах здійснення кристалічна форма гіпурату N-(2-(диметиламіно)етил)-3-(2-(4-(4-етоксі-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)-2-фторфеніл)ацетамідо)-5-(трифторметил)бензаміду (сіль гіпурової кислоти сполуки формули (I)) характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою (XRPD), що містить щонайменше дев'ять кутів дифракції, при вимірі з використанням  $\text{Cu K}\alpha$  випромінювання, вибраних з групи, що складається з приблизно 6,1, 9,2, 10,1, 12,0, 12,3, 12,6, 13,8, 14,0, 17,2, 17,3, 18,1, 18,4, 18,9, 19,0, 19,1, 19,6, 20,6, 21,1, 21,2, 21,5, 21,7, 22,4, 22,9, 23,5, 23,6, 24,9, 27,2, 27,4, 27,6 і 28,0 градусів  $2\theta$ . В іншому варіанті здійснення сіль гіпурової кислоти сполуки формули (I) характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою (XRPD), що містить щонайменше вісім кутів дифракції, або щонайменше сім кутів дифракції, або щонайменше шість кутів дифракції, або щонайменше п'ять кутів дифракції, або щонайменше чотири кути дифракції, при вимірі з використанням  $\text{Cu K}\alpha$  випромінювання,

вибраних з групи, що складається з приблизно 6,1, 9,2, 10,1, 12,0, 12,3, 12,6, 13,8, 14,0, 17,2, 17,3, 18,1, 18,4, 18,9, 19,0, 19,1, 19,6, 20,6, 21,1, 21,2, 21,5, 21,7, 22,4, 22,9, 23,5, 23,6, 24,9, 27,2, 27,4, 27,6 і 28,0 градусів  $2\theta$ . В іншому варіанті здійснення сіль гіпурової кислоти сполуки формули (I) характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою (XRPD), що містить щонайменше три кути дифракції, при вимірі з використанням  $\text{Cu K}\alpha$  випромінювання, вибраних з групи, що складається з приблизно 6,1, 9,2, 10,1, 12,0, 12,3, 12,6, 13,8, 14,0, 17,2, 17,3, 18,1, 18,4, 18,9, 19,0, 19,1, 19,6, 20,6, 21,1, 21,2, 21,5, 21,7, 22,4, 22,9, 23,5, 23,6, 24,9, 27,2, 27,4, 27,6 і 28,0 градусів  $2\theta$ .

У ще одному варіанті здійснення сіль гіпурової кислоти сполуки формули (I) характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою (XRPD), що містить кути дифракції, при вимірі з використанням  $\text{Cu K}\alpha$  випромінювання, приблизно 6,1, 9,2, 12,6, 18,4, 20,6 і 22,4 градусів  $2\theta$ . У ще іншому варіанті здійснення сіль гіпурової кислоти сполуки формули (I) характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою (XRPD) по суті відповідно до фіг. 17.

У інших варіантах здійснення сіль гіпурової кислоти сполуки формули (I) характеризується раманівським спектром, що містить щонайменше дев'ять піків у положеннях, вибраних з групи, що складається з піків при приблизно 557, 618, 694, 771, 809, 917, 997, 1042, 1108, 1236, 1272, 1335, 1366, 1467, 1537, 1575, 1601, 1630, 1695, 2944 і 3071  $\text{cm}^{-1}$ . В іншому варіанті здійснення сіль гіпурової кислоти сполуки формули (I) характеризується раманівським спектром, що містить щонайменше вісім піків, або щонайменше сім піків, або щонайменше шість піків, або щонайменше п'ять піків, або щонайменше чотири піки, або щонайменше три піки в положеннях, вибраних з групи, що складається з піків при приблизно 557, 618, 694, 771, 809, 917, 997, 1042, 1108, 1236, 1272, 1335, 1366, 1467, 1537, 1575, 1601, 1630, 1695, 2944 і 3071  $\text{cm}^{-1}$ . В іншому варіанті здійснення сіль гіпурової кислоти сполуки формули (I) характеризується раманівським спектром, що містить щонайменше три піки в положеннях, вибраних з групи, що складається з піків при приблизно 557, 618, 694, 771, 809, 917, 997, 1042, 1108, 1236, 1272, 1335, 1366, 1467, 1537, 1575, 1601, 1630, 1695, 2944 і 3071  $\text{cm}^{-1}$ .

У ще одному варіанті здійснення сіль гіпурової кислоти сполуки формули (I) характеризується раманівським спектром, що містить піки при приблизно 809, 997, 1236, 1272, 1335, 1366, 1601, 1630, 2944 і 3071  $\text{cm}^{-1}$ . У ще іншому варіанті здійснення сіль гіпурової кислоти сполуки формули (I) характеризується раманівським спектром по суті відповідно до фіг. 18.

У наступних варіантах здійснення сіль гіпурової кислоти сполуки формули (I) характеризується кривою диференціальної скануючої калориметрії по суті відповідно до фіг. 19 та/або кривою термогравіметричного аналізу по суті відповідно до фіг. 20.

У ще наступних варіантах здійснення, як зрозуміло фахівцеві, що має звичайну кваліфікацію в даній галузі техніки, сіль гіпурової кислоти сполуки формули (I) характеризується будь-якою комбінацією аналітичних даних, що характеризують вищезазначені варіанти. Наприклад, в одному варіанті здійснення сіль гіпурової кислоти сполуки формули (I) характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою (XRPD) по суті відповідно до фіг. 17, і раманівським спектром по суті відповідно до фіг. 18, і кривою диференціальної скануючої калориметрії по суті відповідно до фіг. 19, і кривою термогравіметричного аналізу по суті відповідно до фіг. 20. В іншому варіанті здійснення сіль гіпурової кислоти сполуки формули (I) характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою (XRPD) по суті відповідно до фіг. 17 і раманівським спектром по суті відповідно до фіг. 18. В іншому варіанті здійснення сіль гіпурової кислоти сполуки формули (I) характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою (XRPD) по суті відповідно до фіг. 17 і кривою диференціальної скануючої калориметрії по суті відповідно до фіг. 19. В іншому варіанті здійснення сіль гіпурової кислоти сполуки формули (I) характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою (XRPD) по суті відповідно до фіг. 17 і кривою термогравіметричного аналізу по суті відповідно до фіг. 20. В іншому варіанті здійснення сіль гіпурової кислоти сполуки формули (I) характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою (XRPD), що містить кути дифракції, при вимірі з використанням  $\text{Cu K}\alpha$  випромінювання, приблизно 6,1, 9,2, 12,6, 18,4, 20,6 і 22,4 градусів  $2\theta$ , і раманівським спектром, що містить піки при приблизно 809, 997, 1236, 1272, 1335, 1366, 1601, 1630, 2944 і 3071  $\text{cm}^{-1}$ . В іншому варіанті здійснення сіль гіпурової кислоти сполуки формули (I) характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою (XRPD), що містить кути дифракції, при вимірі з використанням  $\text{Cu K}\alpha$  випромінювання, приблизно 6,1, 9,2, 12,6, 18,4, 20,6 і 22,4 градусів  $2\theta$ , і кривою диференціальної скануючої калориметрії по суті відповідно до фіг. 19. В іншому варіанті здійснення сіль гіпурової кислоти сполуки формули (I) характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою (XRPD), що містить кути

дифракції, при вимірі з використанням  $\text{Cu K}\alpha$  випромінювання, приблизно 6,1, 9,2, 12,6, 18,4, 20,6 і 22,4 градусів  $2\theta$ , і кривою термогравіметричного аналізу по суті відповідно до фіг. 20.

У деяких варіантах здійснення кристалічна форма фосфату N-(2-(диметиламіно)етил)-3-(2-(4-(4-етоксі-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)-2-фторфеніл)ацетамідо)-5-(трифторметил)бензаміду (сіль фосфорної кислоти сполуки формули (I)) характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою (XRPD), що містить щонайменше дев'ять кутів дифракції, при вимірі з використанням  $\text{Cu K}\alpha$  випромінювання, вибраних з групи, що складається з приблизно 5,5, 5,6, 7,7, 9,9, 11,2, 15,4, 16,0, 16,8, 18,2, 19,9, 20,3, 23,9, 24,2, 24,4, 26,5, 26,7, 27,0 і 28,7 градусів  $2\theta$ . В іншому варіанті здійснення сіль фосфорної кислоти сполуки формули (I) характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою (XRPD), що містить щонайменше вісім кутів дифракції, або щонайменше сім кутів дифракції, або щонайменше шість кутів дифракції, або щонайменше п'ять кутів дифракції, або щонайменше чотири кути дифракції, при вимірі з використанням  $\text{Cu K}\alpha$  випромінювання, вибраних з групи, що складається з приблизно 5,5, 5,6, 7,7, 9,9, 11,2, 15,4, 16,0, 16,8, 18,2, 19,9, 20,3, 23,9, 24,2, 24,4, 26,5, 26,7, 27,0 і 28,7 градусів  $2\theta$ . В іншому варіанті здійснення сіль фосфорної кислоти сполуки формули (I) характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою (XRPD), що містить щонайменше три кути дифракції, при вимірі з використанням  $\text{Cu K}\alpha$  випромінювання, вибраних з групи, що складається з приблизно 5,5, 5,6, 7,7, 9,9, 11,2, 15,4, 16,0, 16,8, 18,2, 19,9, 20,3, 23,9, 24,2, 24,4, 26,5, 26,7, 27,0 і 28,7 градусів  $2\theta$ .

У ще одному варіанті здійснення сіль фосфорної кислоти сполуки формули (I) характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою (XRPD), що містить кути дифракції, при вимірі з використанням  $\text{Cu K}\alpha$  випромінювання, приблизно 9,9, 16,8, 19,9, 20,3, 24,2, 26,5 і 27,0 градусів  $2\theta$ . У ще іншому варіанті здійснення сіль фосфорної кислоти сполуки формули (I) характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою (XRPD) по суті відповідно до фіг. 21.

У інших варіантах здійснення сіль фосфорної кислоти сполуки формули (I) характеризується раманівським спектром, що містить щонайменше дев'ять піків у положеннях, вибраних з групи, що складається з піків при приблизно 461, 485, 529, 577, 638, 696, 732, 773, 786, 806, 867, 889, 1002, 1036, 1187, 1243, 1276, 1296, 1326, 1358, 1375, 1442, 1466, 1510, 1532, 1580, 1625, 1698, 2936, 2964 і 3069  $\text{cm}^{-1}$ . В іншому варіанті здійснення сіль фосфорної кислоти сполуки формули (I) характеризується раманівським спектром, що містить щонайменше вісім піків, або щонайменше сім піків, або щонайменше шість піків, або щонайменше п'ять піків, або щонайменше чотири піки, або щонайменше три піки в положеннях, вибраних з групи, що складається з піків при приблизно 461, 485, 529, 577, 638, 696, 732, 773, 786, 806, 867, 889, 1002, 1036, 1187, 1243, 1276, 1296, 1326, 1358, 1375, 1442, 1466, 1510, 1532, 1580, 1625, 1698, 2936, 2964 і 3069  $\text{cm}^{-1}$ . В іншому варіанті здійснення сіль фосфорної кислоти сполуки формули (I) характеризується раманівським спектром, що містить щонайменше три піки в положеннях, вибраних з групи, що складається з піків при приблизно 461, 485, 529, 577, 638, 696, 732, 773, 786, 806, 867, 889, 1002, 1036, 1187, 1243, 1276, 1296, 1326, 1358, 1375, 1442, 1466, 1510, 1532, 1580, 1625, 1698, 2936, 2964 і 3069  $\text{cm}^{-1}$ .

У ще одному варіанті здійснення сіль фосфорної кислоти сполуки формули (I) характеризується раманівським спектром, що містить піки при приблизно 786, 806, 1002, 1036, 1243, 1296, 1326, 1375, 1625, 2936 і 2964  $\text{cm}^{-1}$ . У ще іншому варіанті здійснення сіль фосфорної кислоти сполуки формули (I) характеризується раманівським спектром по суті відповідно до фіг. 22.

У наступних варіантах здійснення сіль фосфорної кислоти сполуки формули (I) характеризується кривою диференціальної скануючої калориметрії по суті відповідно до фіг. 23 та/або кривою термогравіметричного аналізу по суті відповідно до фіг. 24.

У ще наступних варіантах здійснення, як зрозуміло фахівцеві, що має звичайну кваліфікацію в даній галузі техніки, сіль фосфорної кислоти сполуки формули (I) характеризується будь-якою комбінацією аналітичних даних, що характеризують вищезазначені варіанти. Наприклад, в одному варіанті здійснення сіль фосфорної кислоти сполуки формули (I) характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою (XRPD) по суті відповідно до фіг. 21, і раманівським спектром по суті відповідно до фіг. 22, і кривою диференціальної скануючої калориметрії по суті відповідно до фіг. 23, і кривою термогравіметричного аналізу по суті відповідно до фіг. 24. В іншому варіанті здійснення сіль фосфорної кислоти сполуки формули (I) характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою (XRPD) по суті відповідно до фіг. 21, і раманівським спектром по суті відповідно до фіг. 22. В іншому варіанті здійснення сіль фосфорної кислоти сполуки формули (I) характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою (XRPD) по суті відповідно до фіг. 21 і кривою диференціальної скануючої

калориметрії по суті відповідно до фіг. 23. В іншому варіанті здійснення сіль фосфорної кислоти сполуки формули (I) характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою (XRPD) по суті відповідно до фіг. 21 і кривою термогравіметричного аналізу по суті відповідно до фіг. 24. В іншому варіанті здійснення сіль фосфорної кислоти сполуки формули (I) характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою (XRPD), що містить кути дифракції, при вимірі з використанням  $\text{Cu K}\alpha$  випромінювання, приблизно 9,9, 16,8, 19,9, 20,3, 24,2, 26,5 і 27,0 градусів  $2\theta$ , і раманівським спектром, що містить піки при приблизно 786, 806, 1002, 1036, 1243, 1296, 1326, 1375, 1625, 2936 і 2964  $\text{cm}^{-1}$ . В іншому варіанті здійснення сіль фосфорної кислоти сполуки формули (I) характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою (XRPD), що містить кути дифракції, при вимірі з використанням  $\text{Cu K}\alpha$  випромінювання, приблизно 9,9, 16,8, 19,9, 20,3, 24,2, 26,5 і 27,0 градусів  $2\theta$ , і кривою диференціальної скануючої калориметрії по суті відповідно до фіг. 23. В іншому варіанті здійснення сіль фосфорної кислоти сполуки формули (I) характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою (XRPD), що містить кути дифракції, при вимірі з використанням  $\text{Cu K}\alpha$  випромінювання, приблизно 9,9, 16,8, 19,9, 20,3, 24,2, 26,5 і 27,0 градусів  $2\theta$ , і кривою термогравіметричного аналізу по суті відповідно до фіг. 24.

Буде зрозуміло, що дифрактограма XRPD включає кут дифракції (виражений у градусах  $2\theta$ ) "приблизного" значення, вказаного в цьому документі, тоді, коли дифрактограма XRPD містить кут дифракції у межах  $\pm 0,3$  градуса  $2\theta$  від вказаного значення. Крім того, добре відомо і зрозуміло фахівцям у даній галузі техніки, що використовуваний прилад, вологість, температура, орієнтація кристалів у порошку й інші параметри, пов'язані з одержанням рентгенівської дифрактограми (XRPD), можуть привести до деяких змін у вигляді, інтенсивності і положенні ліній на дифрактограмі. Рентгенівська порошкова дифрактограма, яка "по суті відповідно" до дифрактограми, показаної на фігурі 1, 5, 9, 13, 17 або 21, представленої у цьому документі, є дифрактограмою XRPD, яка розглядатиметься фахівцем у даній галузі як така, що представляє сполуку, яка має таку саму кристалічну форму, що і сполука, яка представлена дифрактограмою XRPD на фігурі 1, 5, 9, 13, 17 або 21. Тобто дифрактограма XRPD може бути ідентичною тій, що представлена на фігурі 1, 5, 9, 13, 17 або 21, або, що ймовірніше, вона може трохи відрізнятись. На такій дифрактограмі XRPD не обов'язково може бути показана кожна лінія будь-якої з дифракційних картин, представлених у даному документі, та/або може бути показана незначна зміна у вигляді, інтенсивності або зрушенні в положенні вказаних ліній, що є наслідком відмінностей в умовах, пов'язаних з одержанням даних. Фахівець у даній галузі може визначити, чи має зразок кристалічної сполуки таку саму форму або відрізняється формою від форми, описаної у даному документі, за допомогою порівняння їх дифрактограм XRPD. Наприклад, фахівець у даній галузі може накласти дифрактограму XRPD зразка гідрохлориду N-(2-(диметиламіно)етил)-3-(2-(4-(4-етоксі-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)-2-фторфеніл)ацетамідо)-5-(трифторметил)бензаміду на фіг. 1 і, використовуючи досвід і знання в даній галузі, легко визначити, чи є дифрактограма XRPD зразка по суті відповідно до дифрактограми XRPD гідрату 1 солі хлористоводневої кислоти сполуки формули (I), описаної у цьому документі. Якщо дифрактограма XRPD є по суті відповідно до фіг. 1, форма зразка може бути легко і точно ідентифікована як така, що має таку саму форму, що і гідрат 1 солі хлористоводневої кислоти сполуки формули (I), описаної у даному документі. Так само, якщо дифрактограма XRPD зразка гідрохлориду N-(2-(диметиламіно)етил)-3-(2-(4-(4-етоксі-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)-2-фторфеніл)ацетамідо)-5-(трифторметил)бензаміду є по суті відповідно до фіг. 5, форма зразка може бути легко і точно ідентифікована як така, що має таку саму форму, що і гідрат 2 солі хлористоводневої кислоти сполуки формули (I), описаної у даному документі. Так само, якщо дифрактограма XRPD зразка гідрохлориду N-(2-(диметиламіно)етил)-3-(2-(4-(4-етоксі-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)-2-фторфеніл)ацетамідо)-5-(трифторметил)бензаміду є по суті відповідно до фіг. 9, форма зразка може бути легко і точно ідентифікована як така, що має таку саму форму, як безводна сіль хлористоводневої кислоти сполуки формули (I), описаної у даному документі. Так само, якщо дифрактограма XRPD зразка аспартату N-(2-(диметиламіно)етил)-3-(2-(4-(4-етоксі-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)-2-фторфеніл)ацетамідо)-5-(трифторметил)бензаміду є по суті відповідно до фіг. 13, форма зразка може бути легко і точно ідентифікована як така, що має таку саму форму, що і сіль аспарагінової кислоти сполуки формули (I), описаної у даному документі. Так само, якщо дифрактограма XRPD зразка гіпурату N-(2-(диметиламіно)етил)-3-(2-(4-(4-етоксі-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)-2-фторфеніл)ацетамідо)-5-(трифторметил)бензаміду є по суті відповідно до фіг. 17, форма зразка може бути легко і точно ідентифікована як така, що має таку саму форму, що і сіль гіпурової кислоти сполуки формули (I), описаної у даному документі. Так само, якщо дифрактограма XRPD зразка фосфату N-(2-(диметиламіно)етил)-3-(2-(4-(4-етоксі-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)-2-фторфеніл)ацетамідо)-5-(трифторметил)бензаміду є по суті відповідно до

фіг. 21, форма зразка може бути легко і точно ідентифікована як така, що має таку саму форму, що і сіль фосфорної кислоти сполуки формули (I), описаної у даному документі.

Буде зрозуміло, що раманівський спектр містить пік (виражений у  $\text{см}^{-1}$ ) "приблизного" значення, вказаного в даному документі, тоді, коли раманівський спектр містить пік у межах  $\pm 5,0$   $\text{см}^{-1}$  від вказаного значення. Крім того, добре відомо і зрозуміло фахівцям у даній галузі техніки, що використовуваний прилад, вологість, температура, орієнтація кристалів у порошку й інші параметри, пов'язані з одержанням раманівського спектру, можуть привести до деяких змін у вигляді, інтенсивності і положенні піків на спектрі. Раманівський спектр, який є "по суті відповідно" до спектру, показаному на фігурі 2, 6, 10, 14, 18 або 22, представлений у даному документі, є раманівським спектром, який розглядатиметься фахівцем у даній галузі як такий, що представляє сполуку, яка має таку саму кристалічну форму, що і сполука, яка представлена раманівським спектром на фігурі 2, 6, 10, 14, 18 або 22. Тобто раманівський спектр може бути ідентичний тому, що представлений на фігурі 2, 6, 10, 14, 18 або 22, або, що ймовірніше, він може трохи відрізнятися. На такому раманівському спектрі не обов'язково може бути показаний кожен пік будь-якого із спектрів, представлених у даному документі, та/або може бути показана незначна зміна у вигляді, інтенсивності або зрушенні в положенні вказаних піків, що є наслідком відмінностей в умовах, пов'язаних з одержанням даних. Фахівець у даній галузі може визначити, чи має зразок кристалічної сполуки таку саму форму або відрізняється за формою від форми, описаної у даному документі, за допомогою порівняння їх раманівських спектрів. Наприклад, фахівець у даній галузі може накласти раманівський спектр зразка гідрохлориду N-(2-(диметиламіно)етил)-3-(2-(4-(4-етоксі-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)-2-фторфеніл)ацетамідо)-5-(трифторметил)бензаміду на фіг. 2 і, використовуючи досвід і знання в даній галузі, легко визначити, чи є раманівський спектр зразка по суті відповідно до раманівського спектру гідрату 1 солі хлористоводневої кислоти сполуки формули (I), описаної у даному документі. Якщо раманівський спектр є по суті відповідно до фіг. 6, форма зразка може бути легко і точно ідентифікована як така, що має таку саму форму, що і гідрат 2 солі хлористоводневої кислоти сполуки формули (I), описаної у даному документі. Так само, якщо раманівський спектр є по суті відповідно до фіг. 10, форма зразка може бути легко і точно ідентифікована як така, що має таку саму форму, як безводна сіль хлористоводневої кислоти сполуки формули (I), описаної у даному документі. Так само, якщо раманівський спектр є по суті відповідно до фіг. 14, форма зразка може бути легко і точно ідентифікована як така, що має таку саму форму, як сіль аспарагінової кислоти сполуки формули (I), описаної у даному документі. Так само, якщо раманівський спектр є по суті відповідно до фіг. 18, форма зразка може бути легка і точно ідентифікована як така, що має таку саму форму, як сіль гіпурової кислоти сполуки формули (I), описаної у даному документі. Так само, якщо раманівський спектр є по суті відповідно до фіг. 22, форма зразка може бути легко і точно ідентифікована як така, що має таку саму форму, як сіль фосфорної кислоти сполуки формули (I), описаної у даному документі.

Далі зрозуміло, що сполука або сіль сполуки формули (I) або (II) можуть існувати в інших таутомерних формах, ніж показано у формулі, і вони також включені в обсяг даного винаходу. Наприклад, не дивлячись на те, що сполуки формул (I) і (II) зображені як такі, що містять фрагмент піридин-2-ону, відповідний 2-гідроксипіридиновий таутомер також входить в обсяг даного винаходу.

Фахівцям у даній галузі техніки буде зрозуміло, що деякі захищені похідні сполук формули (I) або (II), які можуть бути одержані до або після остаточної стадії видалення захисної групи, можуть не мати фармакологічну активність як таку, але можуть у деяких випадках бути введені перорально або парентерально і після цього метаболізуватися в організмі з утворенням сполуки за винаходом, яка є фармакологічно активною. Тому такі похідні можуть бути описані як "проліки". Всі захищені похідні і проліки сполук за винаходом включені в обсяг винаходу.

Приклади відповідних проліків сполук за даним винаходом описані в роботі *Drugs of Today*, Volume 19, Number 9, 1983, стор.499-538 і в роботі *Topics in Chemistry*, Chapter 31, стор.306-316, а також в огляді "Design of Prodrugs" Н. Bundgaard, Elsevier, 1985, Chapter 1. Фахівцям у даній галузі техніки також буде зрозуміло, що деякі фрагменти, відомі фахівцям у даній галузі техніки як "про-фрагменти", наприклад, як описано Н. Bundgaard в "Design of Prodrugs", можуть бути поміщені на відповідні функціональні групи, коли такі функціональні групи є в сполуках за винаходом. Переважні "про-фрагменти" для сполук за винаходом включають: складноефірні, карбонатні складноефірні, напівєфірні, фосфатноефірні, нітроефірні, сульфатноефірні, сульфоксидні, амідні, карбаматні, азо-, фосфамідні, глікозидні, єфірні, ацетальні і кетальні похідні сполук формули (I) або (II).

Введення сполуки за винаходом як проліків може дозволити фахівцеві в даній галузі здійснити одну або декілька з наступних дій: (а) модифікувати початок дії сполуки *in vivo*; (b)



модифікувати тривалість дії сполуки *in vivo*; (c) модифікувати доставку або розподіл сполуки *in vivo*; (d) модифікувати розчинність сполуки *in vivo*; і (e) здолати або побороти побічний ефект або іншу проблему, пов'язану із сполукою.

Даний винахід також включає мічені ізотопами сполуки, які ідентичні тим, що вказані у формулі (I) або (II), але по факту один або більше атомів замінені атомами, що мають атомну масу або масове число, що відрізняються від атомної маси або масового числа, зазвичай зустрічаються в природі. Приклади ізоотопів, які можуть бути включені в сполуки за винаходом і їх фармацевтично прийнятні солі, включають ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, сірки, фтору, йоду і хлору, такі як  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{123}\text{I}$  і  $^{125}\text{I}$ .

Сполуки за даним винаходом і фармацевтично прийнятні солі вказаних сполук, які містять вищезгадані ізотопи та/або інші ізотопи інших атомів, входять в обсяг даного винаходу. Мічені ізотопами сполуки за даним винаходом, наприклад, ті, в які включені радіоактивні ізотопи, такі як  $^3\text{H}$  або  $^{14}\text{C}$ , можуть бути використані в аналізі тканинного розподілу лікарських сполук та/або субстратів. Тритовані, тобто, з  $^3\text{H}$ , а також з вуглецем-14, тобто з  $^{14}\text{C}$ , ізотопи є особливо переважними зважаючи на простоту їх одержання і виявлюваності. Ізотопи  $^{11}\text{C}$  і  $^{18}\text{F}$  особливо корисні при використанні в ПЕТ (позитронно-емісійній томографії), і ізотопи  $^{125}\text{I}$  особливо корисні при використанні в SPECT (однофотонній емісійній комп'ютерній томографії), які можуть використовуватися при візуалізації головного мозку. Крім того, заміщення важчими ізотопами, такими як дейтерій, тобто  $^2\text{H}$ , може давати певні терапевтичні переваги, що є результатом більшої метаболічної стабільності, наприклад, збільшення *in vivo* напіврозпаду або зниження вимог дозування і, отже, може бути переважним у деяких обставинах. Мічені ізотопами сполуки формули (I) відповідно до даного винаходу можуть бути одержані шляхом здійснення способів, описаних на схемах та/або в прикладах далі, шляхом заміни досяжного міченого ізотопами реагенту на неміченого ізотопами реагенту.

#### ВИЗНАЧЕННЯ

Терміни використовуються в межах їх прийнятих значень. Наступні визначення призначені для уточнення, а не для обмеження певних термінів.

"Фармацевтично прийнятний" відноситься до таких сполук, речовин, композицій і лікарських форм, які з медичної точки зору є придатними при використанні у контакті з тканинами людини і тварин, не викликаючи надмірну токсичність, подразнення або іншу проблему або ускладнення, і мають розумне співвідношення користь/ризик.

Як використовується в даному описі термін "фармацевтично прийнятні солі" відноситься до солей, які зберігають бажану біологічну активність цільової сполуки і мають мінімальні небажані токсикологічні ефекти. Ці фармацевтично прийнятні солі можуть бути одержані *in situ* в ході кінцевого виділення й очищення сполуки або окремою реакцією очищеної сполуки у формі вільної кислоти або вільної основи з придатною основою або кислотою, відповідно.

#### ФАРМАЦЕВТИЧНІ КОМПОЗИЦІЇ

Крім того, винахід відноситься до фармацевтичної композиції (також називаною фармацевтичним складом), що містить сполуку формули (I) або (II) або її фармацевтично прийнятну сіль й один або більше допоміжних речовин (також називані носії та/або розчинники в галузі фармацевтики). Допоміжні речовини є фармацевтично прийнятними в сенсі сумісності з іншими інгредієнтами складу і не є шкідливими для реципієнта (тобто для пацієнта).

Придатні фармацевтично прийнятні допоміжні речовини включають наступні типи допоміжних речовин: розчинники, наповнювачі, зв'язувальні агенти, розпушувачі, мастильні речовини, речовини, що сприяють ковзанню, гранулюючі агенти, покривні агенти, змочувальні агенти, розчинники, співрозчинники, суспендувальні агенти, емульгатори, підсолоджувачі, смакові добавки, ароматичні маскувальні агенти, барвники, протизлежувальні агенти, вологоутримуючі речовини, хелатуючі агенти, пластифікатори, агенти, що підвищують в'язкість, антиоксиданти, консерванти, стабілізатори, поверхнево-активні речовини і буферні агенти. Фахівцеві буде зрозуміло, що визначені фармацевтично прийнятні допоміжні речовини можуть виконувати більш за одну функцію і можуть мати альтернативні функції залежно від того, скільки допоміжної речовини знаходиться в складі та які інші інгредієнти наявні в складі.

Фахівці в даній галузі знають і мають навички для вибору придатних фармацевтично прийнятних допоміжних речовин у відповідних кількостях для застосування за даним винаходом. Крім того, існує цілий ряд ресурсів, які доступні фахівцям у даній галузі, де детально описані фармацевтично прийнятні допоміжні речовини, і вони можуть використовуватися при виборі придатних фармацевтично прийнятних допоміжних речовин. Приклади включають Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited) і The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press).

Фармацевтичні композиції за винаходом отримують, використовуючи методики і способи, відомі фахівцям у даній галузі. Деякі із способів, зазвичай використовуваних у даній галузі, описані в Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company).

Відповідно до іншого аспекту даний винахід відноситься до способу одержання фармацевтичної композиції, що включає змішування (або домішування) сполуки формули (I) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі з щонайменше однією допоміжною речовиною.

Фармацевтичні композиції можуть бути виготовлені у формі одиничної дози, що містить заздалегідь задану кількість активного інгредієнта на одиницю дози. Така одиниця може містити терапевтично ефективну дозу сполуки формули (I) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі або фракцію терапевтично ефективної дози, і при цьому множинні стандартні лікарські форми можуть бути введені в заданий момент часу з одержанням бажаної терапевтично ефективної дози. Переважні такі одиничні дозовані склади, які містять добову дозу або суб-дозу, як описано вище, або відповідну частину активного інгредієнта. Крім того, такі фармацевтичні композиції можуть бути одержані будь-яким із способів, добре відомих у галузі фармації.

Фармацевтичні композиції можуть бути пристосовані для введення будь-яким відповідним шляхом, наприклад, пероральним (включаючи трансбуккальний або під'язиковий), ректальним, назальним, місцевим (включаючи трансбуккальний, сублінгвальний або трансдермальний), вагінальним або парентеральним (включаючи підшкірний, внутрішньом'язовий, внутрішньовенний або внутрішньошкірний) шляхом. Такі композиції можуть бути одержані будь-яким способом, відомим у галузі фармації, наприклад, шляхом приведення в контакт активного інгредієнта з допоміжною(ими) речовиною(ами).

Якщо фармацевтичні композиції призначені для перорального введення, то вони можуть бути одержані у вигляді дискретних одиниць, таких як таблетки або капсули, порошки або гранули, розчини або суспензії у водних або неводних рідинах, харчові піни або креми, емульсії масло-у-воді, рідкі емульсії вода-у-маслі. Сполука або її сіль за даним винаходом або фармацевтична композиція за даним винаходом також можуть бути введені в цукерки, вафлі та/або в склади пластинок на язик для введення у вигляді "швидко розчинного" лікарського засобу.

Наприклад, для перорального введення у вигляді таблетки або капсули активний лікарський компонент може бути об'єднаний з пероральним нетоксичним фармацевтично прийнятним інертним носієм, таким як етанол, гліцерин, вода і тому подібне. Порошки або гранули одержують шляхом подрібнення сполуки до відповідного невеликого розміру і змішування з аналогічним подрібненим фармацевтичним носієм, таким як харчовий карбогідрат, як, наприклад, крохмаль або маніт. Також можуть бути наявними ароматизатор, консервант, диспергуючий агент і барвники.

Капсули отримують шляхом приготування порошкової суміші, як описано вище, і заповнення сформованих желатинових або нежелатинових оболонок. У порошкову суміш перед операцією заповнення можуть бути додані речовини, що сприяють ковзанню, і змащувальні речовини, такі як колоїдний діоксид кремнію, тальк, стеарат магнію, стеарат кальцію, твердий поліетиленгліколь. Для поліпшення застосовності лікарського засобу при заковтуванні капсули також можуть бути додані дезинтегруючий або солюбілізуєчий агент, як-от агар-агар, карбонат кальцію або карбонат натрію.

Крім того, за бажанням або у разі потреби, в суміш також можуть бути введені придатні зв'язуючі агенти, змащувальні речовини, дезинтегруючі агенти і барвники. Придатні зв'язуючі речовини включають крохмаль, желатин, природні цукри, такі як глюкоза або бета-лактоза, цукристі речовини з кукурудзи, природні й синтетичні камеді, такі як аравійська камедь, трагакант, альгінат натрію, карбоксиметилцелюлоза, поліетиленгліколь, віск і тому подібне. Змащувальні речовини, використовувані в таких лікарських формах, включають олеат натрію, стеарат натрію, стеарат магнію, бензоат натрію, ацетат натрію, хлорид натрію і тому подібне. Дезинтегруючі агенти включають, але ними не обмежуються, крохмаль, метилцелюлозу, агар, бентоніт, ксантанову камедь і тому подібне.

Таблетки фасують, наприклад, шляхом приготування порошкової суміші, гранулювання або грудкування, додаючи змащувальну речовину і дезинтегруючу речовину і пресуючи в таблетки. Порошкову суміш готують шляхом змішування відповідним чином подрібненої сполуки з розчинником або основою, як описано вище, і, необов'язково, із зв'язуючою речовиною, як-от карбоксиметилцелюлоза й альгінат, желатин або полівінілпіролідон, з уповільнюючим розчином, таким як парафін, прискорювачем всмоктування, таким як сіль четвертинного амонію, та/або абсорбуючим агентом, таким як бентоніт, каолін або дикальцій фосфат. Порошкову суміш можна гранулювати шляхом змочування зв'язуючою речовиною, як-от сироп,

крохмальний клейстер, слиз акації або розчин целюлозних або полімерних речовин, і продавлювання через сито. Як альтернатива грануляції порошкову суміш можна пропускати через таблеткову машину, одержуючи неповністю сформовані крупинки, розламані в гранули. Гранули можуть бути змащені для запобігання прилипанню до формувальної таблетки голівці шляхом додавання стеаринової кислоти, стеарату, тальку або мінерального масла. Змащену суміш потім пресують у таблетки. Сполука або її сіль за даним винаходом також можуть бути об'єднані із сипким інертним носієм і спресовані в таблетки безпосередньо, не проходячи через стадії грануляції або грудкування. Може бути передбачене світле непрозоре захисне покриття, що складається з герметизуючого покриття з шелаку, покриття з цукру або полімерної речовини і глянсового покриття з воску. До цих покриттів можуть бути додані забарвлювальні речовини для того, щоб розрізняти різні дозування.

Пероральні рідини, такі як розчини, сиропи й еліксири, можуть бути одержані в дозованій формі так, щоб задана кількість містила задану кількість активного інгредієнта. Сиропи можуть бути одержані шляхом розчинення сполуки або її солі за винаходом у відповідному ароматизованому водному розчині, тоді як еліксири готують, використовуючи нетоксичний спиртовий носій. Суспензії можуть бути приготовані шляхом диспергування сполуки або солі за винаходом у нетоксичному наповнювачі. Також можуть бути додані солюбілізатори й емульгатори, такі як етоксировані ізостеарилові спирти і поліоксіетиленові ефіри сорбіту, консерванти, смакові добавки, такі як масло перцевої м'яти, натуральні підсолоджувачі, сахарин або інші штучні підсолоджувачі і тому подібне.

Там, де це доцільно, стандартні лікарські препарати для перорального введення можуть бути введені в мікрокапсули. Склад також може бути одержаний для продовження або підтримки вивільнення, наприклад, шляхом нанесення покриття або занурення зернистої речовини в полімери, віск або тому подібне.

У даному винаході таблетки й капсули є переважними для доставки фармацевтичної композиції.

У деяких варіантах здійснення даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, що містить гідрохлорид N-(2-(диметиламіно)етил)-3-(2-(4-(4-етоксі-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)-2-фторфеніл)ацетамідо)-5-(трифторметил)бензаміду. В іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, що містить гідрохлорид N-(2-(диметиламіно)етил)-3-(2-(4-(4-етоксі-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)-2-фторфеніл)ацетамідо)-5-(трифторметил)бензаміду, де щонайменше 10 % за масою гідрохлориду N-(2-(диметиламіно)етил)-3-(2-(4-(4-етоксі-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)-2-фторфеніл)ацетамідо)-5-(трифторметил)бензаміду наявні у вигляді гідрату 1 солі хлористоводневої кислоти сполуки формули (I), описаної у даному документі. В іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, що містить гідрохлорид N-(2-(диметиламіно)етил)-3-(2-(4-(4-етоксі-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)-2-фторфеніл)ацетамідо)-5-(трифторметил)бензаміду, де щонайменше 20 % за масою, або щонайменше 30 % за масою, або щонайменше 40 % за масою, або щонайменше 50 % за масою, або щонайменше 60 % за масою, або щонайменше 70 % за масою, або щонайменше 80 % за масою, або щонайменше 90 % за масою гідрохлориду N-(2-(диметиламіно)етил)-3-(2-(4-(4-етоксі-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)-2-фторфеніл)ацетамідо)-5-(трифторметил)бензаміду наявні у вигляді гідрату 1 солі хлористоводневої кислоти сполуки формули (I), описаної у даному документі. В іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, що містить гідрохлорид N-(2-(диметиламіно)етил)-3-(2-(4-(4-етоксі-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)-2-фторфеніл)ацетамідо)-5-(трифторметил)бензаміду, де щонайменше 95 % за масою, або щонайменше 96 % за масою, або щонайменше 97 % за масою, або щонайменше 98 % за масою, або щонайменше 99 % за масою, або щонайменше 99,5 % за масою, або щонайменше 99,8 % за масою, або щонайменше 99,9 % за масою гідрохлориду N-(2-(диметиламіно)етил)-3-(2-(4-(4-етоксі-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)-2-фторфеніл)ацетамідо)-5-(трифторметил)бензаміду наявні у вигляді гідрату 1 солі хлористоводневої кислоти сполуки формули (I), описаної у даному документі.

У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, що містить гідрохлорид N-(2-(диметиламіно)етил)-3-(2-(4-(4-етоксі-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)-2-фторфеніл)ацетамідо)-5-(трифторметил)бензаміду, де щонайменше 10 % за масою гідрохлориду N-(2-(диметиламіно)етил)-3-(2-(4-(4-етоксі-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)-2-фторфеніл)ацетамідо)-5-(трифторметил)бензаміду наявні у вигляді гідрату 2 солі хлористоводневої кислоти сполуки формули (I), описаної у даному документі. В іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, що містить гідрохлорид N-(2-(диметиламіно)етил)-3-(2-(4-(4-етоксі-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)-2-









не більше ніж 3 % за масою, або не більше ніж 2 % за масою, або не більше ніж 1 % за масою, або не більше ніж 0,5 % за масою, або не більше ніж 0,2 % за масою, або не більше ніж 0,1 % за масою гіпурату N-(2-(диметиламіно)етил)-3-(2-(4-(4-етоксі-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)-2-фторфеніл)ацетамідо)-5-(трифторметил)бензаміду представлено в іншій формі, ніж сіль гіпурової кислоти сполуки формули (I), описаної у даному документі.

У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, що містить фосфат N-(2-(диметиламіно)етил)-3-(2-(4-(4-етоксі-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)-2-фторфеніл)ацетамідо)-5-(трифторметил)бензаміду, де не більше ніж 90 % за масою фосфату N-(2-(диметиламіно)етил)-3-(2-(4-(4-етоксі-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)-2-

фторфеніл)ацетамідо)-5-(трифторметил)бензаміду представлено в іншій формі, ніж сіль фосфорної кислоти сполуки формули (I), описаної у даному документі. В іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, що містить фосфат N-(2-(диметиламіно)етил)-3-(2-(4-(4-етоксі-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)-2-фторфеніл)ацетамідо)-5-(трифторметил)бензаміду, де не більше ніж 80 % за масою, або не більше ніж 70 % за масою, або не більше ніж 60 % за масою, або не більше ніж 50 % за масою, або не більше ніж 40 % за масою, або не більше ніж 30 % за масою, або не більше ніж 20 % за масою, або не більше ніж 10 % за масою фосфату N-(2-(диметиламіно)етил)-3-(2-(4-(4-етоксі-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)-2-фторфеніл)ацетамідо)-5-(трифторметил)бензаміду представлено в іншій формі, ніж сіль фосфорної кислоти сполуки формули (I), описаної у даному документі. В іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, що містить фосфат N-(2-(диметиламіно)етил)-3-(2-(4-(4-етоксі-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)-2-фторфеніл)ацетамідо)-5-

(трифторметил)бензаміду, де не більше ніж 5 % за масою, або не більше ніж 4 % за масою, або не більше ніж 3 % за масою, або не більше ніж 2 % за масою, або не більше ніж 1 % за масою, або не більше ніж 0,5 % за масою, або не більше ніж 0,2 % за масою, або не більше ніж 0,1 % за масою фосфату N-(2-(диметиламіно)етил)-3-(2-(4-(4-етоксі-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)-2-фторфеніл)ацетамідо)-5-(трифторметил)бензаміду представлено в іншій формі, ніж сіль фосфорної кислоти сполуки формули (I), описаної у даному документі.

Як використовується в даному описі термін "лікування" відноситься до полегшення конкретного стану, до усунення або зменшення одного або більше симптомів стану, уповільнення або усунення прогресування стану і до запобігання або затримки повторення стану у пацієнта або індивідуума, що раніше страждав на нього, або в якого він був діагностований.

Даний винахід відноситься до способу лікування ссавця, особливо людини, що страждає на синдром подразненого кишечника (IBS), у тому числі з домінуванням діареї, з домінуванням запорів або із змінним характером випорожнення, функціональним метеоризмом, функціональним запором, функціональною діареєю, невстановленим функціональним розладом кишечника, функціональним больовим синдромом живота, хронічним ідіопатичним запором, функціональними розладами стравоходу, функціональними гастродуоденальними розладами, функціональним аноректальним боєм, запальним захворюванням кишечника, проліферативними захворюваннями, такими як недрібноклітинний рак легені, гепатоцелюлярна карцинома, колоректальний рак, медулярний рак щитовидної залози, фолікулярний рак щитовидної залози, анапластичний рак щитовидної залози, папілярний рак щитовидної залози, пухлини головного мозку, рак черевної порожнини, солідні пухлини, інший тип раку легені, рак голови і шиї, гліоми, нейробластоми, синдром фон Гіппеля-Ліндау і пухлини нирок, рак молочної залози, рак фаллопієвих труб, рак яєчників, перехідно-клітинний рак, рак передміхурової залози, рак стравоходу і шлунково-стравохідного зв'язку, білярний рак і аденокарцинома. Таке лікування включає стадію введення терапевтично ефективною кількості сполуки формули (I) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі вказаному ссавцеві, зокрема, людині. Лікування також може включати стадію введення терапевтично ефективною кількості фармацевтичної композиції, що містить сполуки формули (I) або (II) або їх фармацевтично прийнятні солі, вказаному ссавцеві, зокрема, людині.

Як використовується в даному описі термін "ефективна кількість" означає кількість лікарського засобу або фармацевтичного засобу, яка викликати біологічну або медичну відповідь тканини, системи, тварини або людини, чого добивається, наприклад, дослідник або клініцист.

Термін "терапевтично ефективна кількість" означає будь-яку кількість, яка в порівнянні з відповідним індивідом, який не отримував такої кількості, приводить до поліпшення лікування, вилікування, профілактики або полегшення захворювання, розладу або побічного ефекту, або до зменшення швидкості прогресування захворювання або розладу. В обсяг терміну також включена кількість, ефективна для підвищення нормальної фізіологічної функції. Для



застосування в терапії терапевтично ефективні кількості сполуки формули (I) або (II), а також їх солей, можна вводити у вигляді сирової хімічної речовини. Крім того, активний інгредієнт може бути представлений у вигляді фармацевтичної композиції. Не дивлячись на те, що для застосування в терапії можливо вводити терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I) або (II) або її фармацевтично прийнятної солі у вигляді сирової хімічної речовини, як правило, вона представлена як активний інгредієнт фармацевтичної композиції або складу.

Точна терапевтично ефективна кількість сполуки або її солі за винаходом залежатиме від ряду чинників, у тому числі, але ними не обмежуючись, віку і ваги індивіда (пацієнта), відносно якого проводиться лікування, конкретного розладу, що потребує лікування, і його важкості, характеру фармацевтичного складу/композиції і шляху введення, і, зрештою, буде вибрано за розсудом лікаря або ветеринара. Як правило, для лікування, сполуку формули (I) або (II) або її фармацевтично прийнятну сіль вводять у діапазоні від приблизно 0,1 до 100 мг/кг маси тіла реципієнта (пацієнта, ссавця) на добу і, ще частіше, в діапазоні від 0,1 до 10 мг/кг маси тіла на добу. Прийнятні добові дози можуть складати від приблизно 0,1 до приблизно 1000 мг/добу і, переважно, від приблизно 1 до приблизно 100 мг/добу. Ця кількість може вводиться у вигляді разової дози на добу або певним числом (наприклад, два, три, чотири, п'ять або більш) суб-доз на добу, так, щоб загальна добова доза була такою самою. Ефективна кількість солі вказаної сполуки може бути визначена як частка ефективної кількості сполуки формули (I) або (II) *per se*. Аналогічні дози мають бути прийнятними для лікування інших станів, вказаних у документі для лікування. У загальному випадку визначення відповідної дози може бути легко здійснене фахівцем у галузі медицини або фармації.

Сполуки за даним винаходом можуть бути використані самостійно або в комбінації з одним або декількома іншими терапевтичними засобами. Відповідно, даний винахід відноситься до комбінації, що містить сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль й один або більше інших терапевтичних засобів. Такі комбінації можуть бути представлені самостійно (де кожен активний компонент знаходиться в окремій композиції), або активні речовини представлені в комбінованій композиції.

Сполуки за даним винаходом можуть бути об'єднані або спільно введені з іншими терапевтичними засобами, зокрема, засобами, які можуть підсилювати активність або фармакокінетичний час сполук. Комбінована терапія за винаходом включає введення щонайменше однієї сполуки за винаходом і застосування щонайменше одного іншого способу лікування. В одному з варіантів здійснення комбінована терапія за винаходом включає введення щонайменше однієї сполуки за даним винаходом і хірургічне втручання. В одному з варіантів здійснення комбінована терапія за винаходом включає введення щонайменше однієї сполуки за даним винаходом і променевою терапією. В одному з варіантів здійснення комбінована терапія за винаходом включає введення щонайменше однієї сполуки за винаходом і щонайменше одного іншого хіміотерапевтичного засобу. В одному конкретному варіанті здійснення винахід включає введення щонайменше однієї сполуки за винаходом і щонайменше одного протипухлинного засобу. У ще одному варіанті здійснення винахід включає терапевтичний режим, де інгібітори RET за даним винаходом не є самі по собі активними або в значній мірі активними засобами, але у поєднанні з іншими терапевтичними засобами, які можуть або не можуть бути активними як окрема терапія, така комбінація забезпечує ефективний терапевтичний результат.

Під терміном "спільне введення" і похідними цього терміну, як використовується в даному описі, розуміють будь-яке одночасне введення або будь-яке окреме послідовне введення сполуки, що інгібує RET, як описано в даному описі, і додаткового активного інгредієнта або інгредієнтів, зокрема, інгредієнтів, які відомі для застосування при лікуванні злоякісного новоутворення, включаючи хіміотерапію і променевою терапією. Термін "додатковий активний інгредієнт або інгредієнти", як використовується в даному описі, включає будь-яку сполуку або терапевтичний засіб, відомий як такий, що демонструє корисні властивості при введенні пацієнтові, що потребує лікування злоякісного новоутворення. Переважно, якщо введення не є одночасним, то час введення сполук знаходиться близько один від одного. Крім того, це не має значення введення сполуки в одній лікарській формі, наприклад, одну сполуку можна вводити місцево, а іншу сполуку можна вводити перорально.

Як правило, будь-який протипухлинний засіб, який має активність відносно сприйнятливої пухлини, відносно якої проводиться лікування, може спільно вводиться при лікуванні вказаних у даному винаході видів злоякісного новоутворення. Приклади таких засобів можуть бути знайдені в роботі Cancer Principles and Practice of Oncology by V.T. Devita and S. Hellman

(редактори), 6е видання (лютий 15, 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Фахівець звичайної кваліфікації у даній галузі зможе визначити, які комбінації засобів були б корисні залежно від конкретних характеристик лікарських засобів і злякисного новоутворення. Характерні протипухлинні засоби, використовувані в даному винаході, включають, але ними не обмежуються, антимікротрубочкові засоби, такі як дитерпеноїди і алкалоїди барвінку; координаційні комплекси платини; алкілюючі агенти, такі як азотистий іприт, оксазафосфорини, алкілсульфонати, нітрососечовини і триазени; антибіотики, такі як антрацикліни, актиноміцини і блеоміцини; інгібітори топоізомерази II, такі як епіподофілотоксини; антиметаболіти, такі як пуринові і піримідинові аналоги й антифолатні сполук; інгібітори топоізомерази I, такі як камптотецини; гормони і гормональні аналоги; інгібітори ДНК-метилтрансферази, такі як азацитидин і децитабін; інгібітори сигнальної трансдукції сигнальних шляхів; інгібітори ангиогенезу нерцепторних тирозинкіназ; імунотерапевтичні засоби; проапоптотичні засоби; і інгібітори передачі сигналу в клітинному циклі.

Як правило, будь-який хіміотерапевтичний засіб, який має активність проти сприйнятливої новоутворення, відносно якого проводиться лікування, можна використовувати в комбінації із сполуками за винаходом, за умови, що конкретний засіб є клінічно сумісним з терапією, при якій використовується сполука за винаходом. Характерні протипухлинні засоби, використовувані в даному винаході, включають, але ними не обмежуються: алкілюючі агенти, антиметаболіти, протипухлинні антибіотики, антимітотичні засоби, аналоги нуклеозидів, інгібітори топоізомерази I і II, гормони і гормональні аналоги; ретиноїди, інгібітори гістондеацетилази; інгібітори сигнальної трансдукції сигнальних шляхів, включаючи інгібітори зростання клітин або функції чинників зростання, інгібітори ангиогенезу і інгібітори серин/треонін або інших кіназ; інгібітори цикліназалежної кінази; антисмислові терапевтичні засоби й імунотерапевтичні засоби, включаючи моноклональні антитіла, вакцини й інші біологічні засоби.

Аналоги нуклеозидів являють собою сполуки, які перетворюються на дезоксинуклеотидтрифосфати і включаються в реплікацію ДНК замість цитозину. ДНК-метилтрансферази ковалентно зв'язуються з модифікованими основами, що приводить до одержання неактивного ферменту і зниженого метилування ДНК. Приклади аналогів нуклеозидів включають азацитидин і децитабін, які використовуються для лікування мієлодиспластического розладу. Інгібітори гістондеацетилази (HDAC) включають вориностат для лікування шкірної Т-клітинної лімфоми. HDAC модифікують хроматин через деацетилювання гістонів. Крім того, у них є безліч субстратів, включаючи багаточисельні чинники транскрипції і сигнальні молекули. Інші інгібітори HDAC знаходяться в стадії розробки.

Інгібітори сигнальної трансдукції сигнальних шляхів являють собою інгібітори, які блокують або інгібують хімічний процес, який викликає внутрішньоклітинну зміну. Як використовується в даному описі, цією зміною є клітинна проліферація або диференціювання або виживання клітин. Інгібітори сигнальної трансдукції сигнальних шляхів, використовувані в даному винаході, включають, але ними не обмежуються, інгібітори рецепторів тирозинкіназ, нерцепторних тирозинкіназ, блокатори домену SH2/SH3, серин/треонінкіназ, фосфатидилінозитол-3-OH-кіназ, міоінозитола в сигнальних шляхах і онкогенів Ras. Інгібітори сигнальної трансдукції сигнальних шляхів можуть використовуватися в комбінації із сполуками за винаходом в композиціях і способах, описаних у даному документі.

Інгібітори ангиогенезу рецепторних кіназ також можуть використовуватися в даному винаході. Інгібітори ангиогенезу, що відносяться до VEGFR і TIE-2, описані вище для інгібіторів сигнальної трансдукції сигнальних шляхів (і ті, і ті є рецепторними тирозинкіназами). Інші інгібітори можуть бути використані в комбінації із сполуками за даним винаходом. Наприклад, анти-VEGF антитіла, які не розпізнають VEGFR (рецепторна тирозинкіназа), але зв'язуються з лігандом; низькомолекулярні інгібітори інтегрину (альфа<sub>v</sub> бета<sub>3</sub>), які інгібують ангиогенез; ендостатин і ангиостатин (не-RTK) також можуть бути ефективні в комбінації із сполуками за даним винаходом. Одним з прикладів антитіла проти VEGFR є бевацизумаб (АВАСТАТИН®).

Деякі інгібітори рецепторів чинника зростання знаходяться у стадії розробки і включають антагоністи лігандів, антитіла, інгібітори тирозинкіназ, антисмислові олігонуклеотиди й аптамери. Будь-який з цих інгібіторів рецепторів чинника зростання може використовуватися в комбінації із сполуками за винаходом у будь-якій композиції і способі/застосуванні, описаному в даному документі. Трастузумаб (Герцептин®) є прикладом анти-ErbB2 антитіла, інгібітору функції чинника зростання. Одним з прикладів анти-erbB1 антитіла, інгібітору функції чинника зростання, є цетуксимаб (Ербітукс™, C225). Бевацизумаб (Авастин®) є прикладом моноклонального антитіла, направлено проти VEGFR. Приклади низькомолекулярних інгібіторів рецепторів епідермального чинника зростання включають, але ними не обмежуються, лапатинібом (Тикерб®) і ерлотиніб (Тарцева®). Іматинібу мезилат (ГЛІВЕК®) є одним з прикладів

інгібіторів PDGFR. Приклади інгібіторів VEGFR включають пазопаніб (Вотрієнт®), ZD6474, AZD2171, PTK787, сунітиніб і сорафеніб.

Антимікротрубочкові або антимітотичні засоби є фазово-специфічними засобами, активними відносно мікротрубочок пухлинних клітин під час М або фази мітозу клітинного циклу. Приклади антимікротрубочкових засобів включають, але ними не обмежуються, дитерпеноїди й алкалоїди барвінку.

Дитерпеноїди, які отримані з природних джерел, є фазо-специфічними протираковими засобами, які діють на фази G<sub>2</sub>/М клітинного циклу. Вважається, що дитерпеноїди стабілізують β-табулінові субодиниці мікротрубочок, зв'язуючись з цим білком. Розбирання білка потім виявляється інгібуванням, мітоз зупинений і клітина потім вмирає. Приклади дитерпеноїдів включають, але ними не обмежуються, паклітаксел і його аналог доцетаксел.

Паклітаксел 5β,20-епокси-1,2α,4,7β,10β,13α-гексагідрокситакс-11-ен-9-он-4,10-діацетат-2-бензоат-13-ефір з (2R, 3S)-N-бензоїл-3-фенілізосерином; є природним дитерпеновим продуктом, виділеним з тису тихоокеанського *Taxus brevifolia* і є комерційно доступним у вигляді ін'єкційного розчину ТАКСОЛ®. Він є членом таксанового сімейства терпенів. Він був вперше виділений в 1971 Wani et al. J. Am. Chem. Soc., 93:2325 (1971), які охарактеризували його структуру хімічними методами і методом рентгенівської кристалографії. Один з механізмів його активності має відношення до здатності паклітакселу зв'язувати тубулін, інгібуючи таким чином зростання клітин злоякісної пухлини. Schiff et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77:1561-1565 (1980); Schiff et al., Nature, 277:665-667 (1979); Kumar, J. Biol. Chem, 256: 10435-10441 (1981). Огляд синтезу і протипухлинної активності деяких похідних паклітакселу див.: D. G. I. Kingston et al., Studies in Organic Chemistry vol. 26, entitled "New trends in Natural Products Chemistry 198", Attaur-Rahman, P.W. Le Quesne, Eds. (Elsevier, Amsterdam, 1986), стор.219-235.

Паклітаксел прийнятий до клінічного застосування в Сполучених Штатах для лікування рефракторного раку яєчника (Markman et al., Yale Journal of Biology and Medicine, 583, 1991; McGuire et al., Ann. Intern. Med., 273, 1989). Int. Med., 111:273,1989) і для лікування раку молочної залози (Holmes et al., J. Nat. Cancer Inst., 83:1797,1991.). Він є потенційним кандидатом для лікування новоутворень шкіри (Einzig et al., Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 20:46) і карциноми шиї і голови (Forastire et. al., Sem. Oncol., 20:56, 1990). Ця сполука також має можливий потенціал для лікування полікістозу нирок (Woo et al., Nature, 368:750, 1994), раку легенів і малярії. Лікування хворих паклітакселом приводило до придушення кісткового мозку (множинні клітинні лінії, Ignoff, R.J. et. al, Cancer Chemotherapy Pocket Guide, 1998), пов'язаного з тривалістю введення дози вище за порогову концентрацію (50 nM) (Kearns, C.M. et. al., Seminars in Oncology, 3(6) стор.16-23, 1995).

Докситацел (2R, 3S)-N-карбокси-3-фенілізосерин-N-трет-бутиловий ефір, 13-ефір з 5β-20-епокси-1,2α,4,7β,10β,13α-гексагідрокситакс-11-ен-9-он 4-ацетат 2-бензоатом, тригідратом; є комерційно доступним у вигляді ін'єкційного розчину ТАКСОТЕР®. Доцетаксел показаний для лікування раку молочної залози. Доцетаксел являє собою напівсинтетичну похідну паклітакселу q.v., отриману з використання природного попередника, 10-деацетил-баккату III, екстрагованого з голок дерева європейського тису. Токсичністю, що обмежує дозу, є нейтропенія.

Алкалоїди барвінку являють собою фазо-специфічні протипухлинні засоби, отримані з рослини барвінку. Алкалоїди барвінку діють на стадії М (мітоз) клітинного циклу, специфічно зв'язуючись з тубуліном. Отже, зв'язана молекула тубуліну не може полімеризуватися до мікротрубочок. Мітоз, як вважають, блокується на метафазі, після чого клітина гине. Приклади алкалоїдів барвінку включають, але ними не обмежуються, вінбластин, вінкрисдин і вінорелбін.

Вінбластин, вінкалейкобластин сульфат, комерційно доступний як ВЕЛБАН® у вигляді ін'єкційного розчину. Не дивлячись на те, що він може бути призначений як терапія другої лінії при різних солідних пухлинах, у першу чергу його призначають для лікування раку яєчка і різних лімфом, включаючи хворобу Ходжкіна; і лімфоцитарної і гістіоцитарної лімфом. Мієлосупресія є побічним ефектом вінбластину, що обмежує дозу.

Вінкрисдин, вінкалейкобластин, 22-оксо-, сульфат, комерційно доступний як ОНКОВІН® у вигляді ін'єкційного розчину. Вінкрисдин призначають для лікування гострих лейкозів і також його використовують у схемах лікування злоякісних ходжкінських і неходжкінських лімфом. Облісіння й неврологічні ефекти є найбільш поширеними побічними ефектами вінкрисдину, у меншій мірі зустрічаються мієлосупресія й ефекти на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту.

Вінорельбін, 3',4'-дидегідро-4'-дезоксид-С'-норвінкалейкобластин [R-(R\*,R\*)-2,3-дигідроксибутандіоат (1:2) (сіпь)], комерційно доступний у вигляді ін'єкційного розчину вінорельбіну тартрату (НАВЕЛБІН®), є напівсинтетичним алкалоїдом барвінку. Вінорельбін

призначають як єдиний засіб або в комбінації з іншими хіміотерапевтичними засобами, такими як цисплатин, для лікування різних солідних пухлин, зокрема, недрібноклітинного раку легені, раку молочної залози і гормон-рефрактерного раку передміхурової залози. Мієлосупресія є найбільш частим побічним ефектом вінорельбіну.

5 Координаційні комплекси платини є нефазо-специфічними протираковими засобами, які взаємодіють з ДНК. Платинові комплекси входять у пухлинні клітини, піддаються гідратації і утворюють інтра- і інтраланцюжкові зшивання з ДНК, викликаючи несприятливі біологічні ефекти відносно пухлини. Приклади координаційних комплексів платини включають, але ними не обмежуються, цисплатин і карбоплатин.

10 Цисплатин, цис-діаміндихлорплатин, комерційно доступний як ПЛАТИНОЛ® у вигляді ін'єкційного розчину. Цисплатин у першу чергу призначають при лікуванні метастатичного раку яєчок і раку яєчників і на пізніх стадіях раку сечового міхура. Основними побічними ефектами цисплатину, що обмежують дозу, є нефротоксичність, яка може контролюватися гідратацією і діурезом, і ототоксичність.

15 Карбоплатин, платина, діамін-[1,1-циклобутан-дикарбоксилат (2-)-О, О'], комерційно доступний як ПАРАПЛАТИН® у вигляді ін'єкційного розчину. Карбоплатин в основному призначають при терапії першої і другої лінії на пізніх стадіях раку яєчників. Супресія кісткового мозку є обмежувальним дозу ефектом карбоплатину.

20 Алкілюючі засоби є нефазо-специфічними протираковими засобами і сильними електрофілами. Як правило, алкілюючі засоби утворюють ковалентні зв'язки шляхом алкілювання з ДНК через нуклеофільні групи ДНК молекули, такі як фосфатна група, аміногрупа, сульфгідрильна, гідроксильна, карбоксильна й імідазольна групи. Таке алкілювання порушує функцію нуклеїнової кислоти, що приводить до загибелі клітин. Приклади алкілюючих засобів включають, але ними не обмежуються, азотисті іприти, такі як циклофосфамід, мелфалан і

25 хлорамбуцил; алкілсульфонати, такі як бусульфан; нітрозосечовини, такі як кармустин; і триазени, такі як дакарбазин. Циклофосфамід, 2-[біс(2-хлоретил)аміно]тетрагідро-2Н-1,3,2-оксазафосфорин 2-оксид моногідрат, комерційно доступний у вигляді ін'єкційного розчину або таблеток ЦИТОКСАН®. Циклофосфамід призначають у вигляді єдиного засобу або в комбінації з іншими

30 хіміотерапевтичними засобами для лікування злоякісних лімфом, множинної мієломи і лейкозу. Алопеція, нудота, блювота і лейкопенія є найбільш поширеними побічними обмежувальними дозу ефектами циклофосфаміду. Мелфалан, 4-[біс(2-хлоретил)аміно]-L-фенілаланін, комерційно доступний у вигляді ін'єкційного розчину або таблеток АЛКЕРАН®. Мелфалан призначають для паліативного

35 лікування множинної мієломи і нерезектабельного епітеліального раку яєчника. Придушення кісткового мозку є найбільш поширеним обмежувальним дозу побічним ефектом мелфалану. Хлорамбуцил, 4-[біс(2-хлоретил)аміно]бензолмасляна кислота, комерційно доступний як таблетки ЛЕЙКЕРАН®. Хлорамбуцил призначають для паліативного лікування хронічного

40 лімфолейкозу і злоякісних лімфом, таких як лімфосаркома, гігантофолікулярна лімфома і хвороба Ходжкіна. Придушення кісткового мозку є найбільш поширеним обмежувальним дозу побічним ефектом хлорамбуцилу. Бусульфан, 1,4-бутандіол диметансульфонат, комерційно доступний як таблетки МІЛЕРАН®. Бусульфан призначають для паліативного лікування хронічного мієлолейкозу. Придушення

45 кісткового мозку є найбільш поширеним обмежувальним дозу побічним ефектом бусульфану. Кармустин, 1,3-[біс(2-хлоретил)-1-нітрозосечовина, комерційно доступний у вигляді окремих флаконів ліофілізованого матеріалу, ВіСНУ®. Кармустин призначають для паліативного лікування як засіб монотерапії або в комбінації з іншими засобами при пухлинах головного

50 мозку, множинній мієломі, хворобі Ходжкіна і при неходжкінській лімфомі. Відстрочена мієлосупресія є найбільш поширеним обмежувальним дозу побічним ефектом кармустину. Дакарбазин, 5-(3,3-диметил-1-триазено)імідазол-4-карбоксамід, комерційно доступний у вигляді окремих флаконів речовини, DTIC-Dome®. Дакарбазин призначають для лікування

55 метастатичної злоякісної меланоми і в комбінації з іншими засобами при терапії другої лінії хвороби Ходжкіна. Нудота, блювота й анорексія є найбільш поширеними обмежувальними дозу побічними ефектами дакарбазину. Антибіотики антинеопластики є не фазо-специфічними засобами, які зв'язуються або впливають на ДНК. Як правило, такі дії приводять до стабільних комплексів ДНК або розривів ланцюга, що порушує звичайну функцію нуклеїнових кислот і приводить до загибелі клітин. Приклади антибіотичних антинеопластичних засобів включають, але ними не обмежуються, актиноміцини, такі як дактиноміцин, антроцикліни, такі як даунорубіцин і доксорубіцин; і

60 блеоміцини.

Дактиноміцин, також відомий як Актиноміцин D, комерційно доступний в ін'єкційній формі як КОСМЕГЕН®. Дактиноміцин показаний для лікування пухлини Вільма і рабдоміосаркоми. Нудота, блювота й анорексія є найбільш поширеними обмежувачами дозу побічними ефектами дактиноміцину.

Даунорубіцин (8S-цис-)-8-ацетил-10-[(3-аміно-2,3,6-тридезоксид-L-ліксогексопіранозил)окси]-7,8,9,10-тетрагідро-6,8,11-тригідрокси-1-метокси-5,12 нафтацендіон гідрохлорид, комерційно доступний у вигляді ліпосомальної ін'єкційної форми, як ДАУНОКСОМ®, або у вигляді ін'єкційної форми як ЦЕРУБІДИН®. Даунорубіцин показаний для індукції ремісії при лікуванні гострого нелімфоцитарного лейкозу і на останніх стадіях саркоми Капоші, пов'язаної з ВІЛ. Мієлосупресія є найбільш частим побічним ефектом даунорубіцину.

Доксорубіцин (8S, 10S)-10-[(α3-аміно-2,3,6-тридезоксид-L-ліксогексопіранозил)окси]-8-гліколіол, 7,8,9,10-тетрагідро-6,8,11-тригідрокси-1-метокси-5,12-нафтацендіон гідрохлорид, комерційно доступний у вигляді ін'єкційної форми РУБЕКС® або АДРІАМІЦИН RDF®. Доксорубіцин в основному показаний для лікування гострого лімфобластного лейкозу і гострого мієлобластного лейкозу, але також є ефективним компонентом при лікуванні деяких твердих пухлин і лімфом. Мієлосупресія є найбільш частим побічним ефектом доксорубіцину.

Блеоміцин, суміш цитотоксичних глікопептидних антибіотиків, виділених з штаму *Streptomyces verticillus*, комерційно доступний як БЛЕНОКСАН®. Блеоміцин показаний як паліативне лікування, як єдиний засіб або в комбінації з іншими засобами, при плоскоклітинній карциномі, лімфомі і карциномі сім'яників. Легенева і шкіряна токсичності є найбільш поширеними обмежувальними дозу побічними ефектами блеоміцину.

Інгібітори топоізомерази II включають, але ними не обмежуються, епіподофілотоксини.

Епіподофілотоксини є фазо-специфічними антинеопластичними засобами, отриманими з рослини мандрагора. Епіподофілотоксини зазвичай впливають на клітини в S і G<sub>2</sub> фази клітинного циклу, утворюючи четвертинний комплекс з топоізомеразою II і ДНК, викликаючи розриви ланцюгів ДНК. Розриви ланцюгів накопичуються, після чого слідує загибель клітин. Приклади епіподофілотоксинів включають, але ними не обмежуються, етопозид і теніпозид.

Етопозид, 4'-деметил-епіподофілотоксин 9-[4,6-O-(R)-етилиден-β-D-глюкопіранозид], комерційно доступний у вигляді ін'єкційного розчину або капсул, VePesid®, і широко відомий як VP-16. Етопозид призначають у вигляді єдиного засобу або в комбінації з іншими хіміотерапевтичними засобами для лікування тестикулярного раку і недрібноклітинного раку легені. Мієлосупресія є найбільш поширеним побічним ефектом етопозиду. Випадки лейкопенії більш виражені, ніж тромбоцитопенія.

Теніпозил, 4'-деметил-епіподофілотоксин 9-[4,6-O-(R)-β-теніліден-D-глюкопіранозид], комерційно доступний у вигляді ін'єкційного розчину ВУМОН® і широко відомий як VM-26. Теніпозил призначають у вигляді єдиного засобу або в комбінації з іншими хіміотерапевтичними засобами для лікування гострого лейкозу у дітей. Мієлосупресія є найбільш поширеним побічним ефектом теніпозиду. Теніпозид може викликати як лейкопенію, так і тромбоцитопенію.

Антиметаболічні неопластичні засоби є фазо-специфічними антинеопластичними засобами, які діють на фазі S (синтезу ДНК) клітинного циклу, інгібуючі синтез ДНК або інгібуючі синтез пуринової або піримідинової основи і тим самим обмежуючи синтез ДНК. Отже, фаза S не відбувається і настає загибель клітин. Приклади антиметаболічних антинеопластичних засобів включають, але ними не обмежуються, фторурацил, метотрексат, цитарабін, мекаптопурин, тіогуанін і гемцитабін.

5-Фторурацил, 5-фтор-2,4-(1H, 3H)піримідиндіон, комерційно доступний як фторурацил. Введення 5-фторурацилу приводить до інгібування синтезу тимідилатсинтетази і до вбудовування як в РНК, так в ДНК. Результатом, як правило, є загибель клітин. 5-фторурацил показаний у вигляді єдиного засобу або в комбінації з іншими хіміотерапевтичними засобами для лікування карцином молочної залози, товстої кишки, прямої кишки, шлунку і підшлункової залози. Мієлосупресія і мукозит є обмежувальними дозу побічними ефектами 5-фторурацилу. Інші аналоги фторопіримідинів включають 5-фтордезоксіуридин (флоксурин) і 5-фтордезоксіуридин монофосфат.

Цитарабін, 4-аміно-1-D-арабінофуранозил-2β(1H)-піримідин, комерційно доступний як ЦИТОЗАР-U® і широко відомий як Ага-С. Вважається, що цитарабін має фазову специфічність відносно S фази, інгібуючи подовження ланцюга ДНК шляхом включення цитарабіну в зростаючий ланцюг ДНК. Цитарабін призначають у вигляді єдиного засобу або в комбінації з іншими хіміотерапевтичними засобами для лікування гострого лейкозу. Інші аналоги цитидину включають 5-азацитидин і 2',2'-дифтордезоксцитидин (гемцитабін). Цитарабін індукує лейкопенію, тромбоцитопенію і мукозит.

Меркаптопурин, 1,7-дигідро-6Н-пурин-6-тіон моногідрат, комерційно доступний як ПУРИНЕТОЛ®. Меркаптопурин проявляє специфічність відносно клітинної фази S, інгібуючи синтез ДНК за допомогою доки нествановленого механізму. Меркаптопурин призначають у вигляді єдиного засобу або в комбінації з іншими хіміотерапевтичними засобами для лікування гострого лейкозу. Мієлосупресія і шлунково-кишковий мукозит вважаються побічними ефектами меркаптопурину при високих дозах. Ефективним аналогом меркаптопурину є азатіоприн.

Тіогуанін, 2-аміно-1,7-дигідро-6Н-пурин-6-тіон, комерційно доступний як ТАБЛОІД®. Тіогуанін проявляє специфічність відносно клітинної фази S, інгібуючи синтез ДНК за допомогою доки нествановленого механізму. Тіогуанін призначають у вигляді єдиного засобу або в комбінації з іншими хіміотерапевтичними засобами для лікування гострого лейкозу. Мієлосупресія, у тому числі лейкопенія, тромбоцитопенія й анемія, є найбільш поширеним обмежувальним дозу побічним ефектом при введенні тіогуаніну. Проте, виникають шлунково-кишкові побічні ефекти, і вони можуть обмежувати дозу. Інші пуринові аналоги включають пентостатин, еритрогідроксиноніладенін, флударабін фосфат і кладрибін.

Гемцитабін, моногідрохлорид 2'-дезоксидифторцитидину (β-ізомер), комерційно доступний як ГЕМ3АР®. Гемцитабін проявляє специфічність відносно клітинної фази S і блокує проходження клітин через межу G1/S. Гемцитабін призначають у комбінації з цисплатином при лікуванні місцевопоширеного недрібноклітинного раку легенів і самостійно при лікуванні місцевопоширеного раку підшлункової залози. Мієлосупресія, у тому числі лейкопенія, тромбоцитопенія й анемія, є найбільш поширеним обмежувальним дозу побічним ефектом при введенні гемцитабіну.

Метотрексат, N-[4[(2,4-діаміно-6-птеридиніл)метил]метиламіно]бензоїл]-L-глутамінова кислота, комерційно доступний як метотрексат натрію. Метотрексат проявляє специфічність відносно клітинної фази S, інгібуючи синтез, відновлення та/або реплікацію ДНК через інгібування дигідрофолатредуктази, яка необхідна для синтезу пуринових нуклеотидів і тимідилату. Метотрексат показаний у вигляді єдиного засобу або в комбінації з іншими хіміотерапевтичними засобами для лікування хоріокарциноми, менінгеальної лейкемії, неходжкінської лімфоми і карциноми молочної залози, голови, шиї, яєчників і сечового міхура. Передбачається, що мієлосупресія (лейкопенія, тромбоцитопенія, анемія) і запалення слизової оболонки є побічними ефектами прийому метотрексату.

Камптотецини, у тому числі, камптотецин і похідні камптотецину, доступні або знаходяться у стадії розробки як інгібітори топоізомерази I. Цитотоксична активність камптотецинів, як вважають, пов'язана з інгібуючою активністю топоізомерази I. Приклади камптотецинів включають, але ними не обмежуються, іринотекан, топотекан і різні оптичні форми 7-(4-метилпіперазинметил)-10,11-етилендіокси-20-камптотецину, як описано нижче.

Іринотекан HCl, гідрохлорид (4S)-4,11-діетил-4-гідрокси-9-[(4-піперидинопіперидино)карбонілокси]-1Н-пірано[3',4',6,7]-індолізино[1,2-b]хінолін-3,14(4Н, 12Н)-діону, комерційно доступний у вигляді ін'єкційного розчину КАМПТОЗАР®.

Іринотекан є похідним камптотецину, який зв'язується, разом з його активним метаболітом з комплексом топоізомерази I-ДНК. Вважається, що цитотоксичність відбувається в результаті необоротного розриву подвійного ланцюга, викликаного взаємодією топоізомерази I:ДНК:іринотекан або потрійного комплексу SN-38 з ферментами реплікації. Іринотекан показаний для лікування метастатичного раку товстої або прямої кишки. Обмежувальними дозу побічними ефектами іринотекану HCl є мієлосупресія, включаючи нейтропенію, і ефекти ШКТ, у тому числі діарея.

Топотекан HCl, (S)-10-[(диметиламіно)метил]-4-етил-4,9-дигідрокси-1Н-пірано[3',4',6,7]індолізино[1,2-b]хінолін-3,14-(4Н, 12Н)-діон моногідрохлорид, комерційно доступний у вигляді ін'єкційного розчину ПКАМТИН®. Топотекан є похідним камптотецину, який зв'язується з комплексом топоізомерази I-ДНК і запобігає повторному лігуванню одиничних розривів ланцюгів, викликаних топоізомеразою I, у відповідь на деформацію скручування молекули ДНК. Топотекан показаний при терапії другої лінії метастатичного раку яєчника і недрібноклітинного раку легенів. Обмежувальним дозу побічним ефектом топотекану HCl є мієлосупресія, головним чином нейтропенія.

#### ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Наступні приклади ілюструють винахід. Ці приклади не призначені для обмеження обсягу даного винаходу, а швидше для вказівок фахівцям в даній галузі по одержанню і застосуванню сполук, композицій і способів за даним винаходом. Хоча описані конкретні варіанти здійснення даного винаходу, фахівцям в даній галузі буде зрозуміло, що можуть бути зроблені різні зміни і модифікації без відходу від суті і галузі винаходу. Якщо не вказано інакше, реагенти є комерційно доступними або їх отримують відповідно до способів, описаних у літературі. Ці

символи й умовні позначення, використовувані в описі процесів, схем і прикладів, відповідають тим, які використовуються в сучасній науковій літературі, наприклад, в Journal of the American Chemical Society або в Journal of Biological Chemistry.

У прикладах:

- 5 Хімічні зрушення виражені в мольйонних долях (м.д.). Константи зв'язування (J) виражені в герцах (Гц). Структури розщеплювання описують видиму мультиплетність і позначаються як с (синглет), д (дублет), т (триплет), кв (квартет), дд (дублет дублетів), дт (дублет триплетів), дкв (дублет квартетів), м (мультиплет), розшир. (розширений).

Колонкову флеш хроматографію здійснювали на силікагелі.

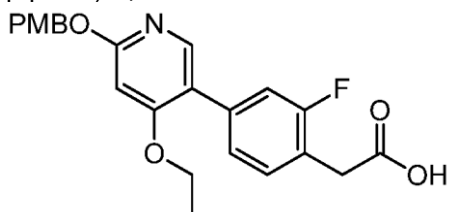
- 10 Використовуваною програмою по найменуванню була ChemBioDraw® Ultra 12.0.

Скорочення

18-краун-6	1,4,7,10,13,16-гексаоксациклоктадекан
CDCl <sub>3</sub>	хлороформ-d
CD <sub>3</sub> OD	метанол-d <sub>4</sub>
Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	карбонат цезію
д	день(дні)
DCM	дихлорметан
ДМФ	N, N-диметилформамід
EA	етилацетат
ES-PXMC	рідинна хроматографія-мас спектрометрія з електророзпиленням
Et <sub>3</sub> N	триетиламін
EtOH	етанол
г	грам(и)
год.	година(и)
H <sub>2</sub>	водень газ
HCl	хлористоводнева кислота
H <sub>2</sub> O	вода
ВЕРХ	високоєфективна рідинна хроматографія
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	сірчана кислота
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	карбонат калію
KOAc	ацетат калію
KOH	гідроксид калію
PXMC	рідинна хроматографія-мас спектрометрія
LiOH×H <sub>2</sub> O	гідрат гідроксид літію
MeCN	ацетонітрил
MeOH	метанол
мг	міліграм(и)
MgSO <sub>4</sub>	сульфат магнію
хв	хвилина(и)
мл	мілілітр(и)
ммоль	мілімоль(и)
N <sub>2</sub>	азот газ
NaCN	ціанід натрію
NaHCO <sub>3</sub>	бікарбонат натрію
NaOH	гідроксид натрію
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	сульфат натрію
NBS	N-бромсукцинімід
NH <sub>4</sub> OH	гідроксид амонію
ЯМР	ядерний магнітний резонанс
Pd/C	паладій на вуглі
PdCl <sub>2</sub> (dppf)	1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II)
PE	петролейний ефір
PMB	п-метоксибензил
Кт	кімнатна температура
SOCl <sub>2</sub>	тіонілхлорид
TBME	трет-бутиловий метиловий ефір
ТФО	трифтороцтова кислота
ТШХ	тонкошарова хроматографія
T <sub>3</sub> P®	пропілфосфоновий ангідрид

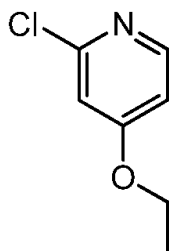
Одержання проміжних сполук  
Проміжна сполука 1:  
фторфеніл)оцтова кислота

2-(4-(4-Етоксі-6-((4-метоксибензил)окси)піридин-3-іл)-2-



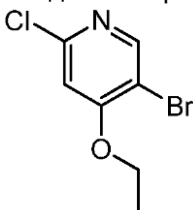
5

Стадія 1: 2-Хлор-4-етоксипіридин



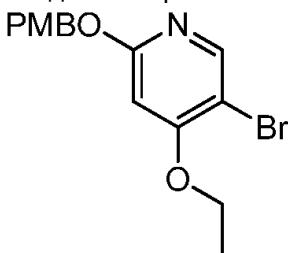
До суміші 2-хлор-4-нітропіридину (170 г, 1070 ммоль) у ТГФ (2 л) повільно при температурі 0°C додавали етанолат натрію (109,45 г, 1610 ммоль). Суміш перемішували при температурі 25°C протягом 12 год. Аналіз РХМС і ТШХ (РЕ/ЕА=5:1, R<sub>f</sub>=0,6) показував, що реакція завершувалася. Суміш фільтрували, і велику частину розчинника з фільтрату видаляли при зниженому тиску. Суміш гасили водою й екстрагували ЕА, органічний шар промивали насиченим сольовим розчином і потім концентрували. Згідно з тією самою методикою одержували ще шість партій, виділяючи 2-хлор-4-етоксипіридин (1100 г, 7,01 моль, 92,4 %): <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,15 (д, J=6,0 Гц, 1H), 6,99 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,91-6,89 (м, 1H), 4,16-4,14 (м, 2H), 1,41-1,38 (м, 3H); ES-PXMC m/z: 158,1 (M+H).

Стадія 2: 5-Бром-2-хлор-4-етоксипіридин



2-Хлор-4-етоксипіридин (100 г, 634,5 ммоль) повільно додавали до H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (500 мл). Потім до вищезгаданої реакційної суміші при кімнатній температурі додавали NBS (124,2 г, 698,0 ммоль). Суміш перемішували при температурі 80°C протягом 3 год. ТШХ аналіз (РЕ/ЕА=10:1, R<sub>f</sub>=0,5) показував, що реакція завершувалася. Реакційну суміш виливали в крижану воду (2000 мл), екстрагували ЕА і потім концентрували. Згідно з тією самою методикою одержували ще десять партій. Об'єднаний сирий продукт очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії з одержанням 5-бром-2-хлор-4-етоксипіридину (670 г, 2,84 моль, 40,0 %): <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,31 (с, 1H), 7,14 (с, 1H), 4,32-4,10 (м, 2H), 1,58-1,35 (м, 3H); ES-PXMC m/z: 236,0, 238,0 (м, M+2H).

Стадія 3: 5-Бром-4-етоксі-2-((4-метоксибензил)окси)піридин

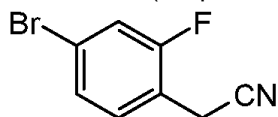


До суміші 5-бром-2-хлор-4-етоксипіридину (75 г, 317,1 ммоль) у толуолі (500 мл) при кімнатній температурі додавали (4-метоксифеніл)метанол (52,6 г, 380,6 ммоль), КОН (35,6 г, 634,3 ммоль) і 18-краун-6 (8,4 г, 31,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували при температурі 120°C протягом 2 год. Суміш екстрагували TBME, промивали насиченим сольовим розчином і



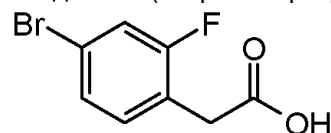
концентрували. Згідно з тією самою методикою отримували ще вісім партій. Об'єднаний сирий продукт очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (PE/EA=10:1,  $R_f=0,5$ ) з одержанням 5-бром-4-етоксі-2-((4-метоксибензил)окси)піридину (650 г, 1,99 моль, 70,0 %):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,05 (с, 1H), 7,33 (д,  $J=8,6$  Гц, 2H), 6,90-6,84 (м, 2H), 6,38 (с, 1H), 5,20 (с, 2H), 4,16-4,05 (м, 2H), 3,77 (с, 3H), 1,43 (кв,  $J=6,8$  Гц, 3H); ES-PXMC  $m/z$ : 338,3 (M+2H).

Стадія 4: 2-(4-Бром-2-фторфеніл)ацетонітрил



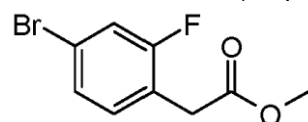
До розчину 4-бром-1-(бромметил)-2-фторбензолу (500 г, 1,87 моль) в EtOH (2,2 л), що перемішується в атмосфері  $\text{N}_2$ , при температурі  $20^\circ\text{C}$  однією порцією додавали NaCN (93 г, 1,90 ммоль). Реакційну суміш перемішували при температурі  $60^\circ\text{C}$  протягом 12 год. Потім розчин концентрували і розподіляли між DCM (2000 мл) і насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$  (1800 мл). Згідно з тією самою методикою одержували ще партію. Потім дві партії об'єднували. Об'єднаний органічний екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували і концентрували з одержанням 2-(4-бром-2-фторфеніл)ацетонітрилу (794 г, 99 %):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,38-7,27 (м, 3H), 3,72 (с, 2H).

Стадія 5: 2-(4-Бром-2-фторфеніл)оцтова кислота



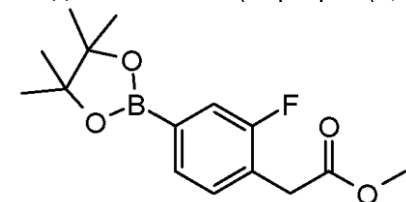
До розчину 2-(4-бром-2-фторфеніл)ацетонітрилу (397 г, 1,82 моль) у MeOH (500 мл), що перемішується в атмосфері  $\text{N}_2$ , при температурі  $20^\circ\text{C}$  однією порцією додавали розчин NaOH (2,22 л, 2,5M, 5,56 моль). Реакційну суміш перемішували при температурі  $80^\circ\text{C}$  протягом 5 год. Потім розчин концентрували і нейтралізували за допомогою конц. HCl до pH=5 при перемішуванні. Потім розчин екстрагували EA (1,5 л $\times$ 2). Згідно з тією самою методикою одержували ще дві партії. Потім три партії об'єднували. Об'єднаний органічний екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням чистої 2-(4-бром-2-фторфеніл)оцтової кислоти (1200 г, 92 %): ТШХ (PE/EA=5:1,  $R_f=0,2$ );  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,24 (розшир. с, 1H), 7,12 (т,  $J=7,9$  Гц, 1H), 3,65 (с, 2H).

Стадія 6: Метил 2-(4-бром-2-фторфеніл)ацетат



До розчину 2-(4-бром-2-фторфеніл)оцтової кислоти (260 г, 1,13 моль) у MeOH (2 л) при кімнатній температурі додавали  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (30 мл). Розчин нагрівали при кипінні із зворотним холодильником протягом ночі. Потім розчинник концентрували, і залишок розподіляли між EA і насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$ . Органічний екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували. Згідно з тією самою методикою одержували ще партію. Потім дві партії об'єднували з одержанням метил 2-(4-бром-2-фторфеніл)ацетату (520 г, 94 %). ТШХ (PE/EA=10:1,  $R_f=0,7$ ).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,25-7,20 (м, 2H), 7,14 (т,  $J=8,0$  Гц, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,62 (с, 2H).

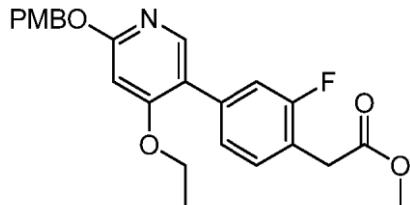
Стадія 7: Метил 2-(2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)ацетат



До розчину метил 2-(4-бром-2-фторфеніл)ацетату (260 г, 1,05 моль) і 4,4,4',5,5,5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолан) (320 г, 1,26 моль) в 1,4-діоксані (2 л) при кімнатній температурі додавали KOAc (206 г, 2,10 моль) і  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (23 г, 0,03 моль). Розчин нагрівали при кипінні із зворотним холодильником протягом 4 год. в атмосфері  $\text{N}_2$ . Потім розчин фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням сирого продукту. Згідно з тією

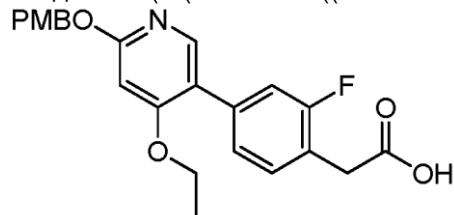
самою методикою одержували ще партію. Потім дві партії об'єднували й очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (PE/EA=от 30:1 до 10:1). Всі фракції, які згідно з даними ТШХ містили продукт (PE/EA=10:1,  $R_f=0,5$ ), об'єднували й концентрували з одержанням метил 2-(2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)ацетату (560 г, 90 %) у вигляді масла світло-жовтого кольору:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,54 (д,  $J=7,5$  Гц, 1H), 7,49 (д,  $J=10,0$  Гц, 1H), 7,31-7,26 (м, 1H), 3,73 (с, 2H), 1,34 (с, 12H), 1,27 (с, 3H); ES-PXMC  $m/z$  295,2 (M+H).

Стадія 8: Метил 2-(4-(4-етоксі-6-((4-метоксибензил)окси)піридин-3-іл)-2-фторфеніл)ацетат



До розчину 5-бром-4-етоксі-2-((4-метоксибензил)окси)піридину (175 г, 519 ммоль) в 1,4-діоксані (1200 мл) і  $\text{H}_2\text{O}$  (300 мл) в атмосфері  $\text{N}_2$  додавали метил 2-(2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)ацетат (167 г, 569 ммоль),  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (25 г, 5,19 ммоль) і  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (337 г, 1038 ммоль). Суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 2 год. ТШХ аналіз (PE/EA=5:1,  $R_f=0,3$ ) показував, що реакція завершувалася. Суміш екстрагували  $\text{EA}/\text{H}_2\text{O}$  (2 л) з одержанням шару масла, яке сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували, концентрували. Згідно з тією самою методикою одержували ще дві партії. Об'єднаний сирий продукт очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (PE/EA=5:1,  $R_f=0,3$ ) з одержанням 5-бром-4-етоксі-2-((4-метоксибензил)окси)піридину (630 г, 1,48 моль, 90,0 %):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,94 (с, 1H), 7,36 (д,  $J=8,8$  Гц, 2H), 7,32-7,22 (м, 3H), 6,90 (д,  $J=8,8$  Гц, 2H), 6,43 (с, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,11 (д,  $J=6,8$  Гц, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,72 (с, 2H), 3,70 (с, 3H), 1,36 (т,  $J=7,0$  Гц, 3H); ES-PXMC  $m/z$ : 426,1 (M+H).

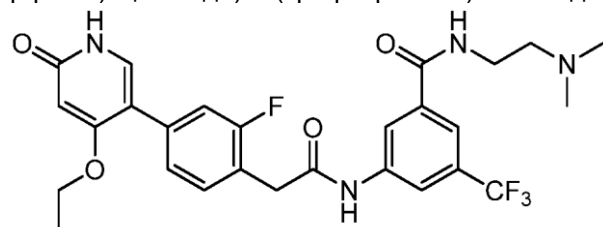
Стадія 9: 2-(4-(4-етоксі-6-((4-метоксибензил)окси)піридин-3-іл)-2-фторфеніл)оцтова кислота



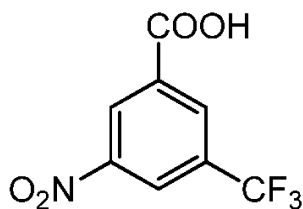
До розчину метил 2-(4-(4-етоксі-6-((4-метоксибензил)окси)піридин-3-іл)-2-фторфеніл)ацетату (210 г, 519 ммоль) у ТГФ (500 мл) додавали  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (52 г, 1230 ммоль) в  $\text{H}_2\text{O}$  (700 мл). Суміш перемішували при температурі  $60^\circ\text{C}$  протягом ночі. ТШХ аналіз (PE/EA=5:1,  $R_f=0,3$ ) показував, що реакція завершувалася. Суміш концентрували і за допомогою  $\text{HCl}$  (1н) встановлювали  $\text{pH}=7$ . Згідно з тією самою методикою одержували ще дві партії. Потім об'єднаний сирий продукт фільтрували, тверду речовину промивали водою і сушили з одержанням 2-(4-(4-етоксі-6-((4-метоксибензил)окси)піридин-3-іл)-2-фторфеніл)оцтової кислоти (550 г, 1,34 моль, 93,0 %):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,94 (с, 1H), 7,41-7,28 (м, 3H), 7,24 (д,  $J=9,5$  Гц, 2H), 6,91 (д,  $J=8,6$  Гц, 2H), 6,44 (с, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,11 (кв,  $J=6,9$  Гц, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,67 (с, 2H), 1,36 (т,  $J=7,0$  Гц, 3H); ES-PXMC  $m/z$ : 412,1 (M+H).

Одержання сполук за винаходом

Приклад 1: N-(2-(диметиламіно)етил)-3-(2-(4-(4-етоксі-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)-2-фторфеніл)ацетамідо)-5-(трифторметил)бензамід

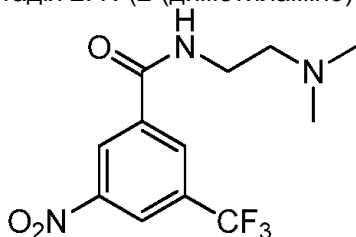


Стадія 1: 3-Нітро-5-(трифторметил)бензойна кислота



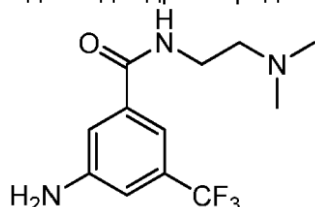
До суміші 3-(трифторметил)бензойної кислоти (5 г, 26,3 ммоль) в  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (50 мл, 938 ммоль) додавали азотну кислоту (3,53 мл, 79 ммоль). Суміш перемішували при температурі  $0^\circ\text{C}$  протягом 15 хв і нагрівали при температурі  $90^\circ\text{C}$  протягом 1 год. Потім суміш додавали по краплях у крижану воду. Суміш фільтрували з одержанням білої твердої речовини 3-нітро-5-(трифторметил)бензойної кислоти (5,2 г, 21,01 ммоль, 80,0 %):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,99 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,61 (с, 1H).

Стадія 2: N-(2-(диметиламіно)етил)-3-нітро-5-(трифторметил)бензамід



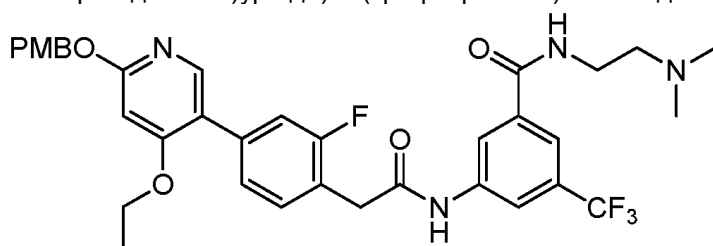
Суміш 3-нітро-5-(трифторметил)бензойної кислоти (3,3 г, 14,04 ммоль) в  $\text{SOCl}_2$  (50 мл, 685 ммоль) і ДМФ (0,5 мл, 6,46 ммоль) перемішували при температурі  $75^\circ\text{C}$  протягом 2 год. Потім суміш концентрували і хлорангідрид кислоти розчиняли в DCM (50 мл). Суміш охолоджували до температури  $0^\circ\text{C}$ , і потім додавали  $\text{Et}_3\text{N}$  (2,348 мл, 16,84 ммоль), потім  $\text{N}^1, \text{N}^1$ -диметилетан-1,2-діамін (0,740 мл, 15,44 ммоль). Реакційну суміш перемішували при температурі  $0^\circ\text{C}$  протягом 30 хв і суміш потім концентрували. Сиру речовину очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (DCM/MeOH=15:1). Всі фракції, які згідно з даними ТШХ містили продукт (DCM/MeOH=15:1,  $R_f=0,3$ ), об'єднували і концентрували з одержанням жовтого масла N-(2-(диметиламіно)етил)-3-нітро-5-(трифторметил)бензаміду (5 г, 8,19 ммоль, 58,4 %):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,00 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 3,86 (т,  $J=6,0$  Гц, 2H), 3,42 (т,  $J=6,0$  Гц, 2H), 2,99 (с, 6H); ES-PXMC  $m/z$  306,1 ( $\text{M}+\text{H}$ ).

Стадія 3: дигідрохлорид 3-аміно-N-(2-(диметиламіно)етил)-5-(трифторметил)бензаміду



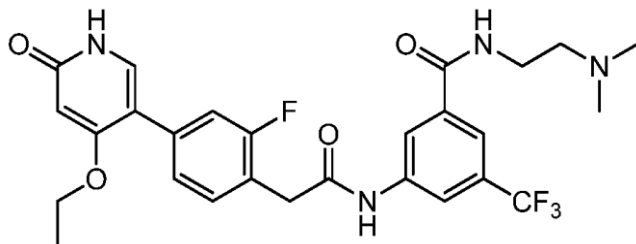
До суміші N-(2-(диметиламіно)етил)-3-нітро-5-(трифторметил)бензаміду (5 г, 8,19 ммоль) у MeOH (100 мл) додавали Pd/C (500 мг, 10 %). Суміш перемішували при температурі  $10^\circ\text{C}$  протягом 16 год. в атмосфері  $\text{H}_2$ . Потім суміш фільтрували і концентрували. Сиру речовину очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (колонка: ASB C18 150\*25 мм; рухлива фаза А:  $\text{H}_2\text{O}+0,1\%$  HCl; рухлива фаза В: MeCN; швидкість потоку: 25 мл/хв; опис градієнтного профілю: 5-35 (В%)) з одержанням не зовсім білої твердої речовини дигідрохлориду 3-аміно-N-(2-(диметиламіно)етил)-5-(трифторметил)бензаміду (878,01 мг, 2,52 ммоль, 30,8 %):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,28 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 3,84 (т,  $J=6,0$  Гц, 2H), 3,47 (т,  $J=6,0$  Гц, 2H), 3,02 (с, 6H); ES-PXMC  $m/z$  276,1 ( $\text{M}+\text{H}$ ).

Стадія 4: N-(2-(диметиламіно)етил)-3-(3-(2-(5-етоксі-6-((4-метоксибензил)окси)піридин-3-іл)-4-метилпіримідин-5-іл)уреїдо)-5-(трифторметил)бензамід



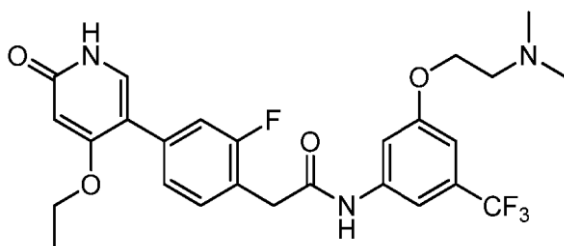
До суміші 2-(4-(4-етоксі-6-((4-метоксибензил)окси)піридин-3-іл)-2-фторфеніл)оцтової кислоти (100 мг, 0,243 ммоль) у піридині (3 мл) додавали 3-аміно-N-(2-(диметиламіно)етил)-5-(трифторметил)бензамід (66,9 мг, 0,243 ммоль) і T<sub>3</sub>P® (0,8 мл, 0,243 ммоль, 50 % в ЕА). Суміш перемішували при температурі 10°C протягом 16 год. Суміш концентрували. Сиру речовину очищали за допомогою препаративної ТШХ (DCM/MeOH=10:1, R<sub>f</sub>=0,3) з одержанням жовтої твердої речовини N-(2-(диметиламіно)етил)-3-(2-(4-(4-етоксі-6-((4-метоксибензил)окси)піридин-3-іл)-2-фторфеніл)ацетамідо)-5-(трифторметил)бензаміду (80 мг, 0,096 ммоль, 39,4 %): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,55 (д, J=4,4 Гц, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,48-7,45 (м, 1H), 7,36 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,29 (с, 1H), 6,90 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,45 (с, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,12 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 3,84 (с, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,76 (т, J=2,4 Гц, 2H), 3,37 (т, J=5,6 Гц, 2H), 2,97 (с, 6H), 1,36 (т, J=7,2 Гц, 3H); ES-PXMC m/z 669,1 (M+H).

Стадія 5: N-(2-(диметиламіно)етил)-3-(2-(4-(4-етоксі-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)-2-фторфеніл)ацетамідо)-5-(трифторметил)бензамід

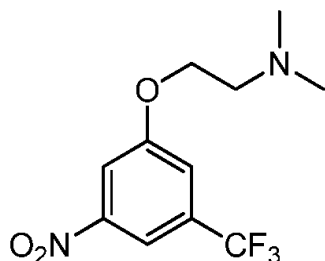


До суміші N-(2-(диметиламіно)етил)-3-(2-(4-(4-етоксі-6-((4-метоксибензил)окси)піридин-3-іл)-2-фторфеніл)ацетамідо)-5-(трифторметил)бензаміду (80 мг, 0,120 ммоль) у DCM (20 мл) додавали ТФО (2 мл, 26,0 ммоль). Суміш перемішували при температурі 25°C протягом 2 год. Потім реакційну суміш концентрували і підлужували за допомогою NH<sub>4</sub>OH. Сиру речовину очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (прилад: Gilson GX281; колонка: Gemini 150\*25 мм\*5 мкм; рухлива фаза А: Н<sub>2</sub>O (0,05 %-вий розчин аміаку); рухлива фаза В: MeCN; градієнт: 25-55 (В%); швидкість потоку: 25 мл/хв; час запису хроматограми: 10 хв) з одержанням білої речовини N-(2-(диметиламіно)етил)-3-(2-(4-(4-етоксі-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)-2-фторфеніл)ацетамідо)-5-(трифторметил)бензаміду (27,71 мг, 0,050 ммоль, 41,8 %): ТШХ (DCM/MeOH=10:1, R<sub>f</sub>=0,2) <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,26 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,45-7,39 (м, 2H), 7,29-7,23 (м, 2H), 6,02 (с, 1H), 4,14 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 3,86 (с, 2H), 3,57 (т, J=6,4 Гц, 2H), 2,63 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,36 (с, 6H), 1,40 (т, J=7,2 Гц, 3H); ES-PXMC m/z 549,2 (M+H).

Приклад 2: N-(3-(2-(диметиламіно)етоксі)-5-(трифторметил)феніл)-2-(4-(4-етоксі-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)-2-фторфеніл)ацетамід



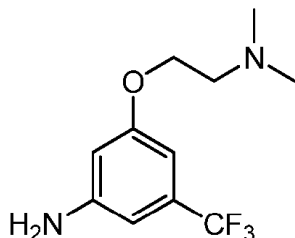
Стадія 1: N, N-диметил-2-(3-нітро-5-(трифторметил)фенокси)етанамін



До суспензії 1-фтор-3-нітро-5-(трифторметил)бензолу (2 г, 9,56 ммоль) у ДМФ (15 мл) додавали 2-(диметиламіно)етанол (2,56 г, 28,7 ммоль) і K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,64 г, 19,13 ммоль). Суміш перемішували при температурі 80°C протягом 8 год. Суміш охолоджували до кімнатної температури. Потім розчин концентрували і розподіляли між ЕА (10 мл) і насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub> (10 мл). Органічний екстракт промивали насиченим сольовим розчином (10 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували. Сиру речовину очищали за допомогою

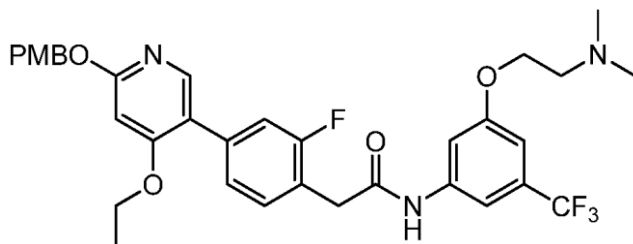
колонкової флеш-хроматографії (PE/EA=1:1). Всі фракції, які згідно з даними ТШХ містили продукт (PE/EA=1:1,  $R_f=0,5$ ), об'єднували і концентрували з одержанням світло-жовтої твердої речовини N, N-диметил-2-(3-нітро-5-(трифторметил)фенокси)етанаміну (1,8 г, 5,18 ммоль, 54,1 %):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,07 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 4,18 (т,  $J=5,4$  Гц, 2H), 2,79 (т,  $J=5,4$  Гц, 2H), 2,36 (с, 6H); ES-PXMC  $m/z$  279,0 (M+H).

Стадія 2: 3-(2-(диметиламіно)етоксі)-5-(трифторметил)анілін



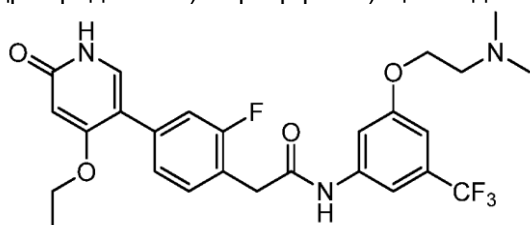
До суспензії N, N-диметил-2-(3-нітро-5-(трифторметил)фенокси)етанаміну (1,8 г, 6,47 ммоль) у MeOH (20 мл) додавали Pd/C (0,344 г, 10 %). Суміш гідрували  $\text{H}_2$  при температурі 15 фунт/кв. дюйм при температурі 26°C протягом 3 год. Потім розчин фільтрували і концентрували. Сиру речовину очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (PE/EA=1:1). Всі фракції, які згідно з даними ТШХ містили продукт (PE/EA=1:1,  $R_f=0,4$ ), об'єднували і концентрували з одержанням світло-жовтої твердої речовини 3-(2-(диметиламіно)етоксі)-5-(трифторметил)аніліну (1 г, 3,54 ммоль, 54,7 %):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6,53 (д,  $J=16,8$  Гц, 2H), 6,38 (с, 1H), 4,05 (т,  $J=5,6$  Гц, 2H), 2,75-2,70 (м, 2H), 2,35-2,32 (м, 6H); ES-PXMC  $m/z$  249,1 (M+H).

Стадія 3: N-(3-(2-(диметиламіно)етоксі)-5-(трифторметил)феніл)-2-(4-(4-етоксі-6-((4-метоксибензил)окси)піридин-3-іл)-2-фторфеніл)ацетамід



До розчину 2-(4-(4-етоксі-6-((4-метоксибензил)окси)піридин-3-іл)-2-фторфеніл)оцтової кислоти (400 мг, 0,972 ммоль) і 3-(2-(диметиламіно)етоксі)-5-(трифторметил)аніліну (241 мг, 0,972 ммоль) у піридині (8 мл) при температурі 27°C в атмосфері  $\text{N}_2$  додавали  $\text{T}_3\text{P}^\circ$  (4 мл, 0,972 ммоль). Суміш перемішували при температурі 27°C протягом 30 хв. Дані РХМС показували завершення реакції. Потім суміш поміщали на лід (1 г). Суміш концентрували до залишку, який очищали за допомогою препаративної ТШХ (DCM/MeOH=10:1,  $R_f=0,6$ ) з одержанням світло-жовтої твердої речовини N-(3-(2-(диметиламіно)етоксі)-5-(трифторметил)феніл)-2-(4-(4-етоксі-6-((4-метоксибензил)окси)піридин-3-іл)-2-фторфеніл)ацетаміду (300 мг, 0,421 ммоль, 43,3 %):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,96 (с, 1H), 7,75-7,68 (м, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,38 (д,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,32-7,24 (м, 3H), 7,05 (с, 1H), 6,92 (д,  $J=8,6$  Гц, 2H), 6,45 (с, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,43-4,36 (м, 2H), 4,12 (кв,  $J=6,8$  Гц, 2H), 3,83 (с, 2H), 3,82-3,77 (м, 3H), 3,60-3,51 (м, 2H), 2,93 (с, 6H), 1,37 (т,  $J=6,9$  Гц, 3H); ES-PXMC  $m/z$  642,2 (M+H).

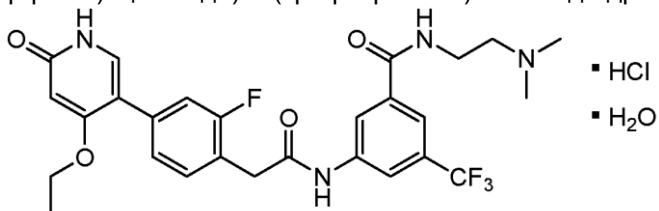
Стадія 4: N-(3-(2-(диметиламіно)етоксі)-5-(трифторметил)феніл)-2-(4-(4-етоксі-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)-2-фторфеніл)ацетамід



До суспензії N-(3-(2-(диметиламіно)етоксі)-5-(трифторметил)феніл)-2-(4-(4-етоксі-6-((4-метоксибензил)окси)піридин-3-іл)-2-фторфеніл)ацетаміду (300 мг, 0,468 ммоль) у MeOH (10 мл) додавали Pd/C (49,8 мг, 10 %). Суміш гідрували в атмосфері  $\text{H}_2$  при температурі 25°C протягом 3 год. Потім реакційну суміш фільтрували і концентрували до залишку, який очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (прилад: Gilson GX281/колонка: Gemini 150\*25 мм\*5

мкм/рухлива фаза А: H<sub>2</sub>O (0,05 %-вий розчин аміаку)/ рухлива фаза В: MeCN/градієнт: 40-70(В%) /швидкість потоку: 25 мл/хв/час запису хроматограми: 10 хв) з одержанням білої твердої речовини N-(3-(2-(диметиламіно)етоксі)-5-(трифторметил)феніл)-2-(4-(4-етоксі-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)-2-фторфеніл)ацетаміду (54,34 мг, 0,104 ммоль, 22,2 %): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,52 (д, J=9,9 Гц, 2H), 7,43-7,31 (м, 2H), 7,27-7,17 (м, 2H), 6,95 (с, 1H), 5,99 (с, 1H), 4,21-4,04 (м, 4H), 3,80 (с, 2H), 2,79 (т, J=5,3 Гц, 2H), 2,35 (с, 6H), 1,38 (т, J=7,1 Гц, 3H); ES-РХМС m/z 522,2 (M+H).

Приклад 3: N-(2-(диметиламіно)етил)-3-(2-(4-(4-етоксі-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)-2-фторфеніл)ацетамідо)-5-(трифторметил)бензамід гідрохлорид, гідрат 1



Суспензію N-(2-(диметиламіно)етил)-3-(2-(4-(4-етоксі-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)-2-фторфеніл)ацетамідо)-5-(трифторметил)бензаміду (350 мг) в 8,4 мл суміші ацетон:вода (9:1, об./об.) перемішували протягом 15 хв при температурі 23°C. Додавали HCl (5M розчин у воді, 1,0 еквівалент) і зразок нагрівали до температури 40°C. Зразок перемішували, і температуру циклічно міняли в діапазоні між 40°C і 5°C протягом 24 год., і потім перемішували при температурі 20°C протягом 0,5 год. Тверді речовини відділяли шляхом вакуумної фільтрації і сушили у вакуумній печі при температурі 40°C протягом щонайменше 16 годин з одержанням вказаної у заголовку сполуки у вигляді кристалічної твердої речовини.

Альтернативний спосіб

Суспензію гідрохлориду N-(2-(диметиламіно)етил)-3-(2-(4-(4-етоксі-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)-2-фторфеніл)ацетамідо)-5-(трифторметил)бензаміду, ангідрату (500 мг) у воді (12 мл) піддавали циклічній зміні температури в діапазоні між 40°C і 5°C протягом 2 д. Зразок збирали фільтрацією і сушили з одержанням вказаної у заголовку сполуки у вигляді кристалічної твердої речовини.

Рентгенівська порошкова дифрактограма (XRPD) цієї речовини (гідрат 1 солі хлористоводневої кислоти сполуки формули (I)) показана на фіг. 1, і сума кутів дифракції і міжатомні відстані в ангстремах представлені в таблиці I далі. Аналіз XRPD проводили на дифрактометрі PANalytical X'Pert Pro на Si нульових фонових пластинах. Умови проведення експерименту на установці включали: Cu K<sub>α</sub> випромінювання, напругу генератора: 45 кВ, струм генератора: 40 мА, розмір кроку: 0,02° 2θ.

ТАБЛИЦЯ I

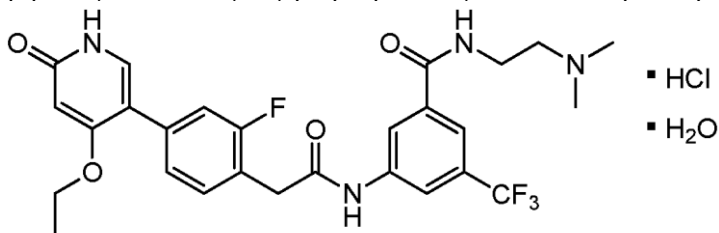
Кут дифракції [°2θ]	Міжатомна відстань [Å]
5,9586	14,8328
6,0888	14,51589
9,013	9,81187
9,2437	9,56744
11,7804	7,51235
11,8888	7,44413
12,1494	7,28502
13,3294	6,64266
13,4351	6,59061
13,5841	6,51868
13,9743	6,33752
14,84	5,96474
14,9038	5,94426
15,337	5,77733
20,4737	4,33798
22,2237	3,99688
22,2822	3,98652
24,4687	3,63501
24,6344	3,61095
24,9574	3,56494
25,0988	3,54517
25,177	3,53434

Раманівський спектр вказаної у заголовку сполуки реєстрували на спектрометрі Nicolet NXR 9650 FT-Raman, з дозволом  $4 \text{ см}^{-1}$  при збудженні випромінюванням лазера Nd:YVO<sub>4</sub> ( $\lambda=1064 \text{ нм}$ ). Раманівський спектр цієї речовини показаний на фіг. 2 з основними піками, спостережуваними при 455,6, 581,0, 697,7, 773,5, 809,3, 951,5, 999,3, 1029,7, 1109,3, 1172,1, 1247,8, 1282,4, 1334,7, 1361,6, 1461,3, 1531,6, 1626,3, 1677,7, 2902,7, 2951,6 і  $3032,8 \text{ см}^{-1}$ .

Термограму диференціальної скануючої калориметрії (ДСК) вказаної у заголовку сполуки реєстрували на диференціальному скануючому калориметрі TA Instruments Q100, забезпеченому автоматичним пробовідбірником і холодильною системою охолодження, при струмі N<sub>2</sub> 40 мл/хв, і вона показана на фіг. 3. Експерименти проводилися з використанням швидкості нагріву  $15^\circ\text{C}/\text{хв}$  у покритій алюмінієм лунці. Термограма ДСК гідрату 1 солі хлористоводневої кислоти сполуки формули (I) показувала першу ендотерму при початковій температурі приблизно  $32^\circ\text{C}$ , температура піку приблизно  $74^\circ\text{C}$ , і ентальпія  $44,07 \text{ Дж/г}$ , потім другу ендотерму при початковій температурі приблизно  $158^\circ\text{C}$ , температура піку приблизно  $173^\circ\text{C}$ , і ентальпія  $55,24 \text{ Дж/г}$ . Фахівцям в даній галузі зрозуміло, що початкова температура, температура піку й ентальпія ендотерми можуть мінятися залежно від умов експерименту.

Термограму термогравіметричного аналізу (ТГА) вказаної у заголовку сполуки реєстрували на термогравіметричному аналізаторі TA Instruments Q500, і вона показана на фіг. 4. Експерименти проводили при струмі N<sub>2</sub> 40 мл/хв і зі швидкістю нагріву  $15^\circ\text{C}/\text{хв}$ . Термограма ТГА гідрату 1 солі хлористоводневої кислоти сполуки формули (I) показувала дві стадії втрати маси, спостережуваних до остаточного термічного розкладання. Перша втрата маси мала місце в температурному діапазоні від  $3^\circ\text{C}$  до  $100^\circ\text{C}$  з втратою маси в  $1,52 \%$ . Друга втрата маси мала місце в температурному діапазоні від  $10^\circ\text{C}$  до  $200^\circ\text{C}$  з втратою маси в  $2,57 \%$ .

Приклад 4: N-(2-(диметиламіно)етил)-3-(2-(4-(4-етоксі-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)-2-фторфеніл)ацетамідо)-5-(трифторметил)бензамід гідрохлорид, гідрат 2



Суспензію гідрохлориду N-(2-(диметиламіно)етил)-3-(2-(4-(4-етоксі-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)-2-фторфеніл)ацетамідо)-5-(трифторметил)бензаміду, гідрату 1 (39,1 мг) у суміші 1 мл ацетон:вода (9:1, об./об.) перемішували і температуру циклічно міняли в діапазоні між  $40^\circ\text{C}$  і  $5^\circ\text{C}$  протягом 3 д. Фільтрат потім упарювали при кімнатній температурі протягом семи днів з одержанням вказаної у заголовку сполуки у вигляді кристалічної твердої речовини.

Рентгенівська порошкова дифрактограма (XRPD) цієї речовини (гідрат 2 солі хлористоводневої кислоти сполуки формули (I)) показана на фіг. 5, і сума кутів дифракції і міжатомні відстані в ангстремах представлені в таблиці II далі. Аналіз XRPD проводили на дифрактометрі PANalytical X'Pert Pro на Si нульових фонових пластинах. Умови проведення експерименту на установці включали: Cu K $\alpha$  випромінювання, напругу генератора:  $45 \text{ кВ}$ , струм генератора:  $40 \text{ мА}$ , розмір кроку:  $0,02^\circ 2\theta$ .

ТАБЛИЦЯ II

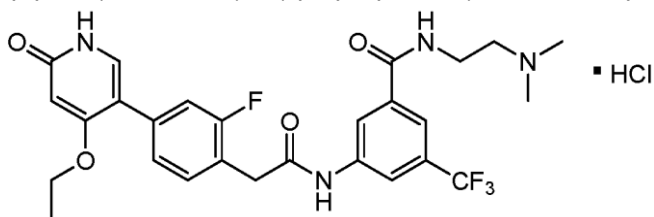
Кут дифракції [ $2\theta$ ]	Міжатомна відстань[Å]
6,0237	14,67257
8,9915	9,83523
12,0697	7,33295
13,4151	6,60039
13,518	6,55036
14,7032	6,01993
14,7622	6,00096
14,8596	5,96186
15,2698	5,80263
20,2834	4,37464
20,3721	4,35939
22,1624	4,01112
22,2749	3,9878
22,3759	3,97991
24,7082	3,60033
24,7704	3,60035

Раманівський спектр вказаної у заголовку сполуки реєстрували на спектрометрі Nicolet NXR 9650 FT-Raman, з дозволом  $4 \text{ см}^{-1}$  при збудженні випромінюванням лазера Nd:YVO<sub>4</sub> ( $\lambda=1064 \text{ нм}$ ). Раманівський спектр цієї речовини показаний на фіг. 6 з основними піками, спостережуваними при 455,3, 588,2, 699,4, 734,2, 775,3, 806,8, 884,7, 948,6, 1000,0, 1033,3, 1112,3, 1180,6, 1247,3, 1269,2, 1282,5, 1331,8, 1365,7, 1424,7, 1466,3, 1530,0, 1549,9, 1569,7, 1627,3, 1683,8, 2901,8, 2946,4 і  $3044,2 \text{ см}^{-1}$ .

Термограму диференціальної скануючої калориметрії (ДСК) вказаної у заголовку сполуки реєстрували на диференціальному скануючому калориметрі TA Instruments Q100, забезпеченому автоматичним пробовідбірником і холодильною системою охолодження, при струмі N<sub>2</sub> 40 мл/хв, і вона показана на фіг. 7. Експерименти проводилися з використанням швидкості нагріву  $15^\circ\text{C}/\text{хв}$  у покритій алюмінієм лунці. Термограма ДСК гідрату 2 солі хлористоводневої кислоти сполуки формули (I) показувала першу ендотерму при початковій температурі приблизно  $66^\circ\text{C}$ , температуру піку приблизно  $82^\circ\text{C}$ , і ентальпія  $26,177 \text{ Дж/г}$ , потім другу ендотерму при початковій температурі приблизно  $166^\circ\text{C}$ , температуру піку приблизно  $181^\circ\text{C}$ , і ентальпія  $65,71 \text{ Дж/г}$ . Фахівцеві в даній галузі зрозуміло, що початкова температура, температура піку й ентальпія ендотерми можуть мінятися залежно від умов експерименту.

Термограму термогравіметричного аналізу (ТГА) вказаної у заголовку сполуки реєстрували на термогравіметричному аналізаторі TA Instruments Q500, і вона показана на фіг. 8. Експерименти проводили при струмі N<sub>2</sub> 40 мл/хв і зі швидкістю нагріву  $15^\circ\text{C}/\text{хв}$ . Термограма ТГА гідрату 2 солі хлористоводневої кислоти сполуки формули (I) показувала дві стадії випадків втрати маси, спостережуваних до остаточного термічного розкладання. Перша втрата маси мала місце в температурному діапазоні від  $30^\circ\text{C}$  до  $100^\circ\text{C}$  з втратою маси в 2,43 %. Друга втрата маси мала місце в температурному діапазоні від  $100^\circ\text{C}$  до  $220^\circ\text{C}$  з втратою маси в 3,29 %.

Приклад 5: N-(2-(диметиламіно)етил)-3-(2-(4-(4-етоксі-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)-2-фторфеніл)ацетамідо)-5-(трифторметил)бензамід гідрохлорид, ангідрат



Суспензію гідрохлориду N-(2-(диметиламіно)етил)-3-(2-(4-(4-етоксі-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)-2-фторфеніл)ацетамідо)-5-(трифторметил)бензаміду, гідрату 1 (500 мг) в 12,5 мл EtOH перемішували, і температуру циклічно міняли в діапазоні між  $40^\circ\text{C}$  і  $5^\circ\text{C}$  протягом 1 д. Зразок збирали фільтрацією і сушили на повітрі протягом мінімум 1 год. з одержанням вказаної у заголовку сполуки у вигляді кристалічної твердої речовини.

Рентгенівська порошкова дифрактограма (XRPD) цієї речовини (безводна сіль хлористоводневої кислоти сполуки формули (I)) показана на фіг. 9, і сума кутів дифракції і міжатомні відстані в ангстремах представлені в таблиці III далі. Аналіз XRPD проводили на дифрактометрі PANalytical X'Pert Pro на Si нульових фонових пластинах. Умови проведення експерименту на установці включали: Cu K $\alpha$  випромінювання, напругу генератора: 45 кВ, струм генератора: 40 мА, розмір кроку:  $0,02^\circ 2\theta$ .



ТАБЛИЦЯ III

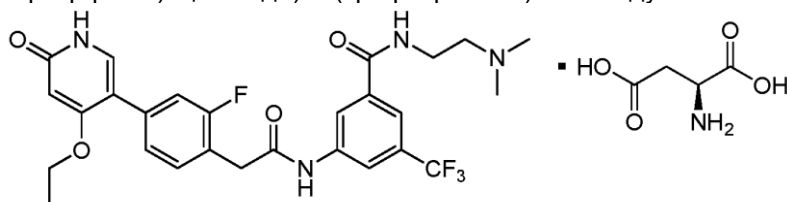
Кут дифракції [ $^{\circ}2\theta$ ]	Міжатомна відстань [Å]
8,2804	10,67826
8,3585	10,57856
10,6756	8,28718
11,2515	7,86431
15,529	5,70635
16,0376	5,52652
19,9806	4,44392
20,3778	4,35818
20,7946	4,27176
22,6327	3,92883
23,2278	3,82633
23,3175	3,81497
23,6252	3,76597
24,5698	3,62028
24,6174	3,62238
24,902	3,57274
25,2799	3,52018
25,8512	3,44367
26,8957	3,31225
27,2572	3,26914
27,3858	3,25408
28,0514	3,17837
28,1463	3,16786
28,2384	3,16559

Раманівський спектр вказаної у заголовку сполуки реєстрували на спектрометрі Nicolet NXR 9650 FT-Raman, з дозволом  $4 \text{ см}^{-1}$  при збудженні випромінюванням лазера Nd:YVO<sub>4</sub> ( $\lambda=1064$  нм). Раманівський спектр цієї речовини показаний на фіг. 10 з основними піками, спостережуваними при 418,4, 453,5, 575,3, 635,8, 699,3, 771,0, 782,0, 805,0, 863,9, 893,8, 940,5, 974,2, 997,9, 1058,1, 1115,8, 1190,2, 1245,9, 1272,8, 1299,2, 1328,5, 1355,7, 1406,8, 1433,1, 1462,1, 1489,0, 1511,0, 1546,3, 1562,1, 1614,1, 1625,9, 1666,7, 1695,0, 2921,9, 2950,2, 2986,2, 3036,1, 3075,0 і  $3095,0 \text{ см}^{-1}$ .

Термограму диференціальної скануючої калориметрії (ДСК) вказаної у заголовку сполуки реєстрували на диференціальному скануючому калориметрі TA Instruments Q100, забезпеченому автоматичним пробовідбірником і холодильною системою охолодження, при струмі N<sub>2</sub> 40 мл/хв, і вона показана на фіг. 11. Експерименти проводилися з використанням швидкості нагріву  $15^{\circ}\text{C}/\text{хв}$  у покритій алюмінієм лунці. Термограма ДСК безводної солі хлористоводневої кислоти сполуки формули (I) показувала різку ендотерму з початковою температурою  $256,44^{\circ}\text{C}$ , температуру піку приблизно  $258,48^{\circ}\text{C}$ , і ентальпія  $128,0 \text{ Дж/г}$ . Фахівцevi в даній галузі зрозуміло, що початкова температура, температура піку і ентальпія ендотерми можуть мінятися залежно від умов експерименту.

Термограму термогравіметричного аналізу (ТГА) вказаної у заголовку сполуки реєстрували на термогравіметричному аналізаторі TA Instruments Q500, і вона показана на фіг. 12. Експерименти проводили при струмі N<sub>2</sub> 40 мл/хв і зі швидкістю нагріву  $15^{\circ}\text{C}/\text{хв}$ . Термограма ТГА безводної солі хлористоводневої кислоти сполуки формули (I) показувала незначну втрату маси в діапазоні температур від  $25^{\circ}\text{C}$  до  $150^{\circ}\text{C}$  і температуру початку термічного розкладання  $267,33^{\circ}\text{C}$ .

Приклад 6: аспартат N-(2-(диметиламіно)етил)-3-(2-(4-(4-етоксі-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)-2-фторфеніл)ацетамідо)-5-(трифторметил)бензаміду



Суспензію N-(2-(диметиламіно)етил)-3-(2-(4-(4-етоксі-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)-2-фторфеніл)ацетамідо)-5-(трифторметил)бензаміду (353,1 мг) в 8,4 мл ацетону перемішували

протягом 15 хв при температурі 23°C. Додавали L-аспарагінову кислоту (99 %-ва чистота, 85,1 мг, порошок, 1,0 еквівалент), і зразок нагрівали до температури 40°C і потім вносили затравку аспартату N-(2-(диметиламіно)етил)-3-(2-(4-(4-етоксі-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)-2-фторфеніл)ацетамідо)-5-(трифторметил)бензаміду. Зразок перемішували, і температуру циклічно міняли в діапазоні між 40°C і 5°C протягом 6 год. і потім перемішували при температурі 20°C протягом 0,5 год. Тверді речовини відділяли шляхом вакуумної фільтрації і сушили у вакуумній печі при температурі 40°C протягом щонайменше 16 годин з одержанням вказаної у заголовку сполуки у вигляді кристалічної твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР аналіз (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) показував стехіометрію 1:1 суміші кислота:вільна основа.

Одержання затравки

Суспензію N-(2-(диметиламіно)етил)-3-(2-(4-(4-етоксі-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)-2-фторфеніл)ацетамідо)-5-(трифторметил)бензаміду (25 мг) в 0,6 мл ацетону перемішували протягом 30 хв при температурі 23°C. Додавали L-аспарагінову кислоту (6,1 мг), і зразок нагрівали до температури 40°C. Зразок перемішували, і температуру циклічно міняли в діапазоні між 40°C і 5°C протягом 48 год., потім перемішували при температурі 20°C протягом 24 год., і потім при температурі 4°C протягом 24 год. Тверді речовини відділяли шляхом вакуумної фільтрації і сушили з одержанням вказаної у заголовку сполуки у вигляді кристалічної твердої речовини.

Рентгенівська порошкова дифрактограма (XRPD) цієї речовини (сіль аспарагінової кислоти сполуки формули (I)) показана на фіг. 13, і сума кутів дифракції і міжатомні відстані в ангстремах представлені в таблиці IV далі. Аналіз XRPD проводили на дифрактометрі PANalytical X'Pert Pro на Si нульових фонових пластинах. Умови проведення експерименту на установці включали: Cu K<sub>α</sub> випромінювання, напругу генератора: 45 кВ, струм генератора: 40 мА, розмір кроку: 0,02° 2θ.

ТАБЛИЦЯ IV

Кут дифракції [ $^{\circ}2\theta$ ]	Міжатомна відстань [Å]
6,7436	13,10777
6,9602	12,70047
7,6442	11,5654
11,7912	7,50553
13,9213	6,36149
14,7678	5,99377
15,5507	5,69372
15,6273	5,66596
15,7559	5,62001
16,241	5,45324
17,7233	5,00036
18,4499	4,80504
18,7127	4,73814
19,0754	4,64886
19,1568	4,62929
19,2284	4,62368
20,0643	4,42191
20,6095	4,30614
20,9589	4,23513
21,0645	4,21415
21,1555	4,20665
21,704	4,09141
22,0986	4,01922
22,8012	3,89694
23,0234	3,85984
23,1372	3,84111
23,2967	3,81516
23,694	3,75209
23,7674	3,74996
24,9715	3,56296
25,0549	3,55129
25,4173	3,50146
25,5014	3,49011
25,6884	3,46513
25,7417	3,45806
26,1759	3,40168
27,399	3,25254
28,2166	3,16013
31,1595	2,86805
35,8675	2,50164
35,9564	2,50187

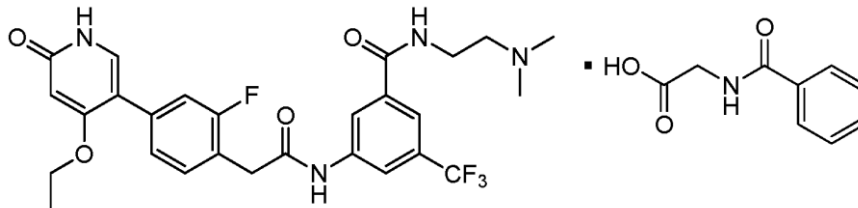
5 Раманівський спектр вказаної у заголовку сполуки реєстрували на спектрометрі Nicolet NXR 9650 FT-Raman, з дозволом  $4 \text{ см}^{-1}$  при збудженні випромінюванням лазера Nd:YVO<sub>4</sub> ( $\lambda=1064 \text{ нм}$ ). Раманівський спектр цієї речовини показаний на фіг. 14 з основними піками, спостережуваними при 452,2, 573,8, 690,5, 770,0, 806,8, 999,6, 1036,5, 1106,3, 1162,4, 1236,9, 1274,1, 1332,1, 1363,6, 1470,7, 1487,4, 1529,5, 1627,1, 1704,6, 2917,9 і  $3072,7 \text{ см}^{-1}$ .

10 Термограму диференціальної скануючої калориметрії (ДСК) вказаної у заголовку сполуки реєстрували на диференціальному скануючому калориметрі TA Instruments Q100, забезпеченому автоматичним пробовідбірником і холодильною системою охолодження, при струмі N<sub>2</sub> 40 мл/хв, і вона показана на фіг. 15. Експерименти проводилися з використанням швидкості нагріву  $15^{\circ}\text{C}/\text{хв}$  у покритій алюмінієм лунці. Термограма ДСК солі аспарагінової кислоти сполуки формули (I) показувала різку ендотерму з початковою температурою  $220,62^{\circ}\text{C}$ , температуру піку приблизно  $223,04^{\circ}\text{C}$ , і ентальпія  $75,76 \text{ Дж/г}$ . Фахівцevi в даній галузі зрозуміло, що початкова температура, температура піку й ентальпія ендотерми можуть мінятися залежно від умов експерименту.

15 Термограму термогравіметричного аналізу (ТГА) вказаної у заголовку сполуки реєстрували на термогравіметричному аналізаторі TA Instruments Q500, і вона показана на фіг. 16. Експерименти проводили при струмі N<sub>2</sub> 40 мл/хв і зі швидкістю нагріву  $15^{\circ}\text{C}/\text{хв}$ . Термограма ТГА

солі аспарагінової кислоти сполуки формули (I) показувала незначну втрату маси в діапазоні температур від 25°C до 150°C і температуру початку термічного розкладання 240,39°C.

Приклад 7: гіпурат N-(2-(диметиламіно)етил)-3-(2-(4-(4-етоксі-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)-2-фторфеніл)ацетамідо)-5-(трифторметил)бензаміду



5

Суспензію N-(2-(диметиламіно)етил)-3-(2-(4-(4-етоксі-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)-2-фторфеніл)ацетамідо)-5-(трифторметил)бензаміду (350 мг) в 8,4 мл ацетону перемішували протягом 15 хв при температурі 23°C. Додавали гіпурову кислоту (98 %-ва чистота, 117,3 мг, порошок, 1,0 еквівалент), і зразок нагрівали до температури 40°C, і потім вносили затравку гіпурату N-(2-(диметиламіно)етил)-3-(2-(4-(4-етоксі-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)-2-фторфеніл)ацетамідо)-5-(трифторметил)бензаміду. Зразок перемішували, і температуру циклічно міняли в діапазоні між 40°C і 5°C протягом 6 год. і потім перемішували при температурі 20°C протягом 0,5 год. Тверді речовини відділяли шляхом вакуумної фільтрації і сушили у вакуумній печі при температурі 40°C протягом щонайменше 16 годин з одержанням вказаної у заголовку сполуки у вигляді кристалічної твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР аналіз (500 Мгц, ДМСО-d<sub>6</sub>) показував стехіометрію 1:1 суміші кислота:вільна основа.

Одержання затравки

Суспензію N-(2-(диметиламіно)етил)-3-(2-(4-(4-етоксі-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)-2-фторфеніл)ацетамідо)-5-(трифторметил)бензаміду (25 мг) в 0,6 мл ацетону перемішували протягом 30 хв при температурі 23°C. Додавали гіпурову кислоту (8,4 мг) і зразок нагрівали до температури 40°C. Зразок перемішували, і температуру циклічно міняли в діапазоні між 40°C і 5°C протягом 48 год., потім перемішували при температурі 20°C протягом 24 год., і потім при температурі 4°C протягом 24 год. Тверді речовини відділяли шляхом вакуумної фільтрації і сушили з одержанням вказаної у заголовку сполуки у вигляді кристалічної твердої речовини.

Рентгенівська порошкова дифрактограма (XRPD) цієї речовини (сіль гіпурової кислоти сполуки формули (I)) показана на фіг. 17, і сума кутів дифракції і міжатомні відстані в ангстремах представлені в таблиці V далі. Аналіз XRPD проводили на дифрактометрі PANalytical X'Pert Pro на Si нульових фонових пластинах. Умови проведення експерименту на установці включали: Cu K $\alpha$  випромінювання, напругу генератора: 45 кВ, струм генератора: 40 мА, розмір кроку: 0,02° 2 $\theta$ .

ТАБЛИЦЯ V

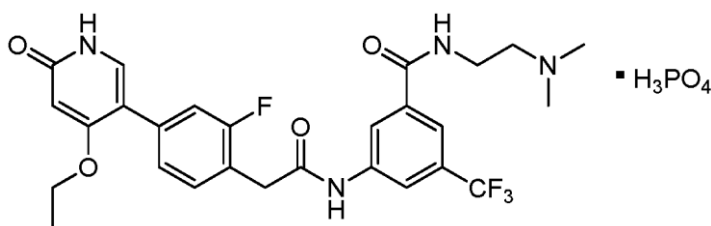
Кут дифракції [ $^{\circ}2\theta$ ]	Міжатомна відстань [Å]
6,1274	14,42462
9,2336	9,57788
10,068	8,78592
12,0304	7,35682
12,336	7,17522
12,625	7,01165
13,7792	6,42678
14,0043	6,32399
17,2054	5,15396
17,337	5,11513
18,0894	4,90404
18,3887	4,82487
18,9044	4,6944
19,022	4,66563
19,1238	4,64104
19,5997	4,52941
20,619	4,30774
21,1226	4,20269
21,2004	4,19785
21,5393	4,12231
21,7178	4,08883
22,4194	3,96243
22,8549	3,88791
23,4931	3,78371
23,6345	3,7614
24,9064	3,57212
27,2014	3,27573
27,3599	3,2571
27,4394	3,25592
27,6333	3,2255
27,96	3,18854

Раманівський спектр вказаної у заголовку сполуки реєстрували на спектрометрі Nicolet NXR 9650 FT-Raman, з дозволом  $4 \text{ см}^{-1}$  при збудженні випромінюванням лазера Nd:YVO<sub>4</sub> ( $\lambda=1064$  нм). Раманівський спектр цієї речовини показаний на фіг. 18 з основними піками, спостережуваними при 556,6, 618,1, 694,0, 771,4, 809,0, 916,5, 997,2, 1041,9, 1108,4, 1235,8, 1272,2, 1335,1, 1366,2, 1466,6, 1537,0, 1575,4, 1601,4, 1630,2, 1695,0, 2943,8 і  $3071,4 \text{ см}^{-1}$ .

Термограму диференціальної скануючої калориметрії (ДСК) вказаної у заголовку сполуки реєстрували на диференціальному скануючому калориметрі TA Instruments Q100, забезпеченому автоматичним пробовідбірником і холодильною системою охолодження, при струмі N<sub>2</sub> 40 мл/хв, і вона показана на фіг. 19. Експерименти проводилися з використанням швидкості нагріву  $15^{\circ}\text{C}/\text{хв}$  у покритій алюмінієм лунці. Термограма ДСК соли гіпурової кислоти сполуки формули (I) показувала різку ендотерму з початковою температурою  $232,10^{\circ}\text{C}$ , температуру піку приблизно  $233,32^{\circ}\text{C}$ , і ентальпія  $123,1 \text{ Дж/г}$ . Фахівцevi в даній галузі зрозуміло, що початкова температура, температура піку і ентальпія ендотерми можуть мінятися залежно від умов експерименту.

Термограму термогравіметричного аналізу (ТГА) вказаної у заголовку сполуки реєстрували на термогравіметричному аналізаторі TA Instruments Q500, і вона показана на фіг. 20. Експерименти проводили при струмі N<sub>2</sub> 40 мл/хв і зі швидкістю нагріву  $15^{\circ}\text{C}/\text{хв}$ . Термограма ТГА соли гіпурової кислоти сполуки формули (I) показувала незначну втрату маси в діапазоні температур від  $25^{\circ}\text{C}$  до  $150^{\circ}\text{C}$  і температуру початку термічного розкладання  $245,70^{\circ}\text{C}$ .

Приклад 8: N-(2-(диметиламіно)етил)-3-(2-(4-(4-етоксі-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)-2-фторфеніл)ацетамідо)-5-(трифторметил)бензамід фосфат



Суспензію N-(2-(диметиламіно)етил)-3-(2-(4-(4-етоксі-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)-2-фторфеніл)ацетамідо)-5-(трифторметил)бензаміду (352 мг) в 8,4 мл ацетону перемішували протягом 15 хв при температурі 23°C. Додавали фосфорну кислоту (3,0М розчин у воді, 1,0 еквівалент), і зразок нагрівали до температури 40°C, і потім вносили затравку фосфату N-(2-(диметиламіно)етил)-3-(2-(4-(4-етоксі-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)-2-фторфеніл)ацетамідо)-5-(трифторметил)бензаміду. Зразок перемішували, і температуру циклічно міняли в діапазоні між 40°C і 5°C протягом 6 год., і потім перемішували при температурі 20°C протягом 0,5 год. Тверді речовини відділяли шляхом вакуумної фільтрації і сушили у вакуумній печі при температурі 40°C протягом щонайменше 16 годин з одержанням вказаної у заголовку сполуки у вигляді кристалічної твердої речовини. Атомно-емісійна спектроскопія з індуктивно-зв'язаною плазмою показувала стехіометрію 1:1 суміші кислота:вільна основа.

Одержання затравки

Суспензію N-(2-(диметиламіно)етил)-3-(2-(4-(4-етоксі-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)-2-фторфеніл)ацетамідо)-5-(трифторметил)бензаміду (25 мг) в 0,6 мл ацетону перемішували протягом 30 хв при температурі 23°C. Додавали фосфорну кислоту (3,0М розчин у воді, 1,0 еквівалент) і зразок нагрівали до температури 40°C. Зразок перемішували, і температуру циклічно міняли в діапазоні між 40°C і 5°C протягом 48 год., потім перемішували при температурі 20°C протягом 24 год., і потім при температурі 4°C протягом 24 год. Тверді речовини відділяли шляхом вакуумної фільтрації і сушили з одержанням вказаної у заголовку сполуки у вигляді кристалічної твердої речовини.

Рентгенівська порошкова дифрактограма (XRPD) цієї речовини (сіль фосфорної кислоти сполуки формули (I)) показана на фіг. 21, і сума кутів дифракції і міжатомні відстані в ангстремах представлені в таблиці VI далі. Аналіз XRPD проводили на дифрактометрі PANalytical X'Pert Pro на Si нульових фонових пластинах. Умови проведення експерименту на установці включали: Cu K $\alpha$  випромінювання, напругу генератора: 45 кВ, струм генератора: 40 мА, розмір кроку: 0,02° 2 $\theta$ .

ТАБЛИЦЯ VI

Кут дифракції [°2 $\theta$ ]	Міжатомна відстань [Å]
5,51	16,03945
5,605	15,76764
7,6688	11,52832
9,9043	8,93072
11,1846	7,91119
15,352	5,77173
15,9554	5,5548
16,8019	5,27679
18,1765	4,88073
19,8809	4,46227
20,3291	4,3649
23,8956	3,72088
24,1905	3,67619
24,4455	3,63841
26,5298	3,3571
26,7277	3,3327
27,0256	3,29663
28,6856	3,10952

Раманівський спектр вказаної у заголовку сполуки реєстрували на спектрометрі Nicolet NXR 9650 FT-Raman, з дозволом 4 см<sup>-1</sup> при збудженні випромінюванням лазера Nd:YVO<sub>4</sub> ( $\lambda$ =1064 нм). Раманівський спектр цієї речовини показаний на фіг. 22 з основними піками, спостережуваними при 460,6, 484,5, 529,3, 577,0, 637,8, 696,3, 731,9, 773,1, 786,2, 805,7, 866,9,

888,7, 1002,3, 1035,6, 1187,1, 1242,7, 1275,9, 1296,0, 1326,2, 1357,6, 1375,1, 1441,7, 1466,0, 1510,1, 1531,6, 1580,3, 1624,5, 1698,2, 2936,4, 2964,1 і 3068,6 см<sup>-1</sup>.

Термограму диференціальної скануючої калориметрії (ДСК) вказаної у заголовку сполуки реєстрували на диференціальному скануючому калориметрі TA Instruments Q100, забезпеченому автоматичним пробовідбірником і холодильною системою охолодження, при струмі N<sub>2</sub> 40 мл/хв, і вона показана на фіг. 23. Експерименти проводилися з використанням швидкості нагріву 15°C/хв у покритій алюмінієм лунці. Термограма ДСК солі фосфорної кислоти сполуки формули (I) показувала різку ендотерму з початковою температурою 235,69°C, температуру піку приблизно 242,24°C, і ентальпія 135,3 Дж/г. Фахівцям в даній галузі зрозуміло, що початкова температура, температура піку й ентальпія ендотерми можуть мінятися залежно від умов експерименту.

Термограму термогравіметричного аналізу (ТГА) вказаної у заголовку сполуки реєстрували на термогравіметричному аналізаторі TA Instruments Q500, і вона показана на фіг. 24. Експерименти проводили при струмі N<sub>2</sub> 40 мл/хв і зі швидкістю нагріву 15°C/хв. Термограма ТГА солі фосфорної кислоти сполуки формули (I) показувала незначну втрату маси в діапазоні температур від 25°C до 150°C і температуру початку термічного розкладання 237,30°C.

#### БІОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Сполуки за даним винаходом випробовували на інгібуючу активність відносно кінази RET у ферментативному аналізі кінази RET, у клітинному механістичному аналізі і в аналізі клітинної проліферації.

#### Ферментативний аналіз кінази RET

Цитоплазматичний домен кінази RET людини (амінокислоти 658-1114, номер доступу NP\_000314.1) експресувався як N-кінцевий GST-злитий білок, використовуючи систему експресії бакуловірусу. GST-RET очищали, використовуючи глутатіон-сефарозну хроматографію. Ферментативний аналіз кінази RET проводили в загальному об'ємі 10 мкл із збільшенням концентрації інгібітору кінази RET як синглетний в 384-лунковому форматі таким чином: планшет із сполукою-інгібітором RET одержували, додаючи 100 нл інгібітору RET при різних концентраціях в 384-лунковий планшет. 5 мкл/лунка 2× ферментативної суміші (50 mM HEPES, (4-(2-гідроксietил)-1-піперазинетансульфонова кислота); 1 mM CHAPS (1 mM DTT, (3-[(3-холамідопропіл)диметиламонію]-1-пропансульфонат); 0,1 мг/мл BSA (альбумін бичачої сироватки); 1 mM DTT (дитіотреїтол); 0,2 nM кіназа RET) додавали в 384-лунковий планшет та інкубували протягом 30 хвилин при 23°C. Додавали 5 мкл/лунка 2× суміші субстрату (50 mM HEPES; 1 mM CHAPS; 0,1 мг/мл BSA; 20 мкл аденозин трифосфату; 20 mM MgCl<sub>2</sub> і 1 мкл біотинілованого пептидного субстрату) та інкубували протягом 1 години при 23°C. Додавали 10 мкл/лунка 2× суміші стоп/детекція (50 mM HEPES; 0,1 % BSA, 800 mM фториду калію; 50 mM EDTA (етилендіамінтетраоцтова кислота); 200× розбавлення антифосфотирозинового антитіла, міченого криптоматом європію; 62,5 nM стрептавідин-XL665), інкубували протягом 1 години при 23°C і зчитували на ридері гомогенної флуоресценції з тимчасовим дозволом. IC<sub>50</sub> апроксимували, використовуючи GraphPad Prism для сигмоїдальної кривої доза відповідь.

#### Клітинний механістичний аналіз кінази RET

Активність сполук за винаходом тестували на здатність інгібувати фосфорилювання конститутивної кінази RET у клітинному аналізі. Клітини TT (ATCC CRL-1803) клітинної лінії медулярного раку щитовидної залози з конститутивно активованою кіназою RET підтримували в 150 см<sup>2</sup> чашках у середовищі F12 Kaighn, 10 % ембріональна теляча сироватка, 1× Glutamax, 1× заміни амінокислоти, 1× антибіотики Пен/Стрепт, при температурі 37°C в 5 % вуглекислому газі. У 96-лунковий культуральний планшет висівали 1.0E5 TT клітини/лунка і залишали прилипати протягом ночі. Клітини TT обробляли різними концентраціями сполук-інгібіторів RET протягом 2 год. при 37°C в 5 %-вому діоксиді вуглецю, промивали крижаними PBS (фосфатно-сольовий буфер) і лізували, додаючи 200 мкл 25 mM Tris HCl, pH 7,5; 2 mM EDTA; 150 mM NaCl; 1 % дезоксихолат натрію; 1 % Triton X-100; 50 mM натрій бета-гліцерофосфат; 1 mM натрій ортованадат; 1× фосфатний інгібіторний коктейль #2 (Sigma #P5726); 1× фосфатний інгібіторний коктейль #3 (Sigma #P0044) і 1× повний міні EDTA вільний протеазний інгібіторний коктейль (Roche #4693159001), інкубували при -80°C протягом 10 хвилин, і відтавали на льоду. 100 мкл клітинного лізату TT протягом ночі при температурі 4°C додавали в 96-лунковий планшет, який покривали протягом ночі при 4°C при розведенні 1:1000 кролячим анти-RET антитілом (Cell Signaling #7032), блокували 1× PBS; 0,05 % Tween-20; 1 % бичачим сироватковим альбуміном. Планшети промивали 4× 200 мкл 1× PBS; 0,05 % Tween-20, і потім додавали 100 мкл 1:1000 розбавленого детекуючого антитіла проти фосфотирозину (Cell Signaling #7034) та інкубували протягом 1 години при 37°C. Планшети промивали 4× 200 мкл 1× PBS; 0,05 % Tween-20, і потім

додавали 100 мкл розбавленого 1:1000 анти-мишачого Ig антитіла, кон'югованого з пероксидазою хрину (Cell Signaling #7034) та інкубували протягом 30 хвилин при 37°C. Планшети промивали 4× 200 мкл 1× PBS; 0,05 % Tween-20, додавали 100 мкл субстрату TMB (3,3',5,5'-тетраметилбензидин) (Cell Signaling #7004), інкубували протягом 10 хвилин при 37°C, додавали 100 мкл стоп-розчину (Cell Signaling #7002), і оптичну щільність зчитували на спектрофотометрі при довжині хвилі 450 нм. IC<sub>50</sub> апроксимували, використовуючи GraphPad Prism для сигмоїдальної кривої доза відповідь.

Клітинний аналіз проліферації кінази RET

Активність сполук за винаходом тестували на здатність інгібувати клітинну проліферацію і клітинну виживаність. Клітини TT (ATCC CRL-1803) клітинної лінії медулярного раку щитовидної залози з конститутивно активованою кіназою RET підтримували в 150 см<sup>2</sup> чашках у середовищі F12 Kaighn, 10 % ембріональна теляча сироватка, 1× Glutamax, 1× замінні амінокислоти, 1× антибіотики Пен/Стрепт при температурі 37°C в 5 %-вому вуглекислому газі. 6.0E3 TT клітини/лунка в 50 мкл середовищі додані в 96-лунковий культуральний планшет і залишали прилипати протягом ночі. 50 мкл серійно розведених сполук-інгібіторів RET додавали в 96-лунковий планшет, що містить культивовані клітини TT та інкубували при 37°C в 5 %-вому двоокису вуглецю протягом восьми днів. Додавали 50 мкл CellTiter-Glo (Promega #G-7573), зміст перемішували протягом 1 хвилини на шейкері, потім 10 хвилин у темноті при 23°C і зчитували люмінесценцію за допомогою EnVision (PerkinElmer). IC<sub>50</sub> апроксимували, використовуючи GraphPad Prism для сигмоїдальної кривої доза відповідь.

Біологічні дані

Приведені як приклади сполуки за даним винаходом тестували в аналізах RET, описаних вище, і було виявлено, що вони є інгібіторами RET при IC<sub>50</sub> <10 мкМ. Дані для конкретних тестованих прикладів приведені нижче в таблиці 1, таким чином: +=10мкМ>IC<sub>50</sub>>100 нМ; +++=100 нМ≥IC<sub>50</sub>>10 нМ; ++++=IC<sub>50</sub>≤10 нМ.

Таблиця 1

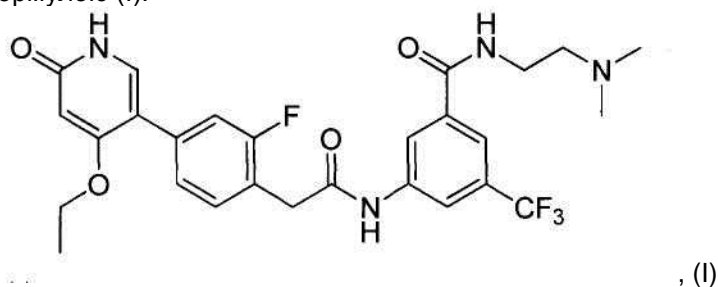
Приклад №	Кіназа RET людини ферментатив. IC <sub>50</sub>	Кіназа RET людини клітинна механістич. IC <sub>50</sub>	Кіназа RET людини клітинна проліферація IC <sub>50</sub>
1	+++	++	++
2	+++	++	++

Модель гіперчутливості товстої кишки in vivo

Ефективність сполук-інгібіторів кінази RET може бути оцінена на моделі гіперчутливості товстої кишки in vivo (Hoffman, J.M., et al., Gastroenterology, 2012, 142:844-854).

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

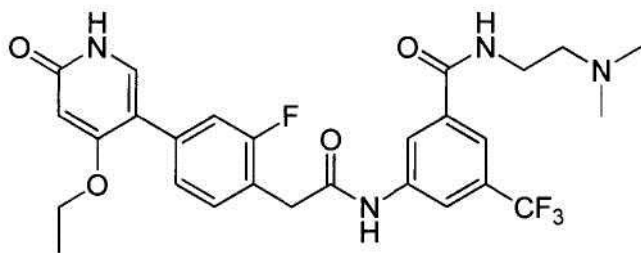
1. Сполука, яка являє собою N-(2-(диметиламіно)етил)-3-(2-(4-(4-етоксі-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)-2-фторфеніл)ацетамідо)-5-(трифторметил)бензамід, представлена формулою (I):



або її фармацевтично прийнятна сіль.

2. Сполука, яка являє собою N-(2-(диметиламіно)етил)-3-(2-(4-(4-етоксі-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)-2-фторфеніл)ацетамідо)-5-(трифторметил)бензамід, представлена формулою (I):





(I).

3. Фармацевтично прийнятна сіль сполуки за п. 1, вибрана з групи, що включає сіль хлористоводневої кислоти, сіль аспарагінової кислоти, сіль гіпурової кислоти і сіль фосфорної кислоти.

5 4. Фармацевтично прийнятна сіль сполуки за п. 3, яка являє собою сіль хлористоводневої кислоти.

5. Кристалічна сіль гідрохлориду N-(2-(диметиламіно)етил)-3-(2-(4-(4-етоксі-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)-2-фторфеніл)ацетамідо)-5-(трифторметил)бензаміду відповідно до п. 1, що характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою (XRPD), що містить щонайменше дев'ять кутів дифракції, при вимірюванні з використанням Cu K $\alpha$  випромінювання, вибраних з групи, що складається з близько 8,3, 8,4, 10,7, 11,3, 15,5, 16,0, 20,0, 20,4, 20,8, 22,6, 23,2, 23,3, 23,6, 24,6, 24,9, 25,3, 25,9, 26,9, 27,3, 27,4, 28,1 і 28,2 градусів 2 $\theta$ .

6. Кристалічна сіль за п. 5, що характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою (XRPD), що містить кути дифракції, при вимірюванні з використанням Cu K $\alpha$  випромінювання, близько 8,3, 8,4, 10,7, 11,3, 15,5, 16,0, 20,0, 20,4, 20,8, 22,6, 23,2, 23,3, 23,6, 24,6, 24,9, 25,3, 25,9, 26,9, 27,3, 27,4, 28,1 і 28,2 градусів 2 $\theta$ .

7. Фармацевтична композиція, що містить сполуку або фармацевтично прийнятну сіль за будь-яким з пп. 1-6 і фармацевтично прийнятну допоміжну речовину

8. Застосування сполуки або її фармацевтично прийнятної солі за будь-яким з пп. 1-6 при одержанні лікарського засобу для лікування захворювання, опосередкованого кіназою, реаранжованою під час трансфекції (RET).

9. Застосування за п. 8, де захворювання, опосередковане кіназою, реаранжованою під час трансфекції (RET), вибране з групи, яка включає синдром подразненого кишечника, біль, пов'язаний із синдромом подразненого кишечника, функціональний запор, функціональну діарею, хронічний ідіопатичний запор, функціональний больовий синдром живота, функціональний аноректальний біль та запальне захворювання кишечника.

10. Застосування за п. 8, де захворювання, опосередковане кіназою, реаранжованою під час трансфекції (RET), являє собою синдром подразненого кишечника.

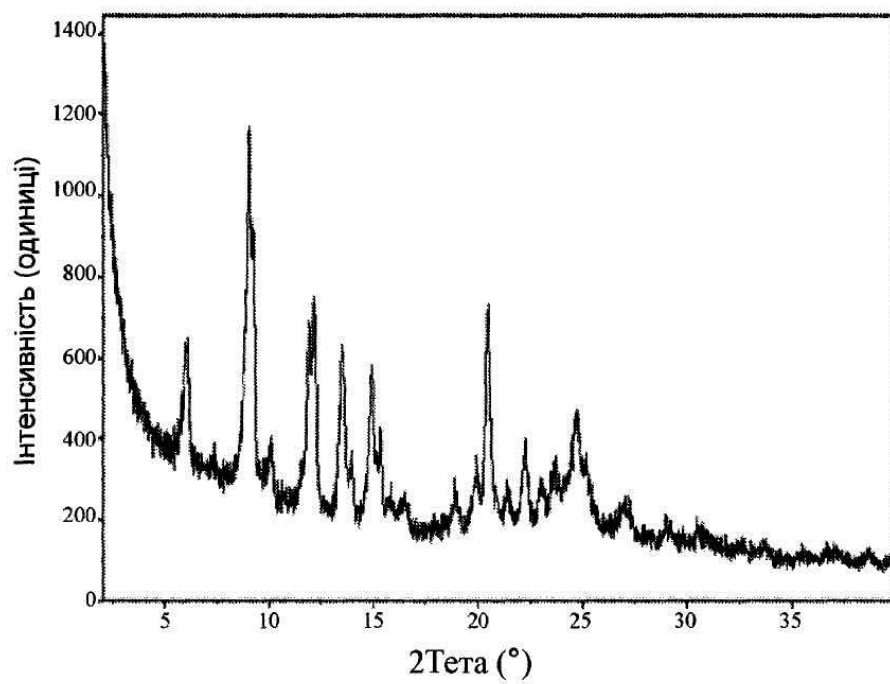
11. Застосування за п. 8, де захворювання, опосередковане кіназою, реаранжованою під час трансфекції (RET), являє собою біль, пов'язаний із синдромом подразненого кишечника.

12. Спосіб лікування захворювання, опосередкованого кіназою, реаранжованою під час трансфекції (RET), що включає введення людині, що цього потребує, ефективної кількості сполуки або фармацевтично прийнятної солі за будь-яким з пп. 1-6.

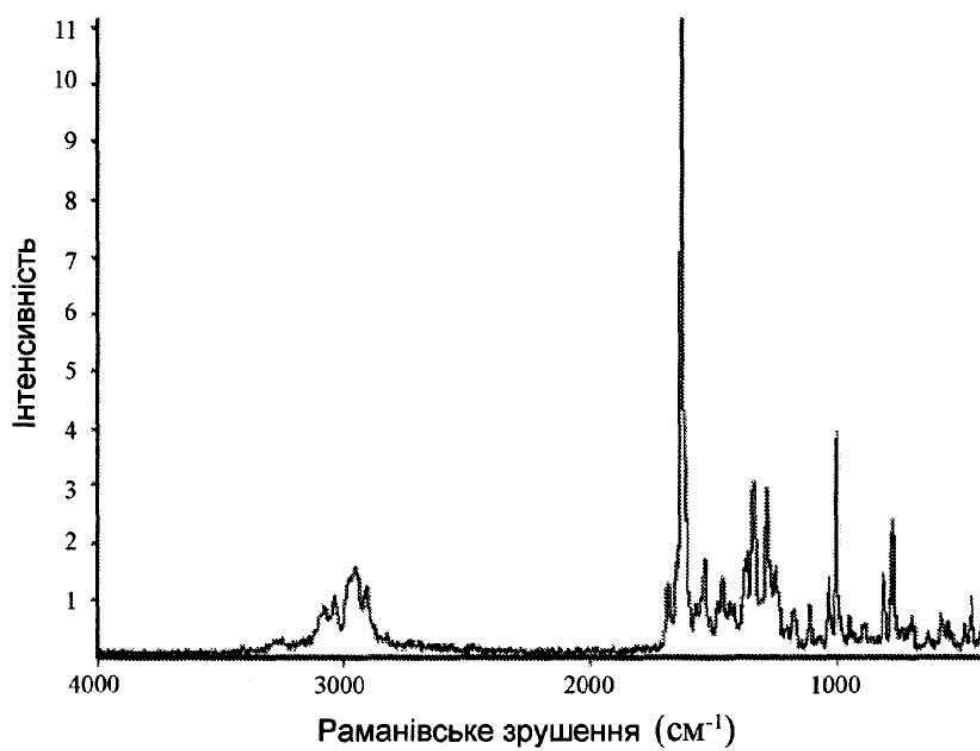
13. Спосіб за п. 12, який **відрізняється** тим, що захворювання, опосередковане кіназою, реаранжованою під час трансфекції (RET), вибране з групи, яка включає синдром подразненого кишечника, біль, пов'язаний із синдромом подразненого кишечника, функціональний запор, функціональну діарею, хронічний ідіопатичний запор, функціональний больовий синдром живота, функціональний аноректальний біль та запальне захворювання кишечника.

14. Спосіб за п. 12, який **відрізняється** тим, що захворювання, опосередковане кіназою, реаранжованою під час трансфекції (RET), являє собою синдром подразненого кишечника.

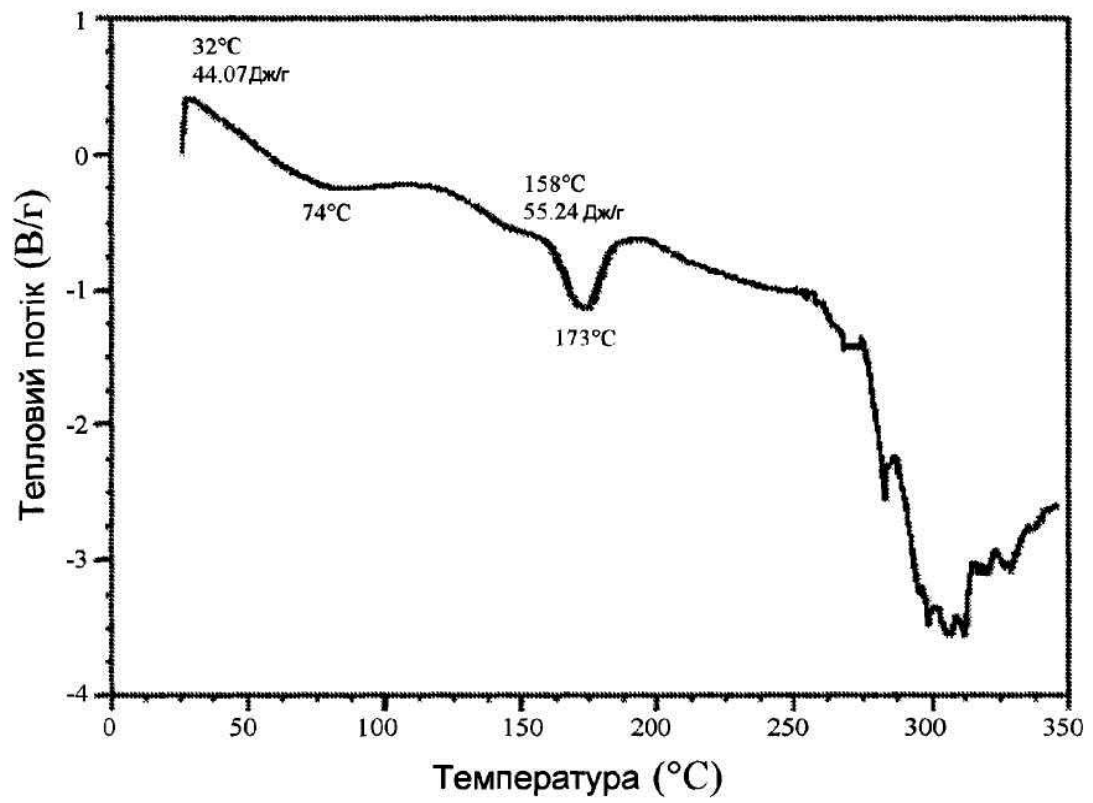
15. Спосіб за п. 12, який **відрізняється** тим, що захворювання, опосередковане кіназою, реаранжованою під час трансфекції (RET), являє собою біль, пов'язаний із синдромом подразненого кишечника.



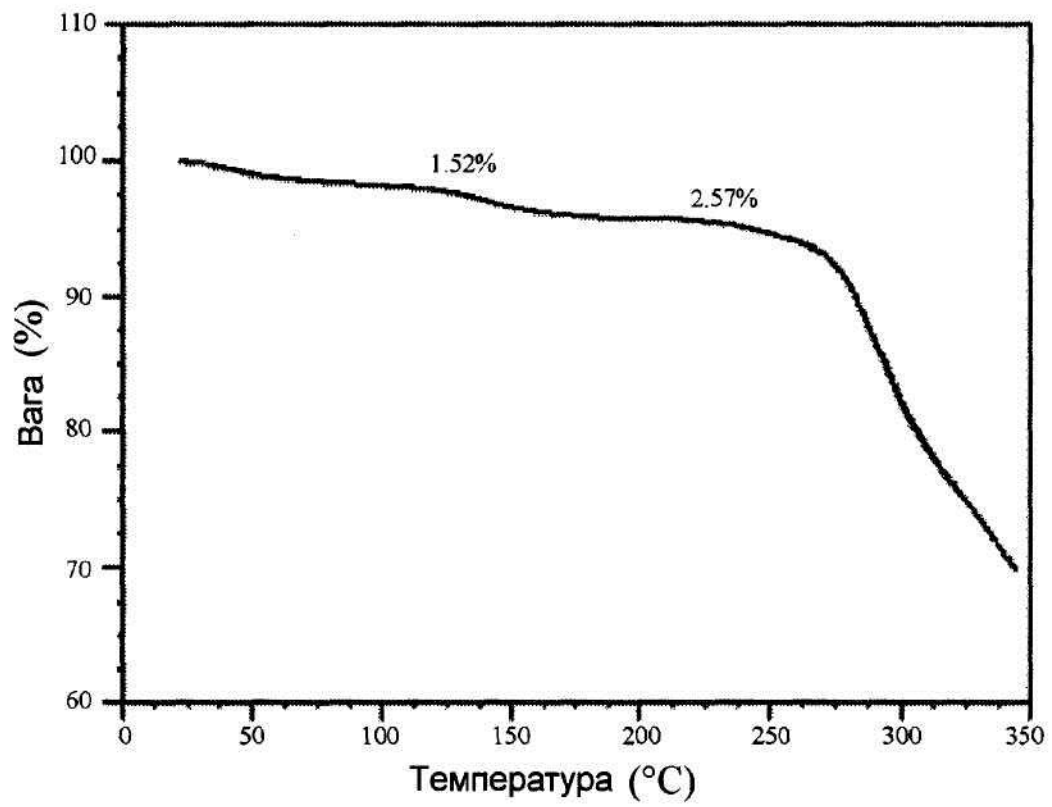
ФІГ. 1



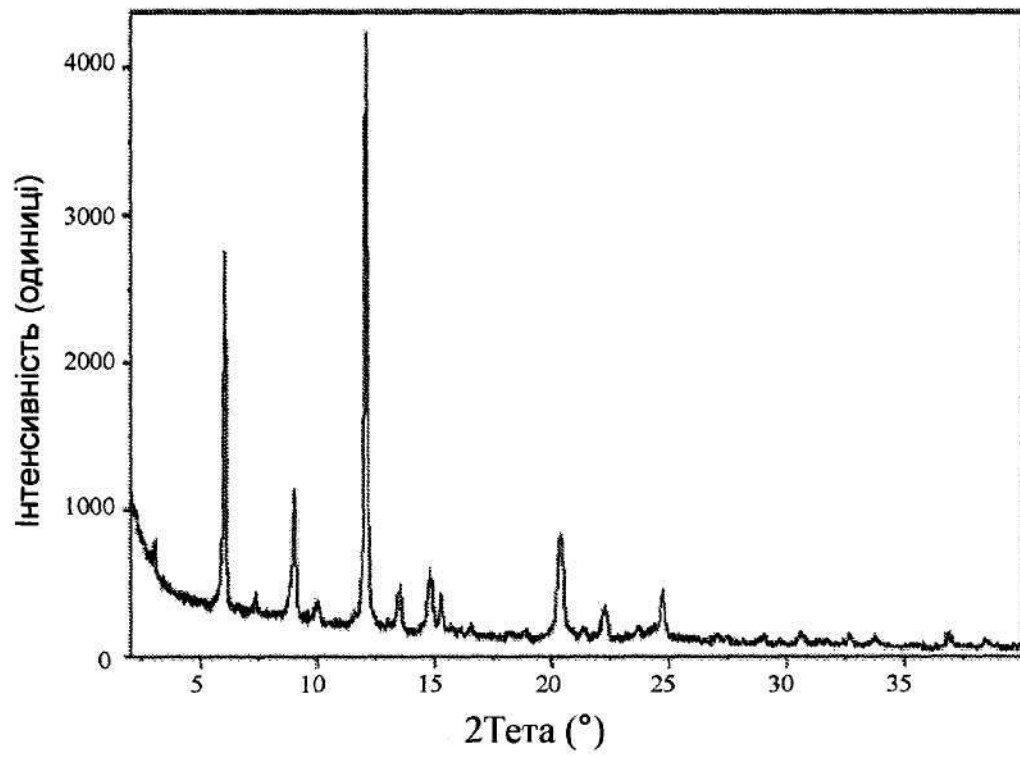
ФІГ. 2



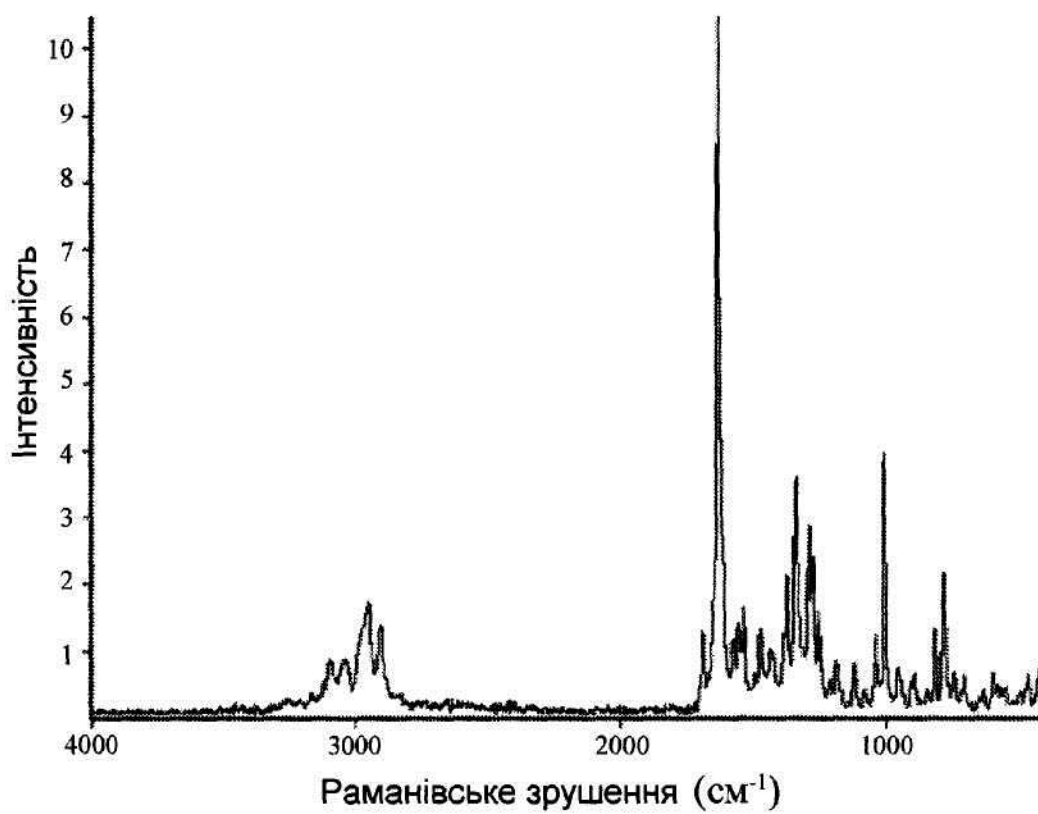
ФІГ. 3



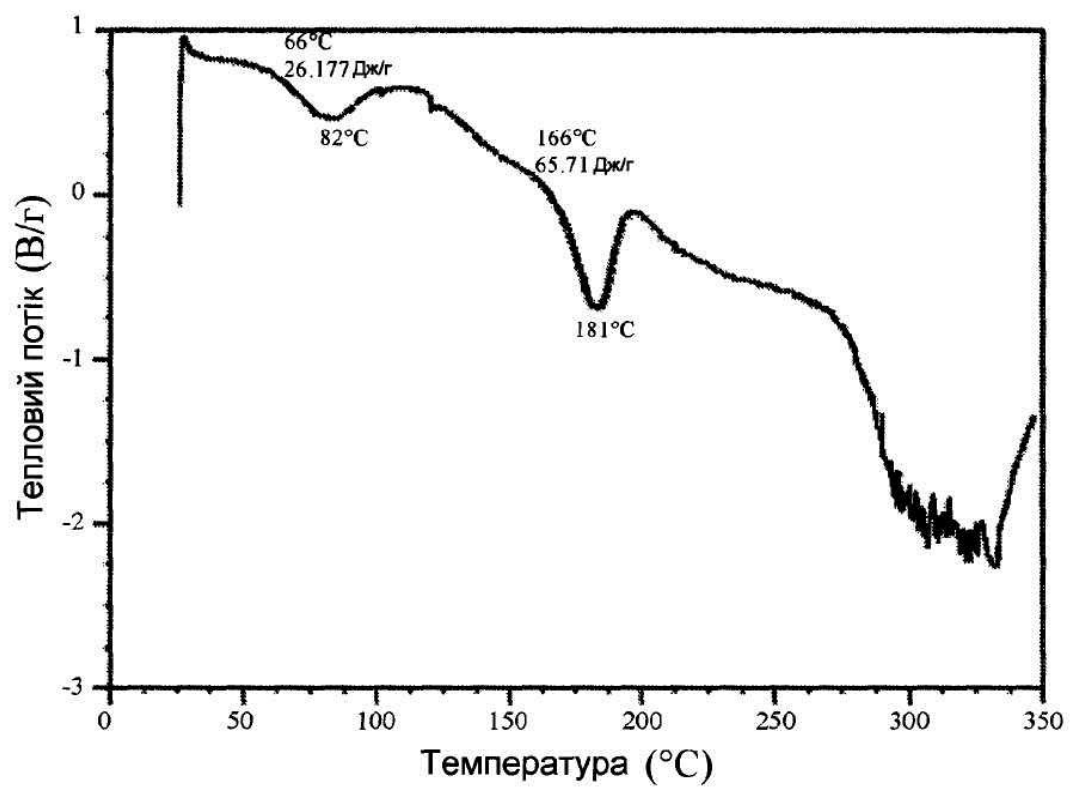
ΦΙΓ. 4



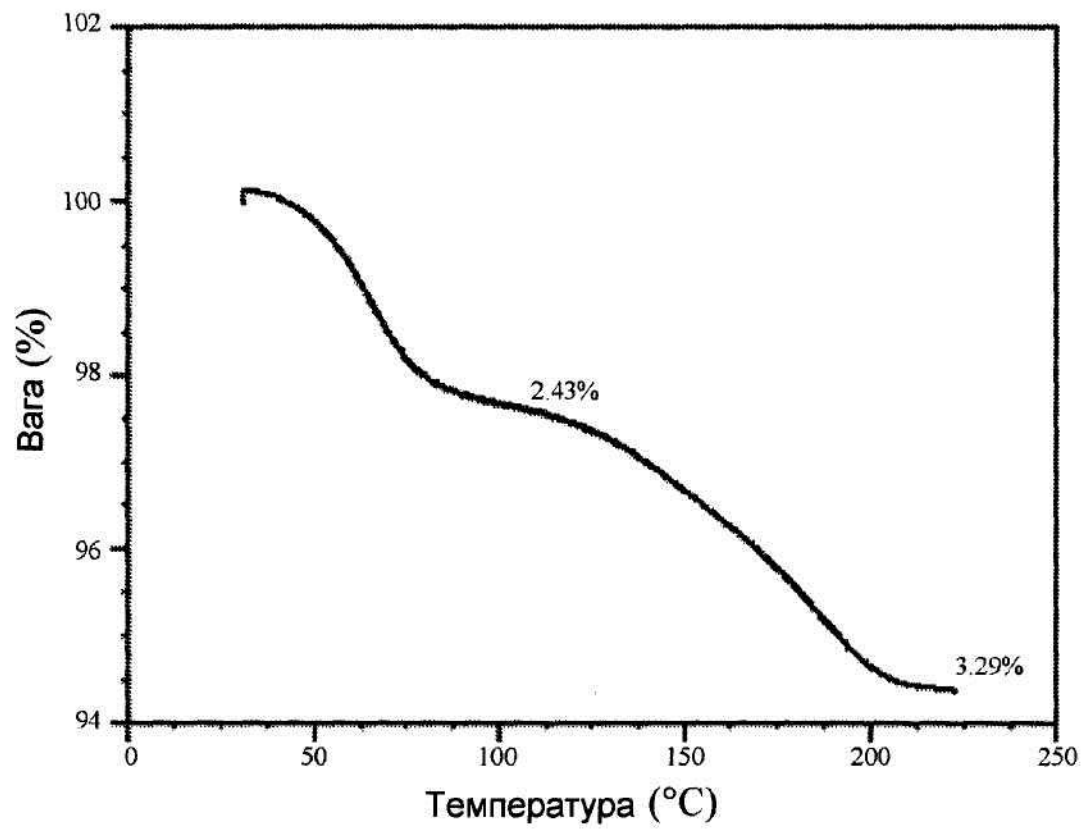
ФІГ. 5



ФІГ. 6

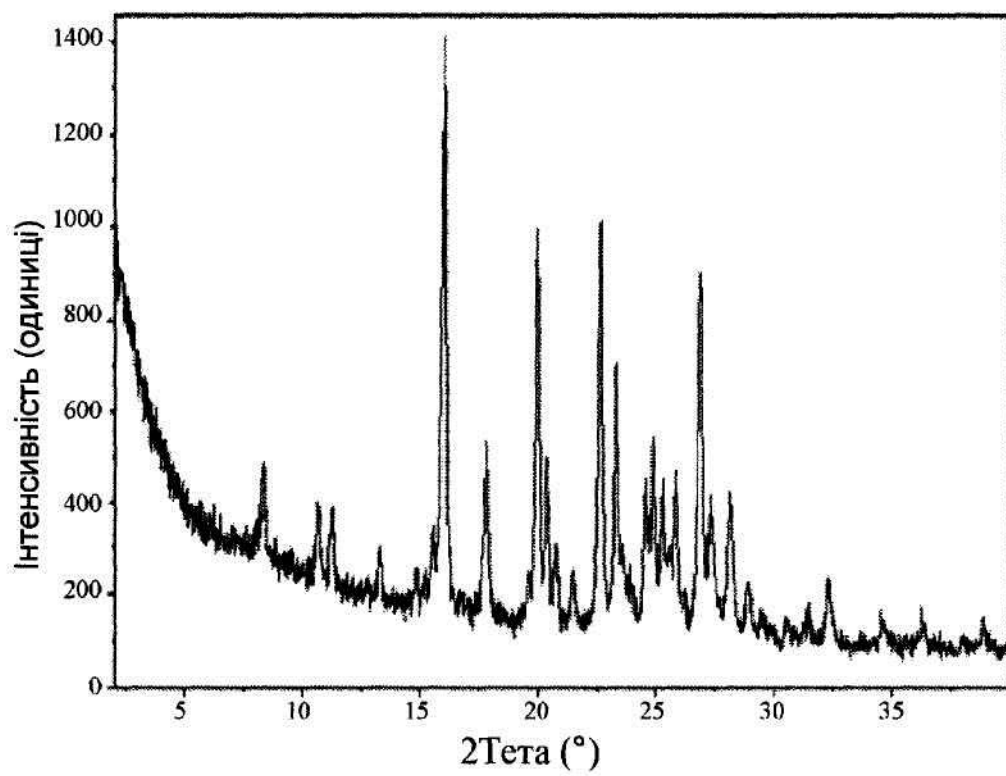


ФІГ. 7

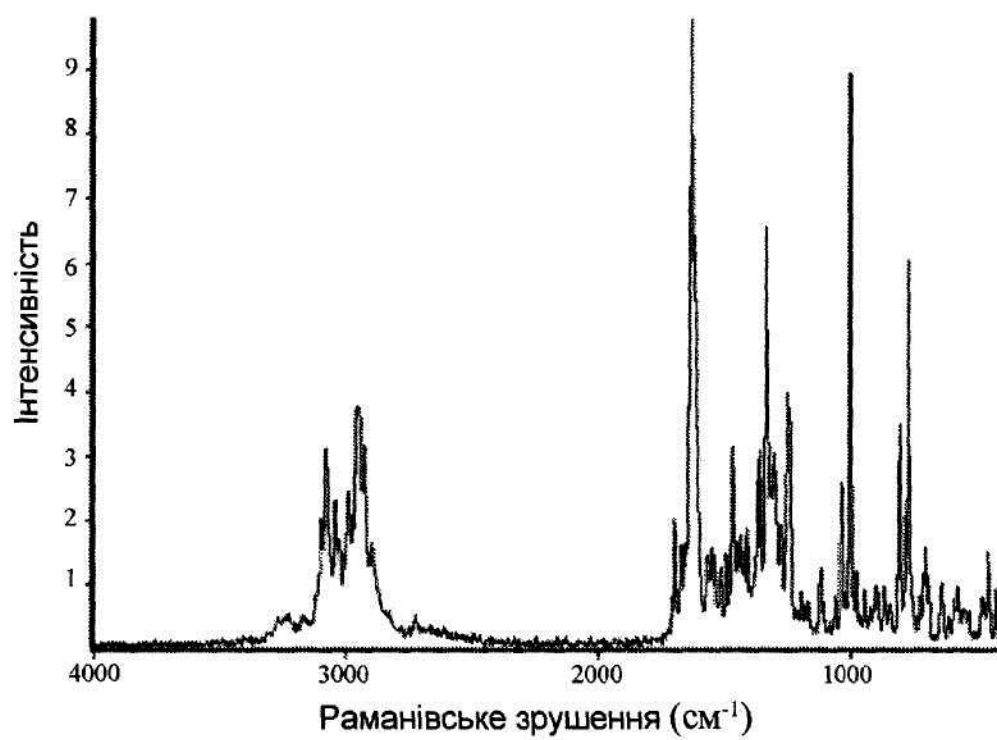


ФІГ. 8

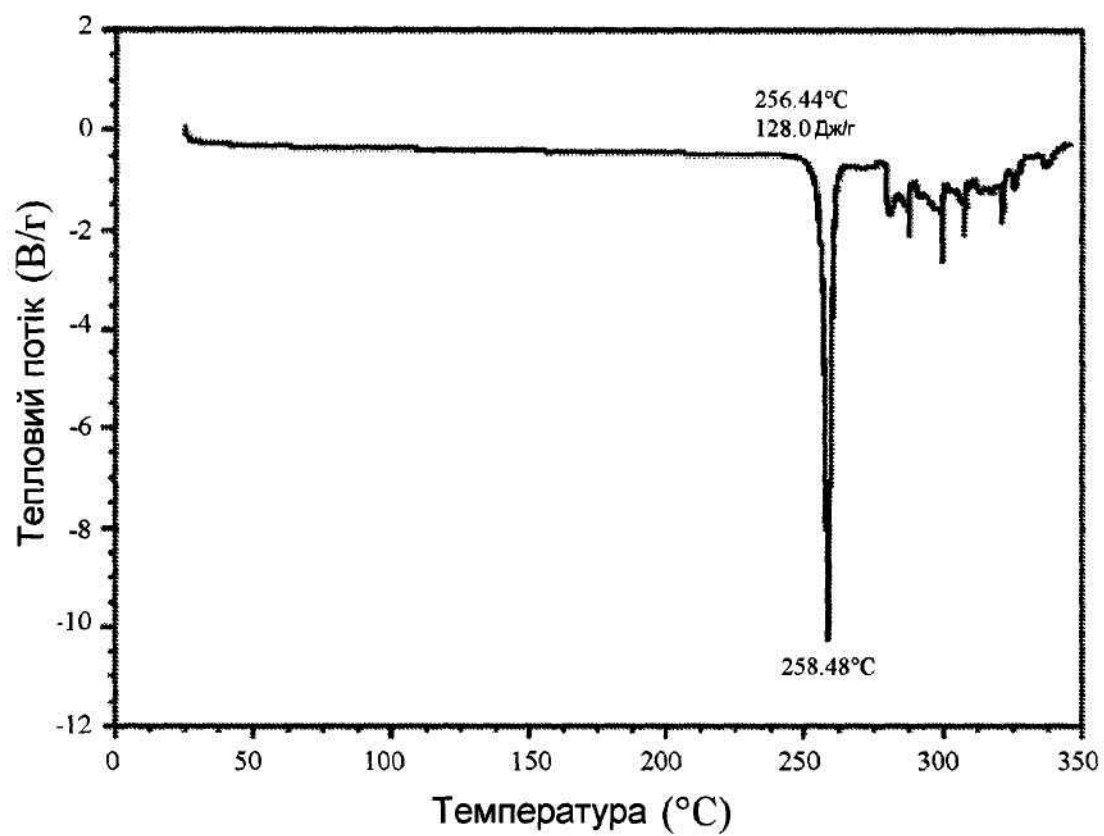




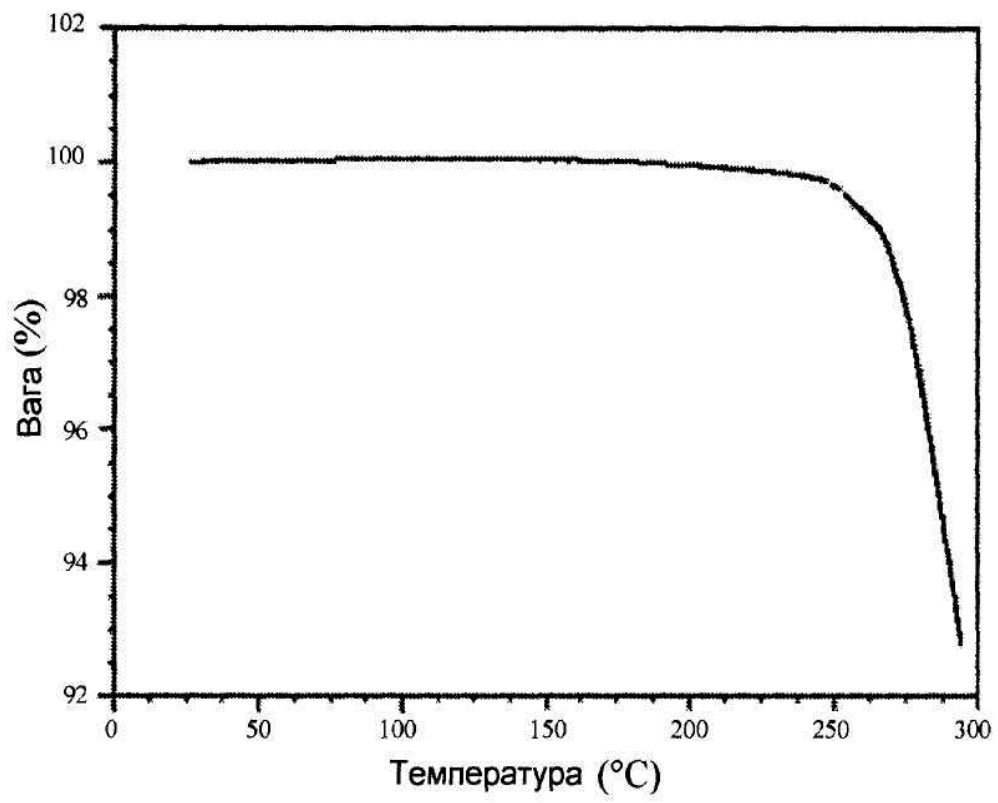
ФІГ. 9



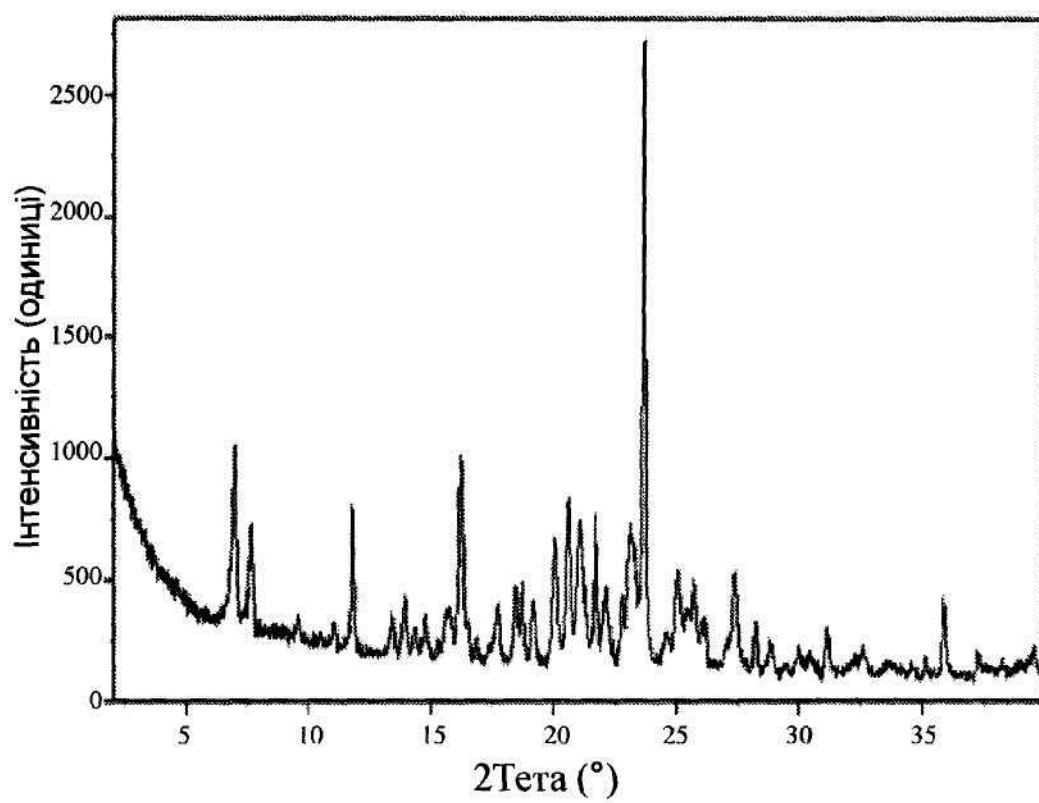
ФІГ. 10



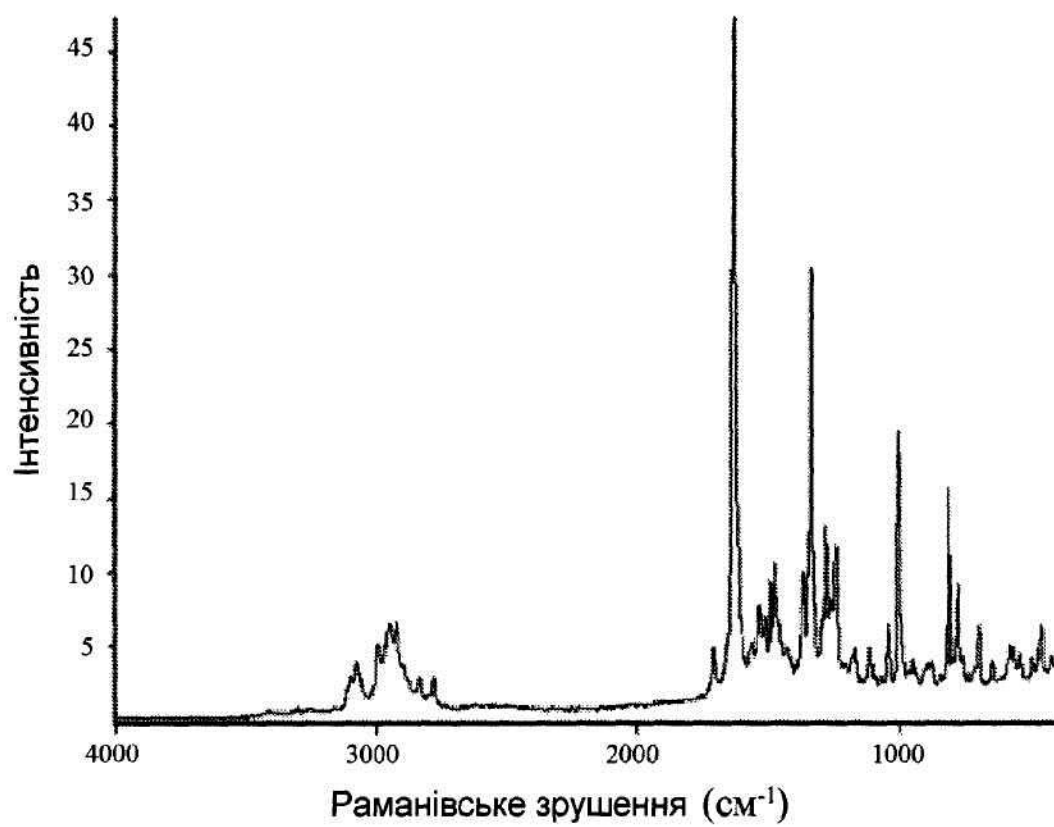
ФІГ. 11



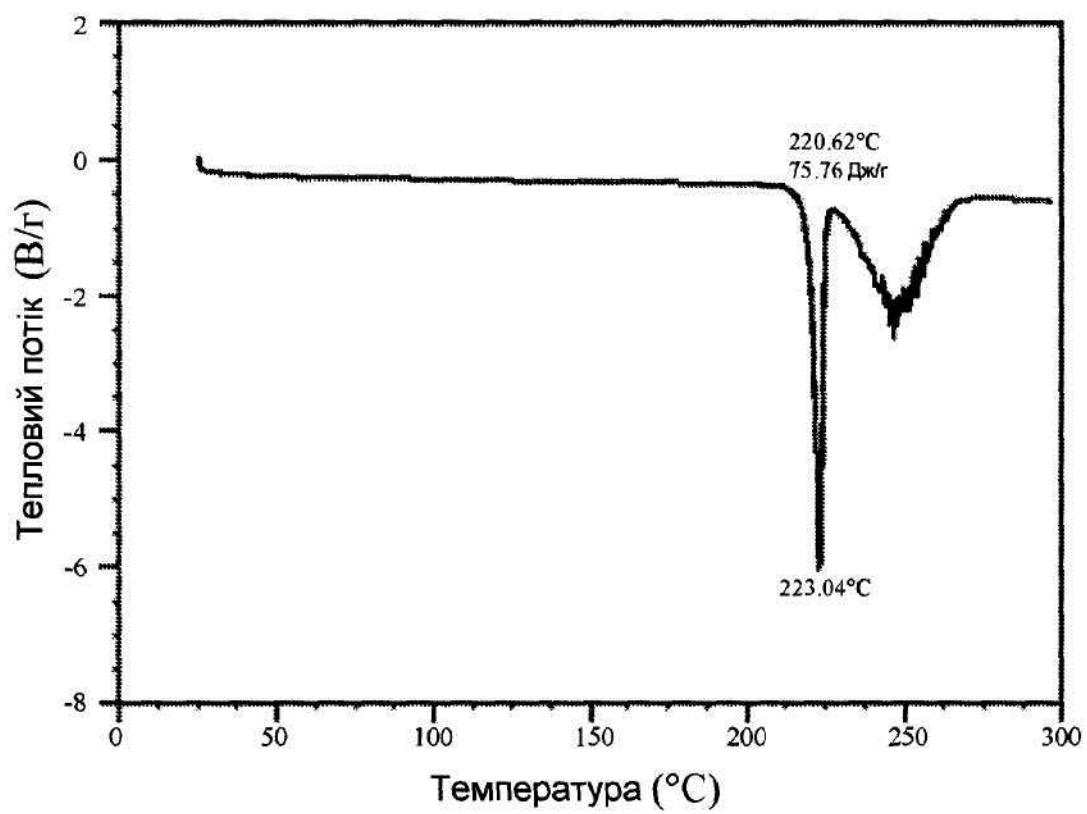
ФІГ. 12



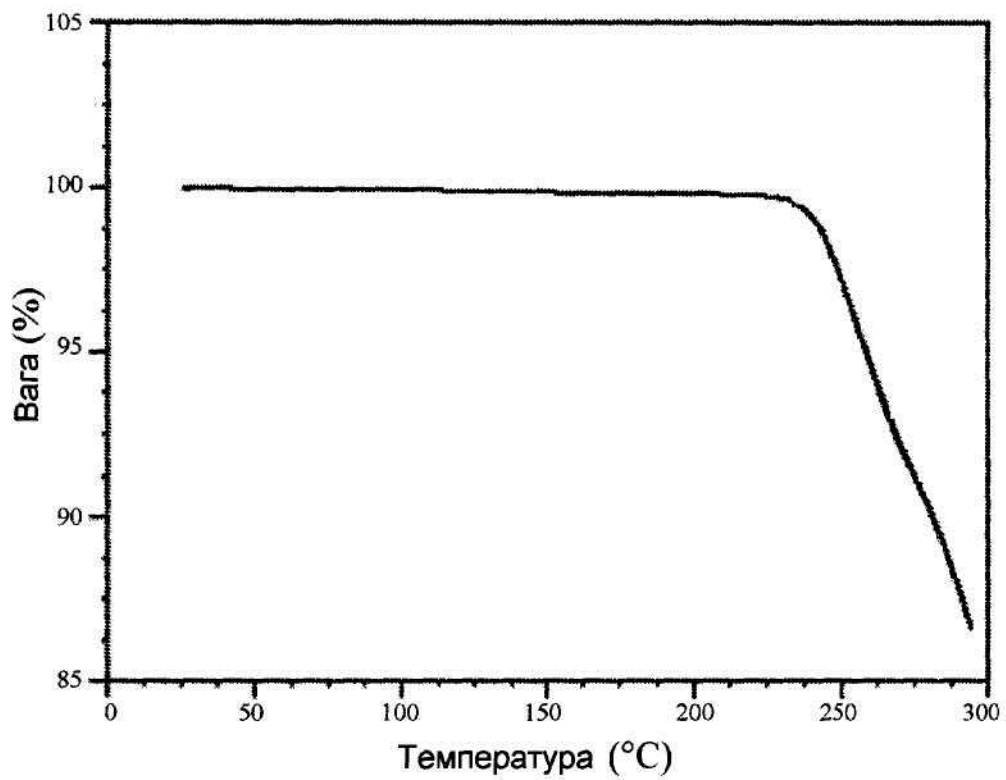
ФІГ. 13



ФІГ. 14

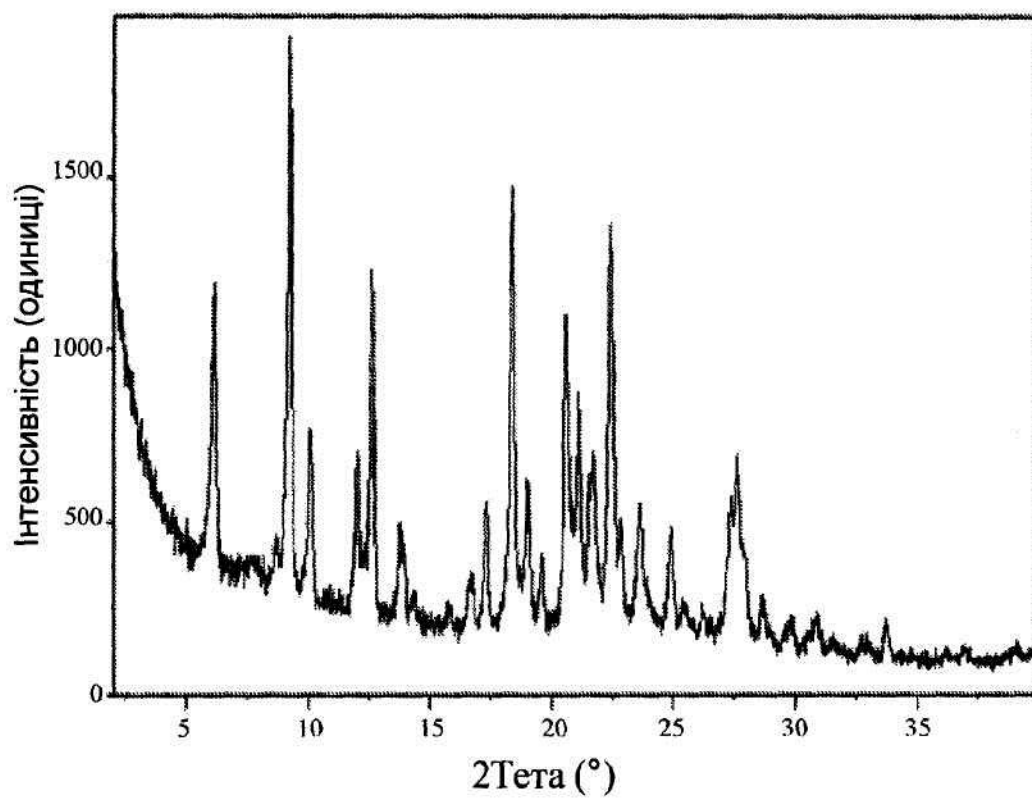


ФІГ. 15

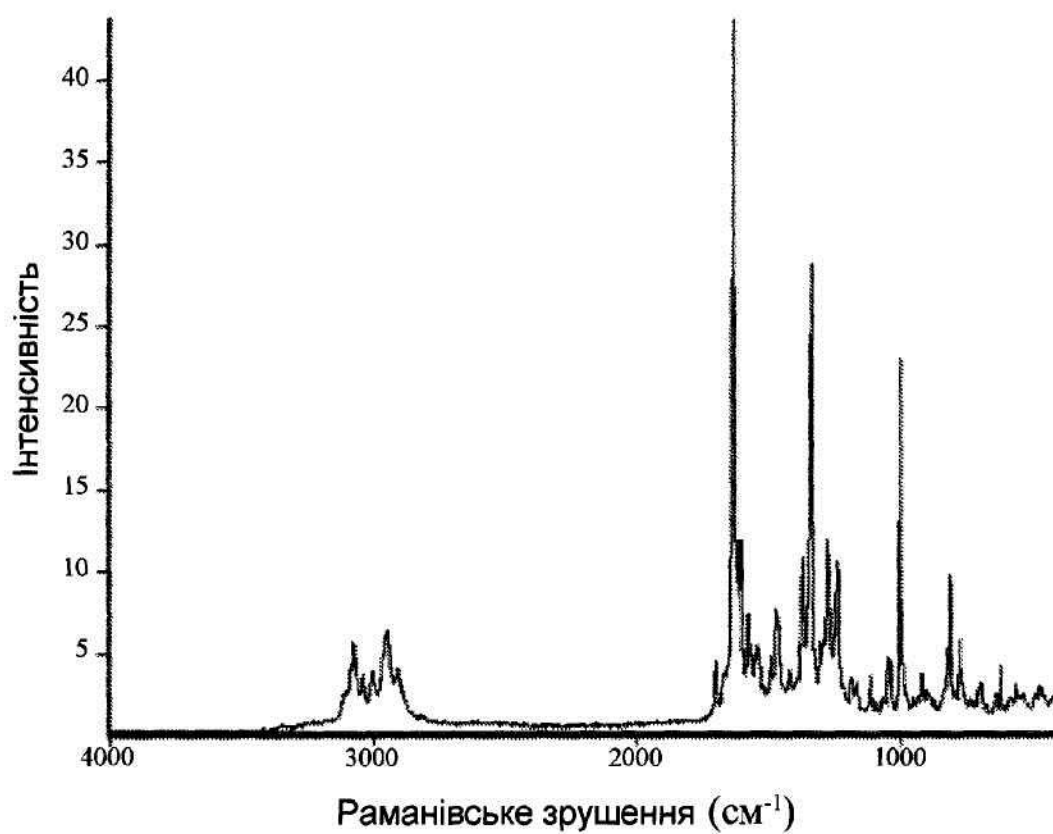


ФІГ. 16

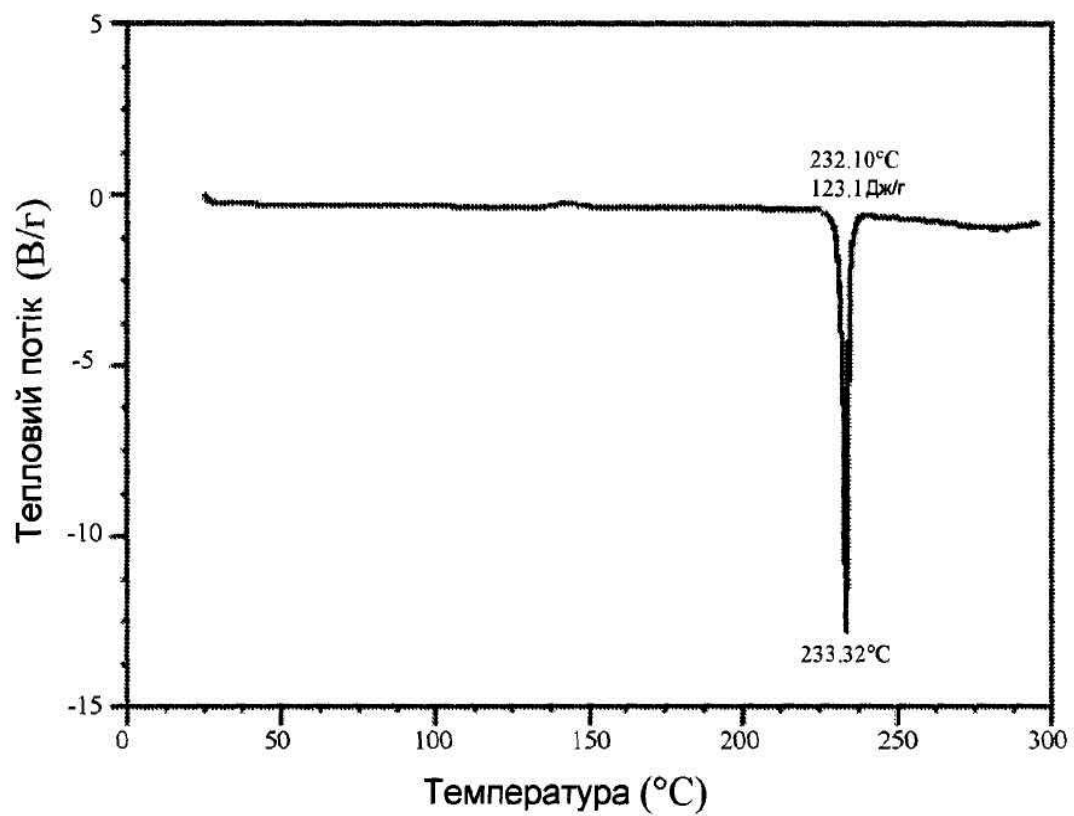




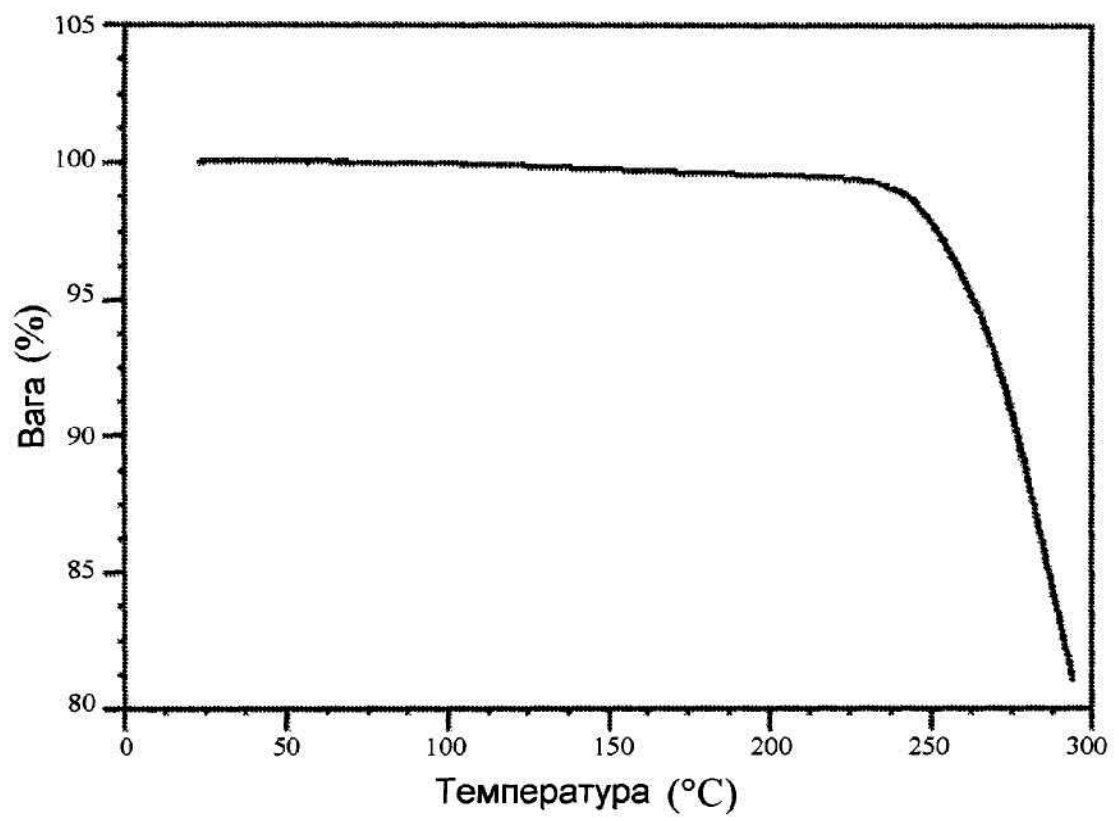
ФІГ. 17



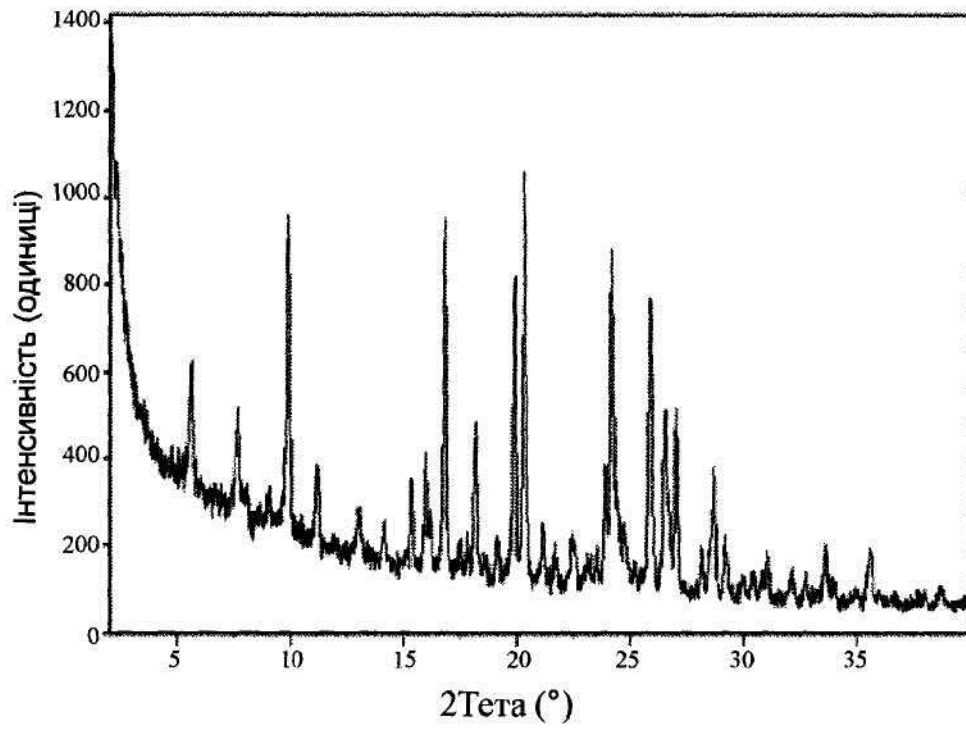
ФІГ. 18



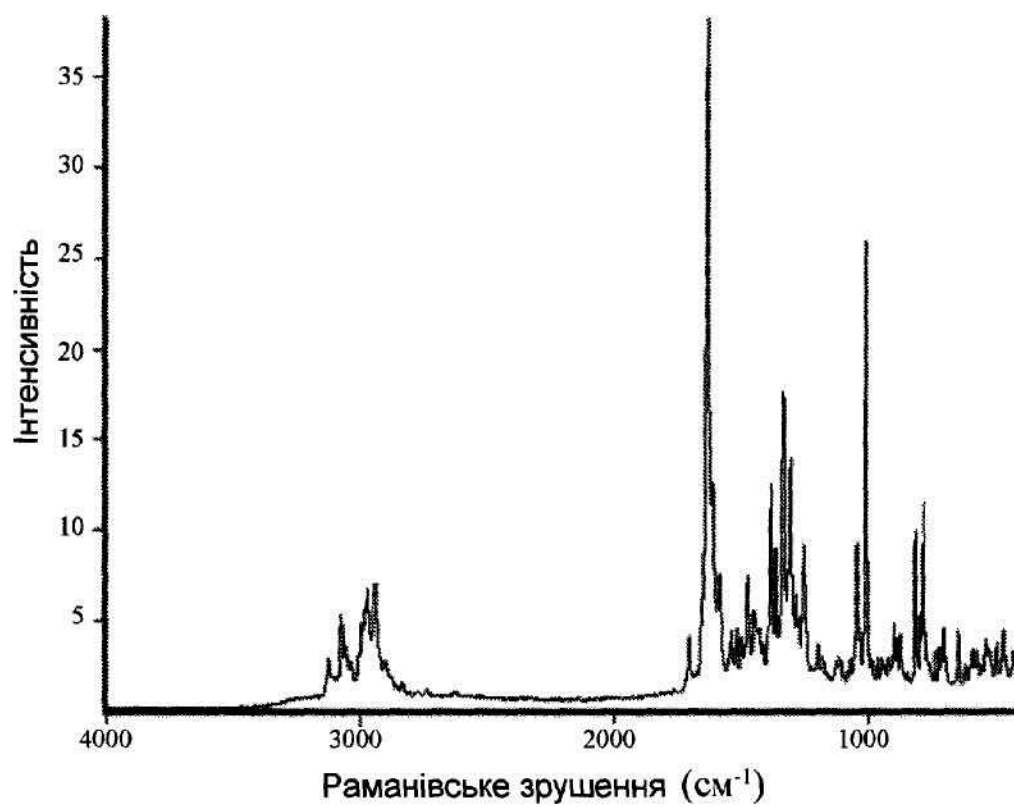
ФІГ. 19



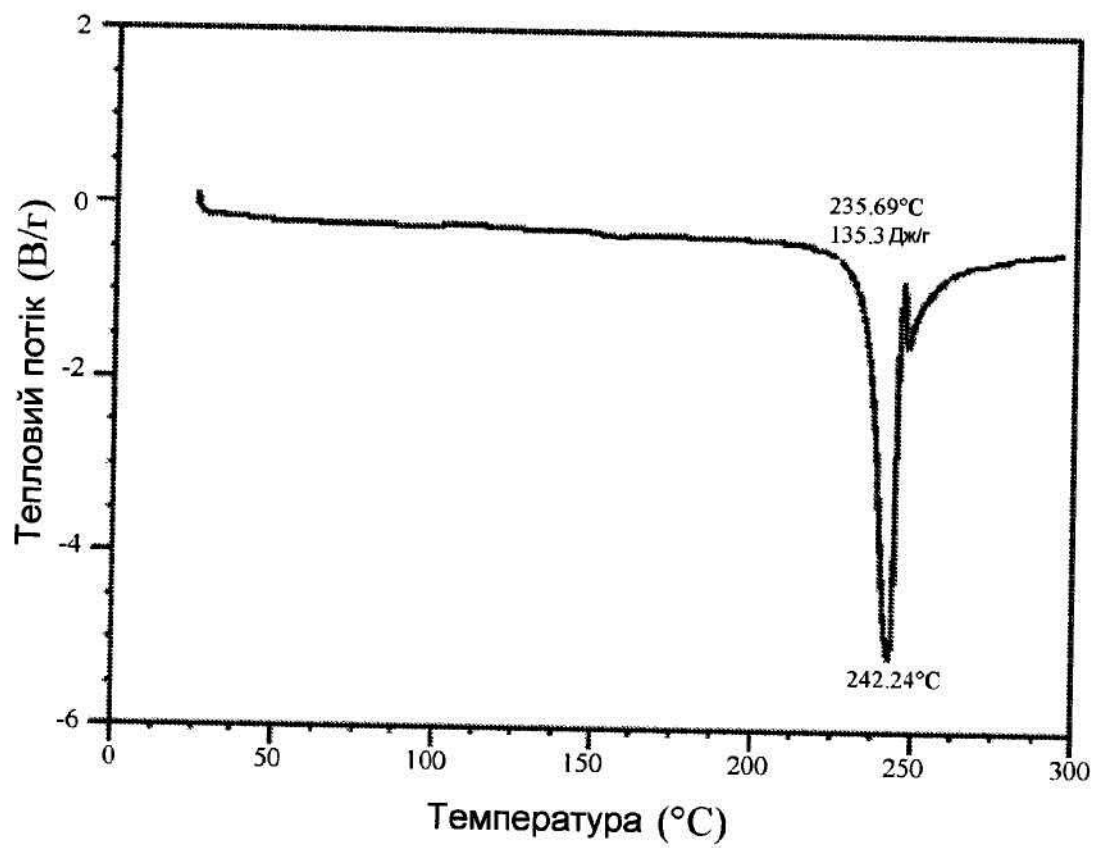
ФІГ. 20



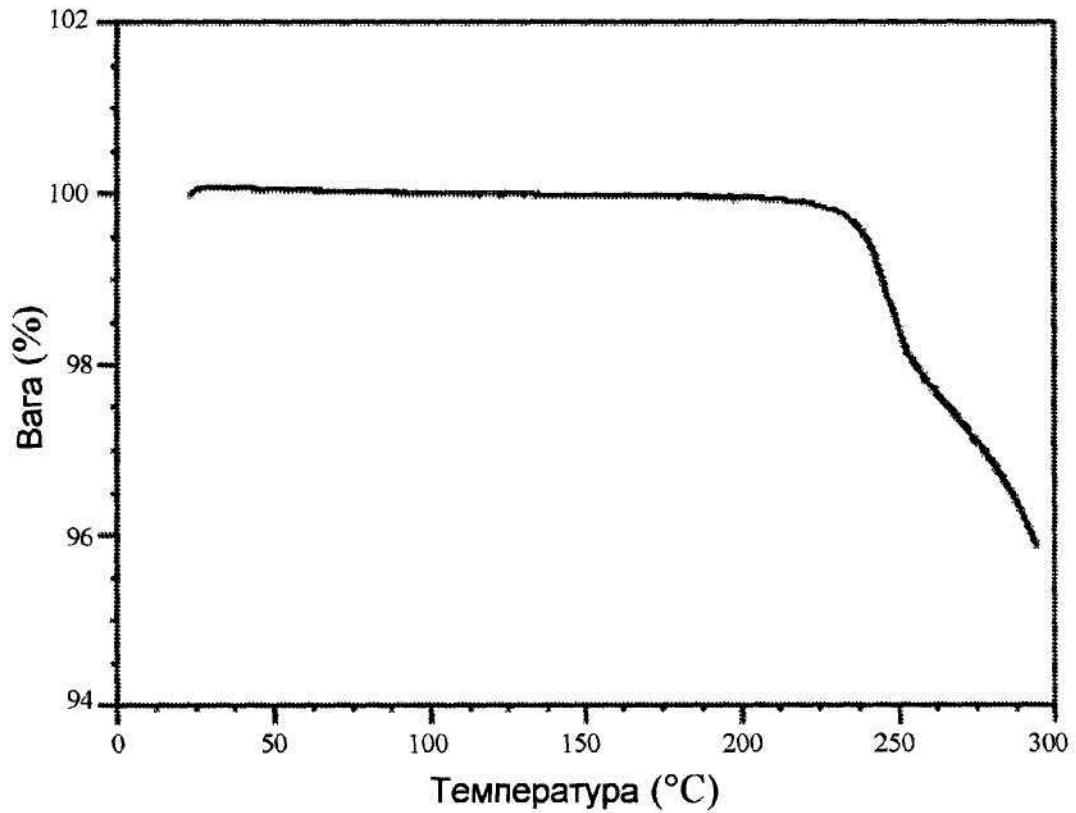
ФІГ. 21



ФІГ. 22



ФІГ. 23



ФІГ. 24

---

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

---

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,  
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

---

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601