



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **120632** (13) **C2**  
(51) МПК (2019.01)  
**C07D 471/04** (2006.01)  
**A61K 31/437** (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 07489</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и):	<b>Чень Жунлянь (US),</b> <b>Ітібакасе Томонорі (JP),</b> <b>Ма Чуньжун (US),</b> <b>Меттьюс Кристофер (US),</b> <b>Мотойосі Хадзіме (JP),</b> <b>О'Брайан Колін (US),</b> <b>Ядзі Кентаро (JP),</b> <b>Йосікава Наокі (JP)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки:	<b>17.12.2015</b>	<b>(73)</b> Власник(и):	<b>ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛ КОМПАНІ</b> <b>ЛІМІТЕД,</b> 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 541-0045, Japan (JP)
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід:	<b>10.01.2020</b>	<b>(74)</b> Представник:	<b>Бочаров Максим Анатолійович, реєстр. №367</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>62/093,564,</b> <b>62/115,223,</b> <b>62/180,222</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	EP 2516434 A1, 31.10.2012
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>18.12.2014,</b> <b>12.02.2015,</b> <b>16.06.2015</b>		
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	<b>US,</b> <b>US,</b> <b>US</b>		
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку:	<b>11.12.2017, Бюл.№ 23</b>		
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>10.01.2020, Бюл.№ 1</b>		
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	<b>РСТ/IB2015/002489,</b> <b>17.12.2015</b>		

**(54) ТВЕРДІ ФОРМИ КОНДЕНСОВАНИХ ГЕТЕРОАРОМАТИЧНИХ ПІРОЛІДИНОНІВ**

**(57) Реферат:**

Описані хімічні сполуки, які є інгібіторами селезінкової тирозинкінази (SYK), а саме хімічні сполуки, що містять 6-((1R,2S)-2-аміноциклогексиламіно)-7-флуор-4-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-1H-піроло[3,4-с]піридин-3(2H)-он, а також його деякі тверді форми. Описані також способи застосування вказаних хімічних сполук для лікування розладів, таких як рак.

UA 120632 C2



Перехресне посилання на споріднені заявки

У даній заявці заявлений пріоритет згідно з Кодексом законів США, розділ 35, § 119(е), по попередній заявці на патент США № 62/093564, що подана 18 грудня 2014 року, по попередній заявці на патент США № 62/115223, що подана 12 лютого 2015 року, і по попередній заявці на патент США № 62/180222, що подана 16 червня 2015 року. Повний зміст кожної з вищезгаданих заявок включений в цей документ за допомогою посилання.

Область техніки

Даний винахід стосується сполук, композицій і способів лікування різних розладів, зокрема, розладів клітинної проліферації, включаючи ракові захворювання, і запальних розладів. Зокрема, в даному винаході запропоновані конденсовані гетероароматичні піролідинонові сполуки, що інгібують активність селезінкової тирозинкінази (SYK).

Рівень техніки

Селезінкова тирозинкіназа (SYK) є нерцепторною цитоплазматичною тирозинкіназою розміром 72 кДа. SYK має таку ж первинну амінокислотну послідовність, як і дзета-асоційований білок-70 (ZAP-70) і бере участь в опосередкованій рецепторами сигнальній трансдукції. N-кінцевий домен SYK містить два домени Src-гомології 2 (SH2), що зв'язані з дифосфорильованими імунорецепторними тирозиновими активуючими мотивами (ITAM), розташованими в цитоплазматичних сигнальних доменах багатьох імунорецепторних комплексів. C-кінець містить каталітичний домен і містить декілька каталітичних петлевих центрів аутофосфорилування, які відповідають за рецептор-індуковану активацію SYK і подальше низхідне поширення сигналу. SYK експресується у багатьох типах клітин, що беруть участь в набутому і вродженому імунитеті, включаючи лімфоцити (В клітини, Т клітини і NK клітини), гранулоцити (базофіли, нейтрофіли і еозинофіли), моноцити, макрофаги, дендритні клітини і мастоцити. SYK експресується в інших типах клітин, включаючи епітелій дихальних шляхів і фібробласти у верхніх дихальних шляхах. Див., наприклад, Martin Turner et al., *Immunology Today* (2000) 21(3):148-54; і Michael P. Sanderson et al., *Inflammation & Allergy--Drug Targets* (2009) 8:87-95.

Роль SYK в ITAM-залежній передачі сигналів і її експресія у багатьох типах клітин дозволяє припустити, що сполуки, що інгібують активність SYK, можуть бути придатні для лікування розладів, пов'язаних з імунною системою і запаленням. Такі розлади включають реакції гіперчутливості типу I (алергічний риніт, алергічна астма і atopічний дерматит); аутоімунні захворювання (ревматоїдний артрит, розсіяний склероз, системний червоний вовчак, псоріаз і імунна тромбоцитопенічна пурпура); і запалення легенів (хронічне обструктивне захворювання легенів). Див., наприклад, Brian R. Wong et al., *Expert Opin. Investig. Drugs* (2004) 13(7):743-62; Sanderson et al. (2009); Jane Denyer & Vipul Patel, *Drug News Perspective* (2009) 22(3):146-50; Esteban S. Masuda & Jochen Schmitz, *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* (2008) 21:461-67; Malini Bajpai et al., *Expert Opin. Investig. Drugs* (2008) 17(5):641-59; і Anna Podolanczuk et al., *Blood* (2009) 113:3154-60. Інші розлади включають гематологічні злоякісні пухлини, такі як гострий мієлоїдний лейкоз, хронічний лімфоцитарний лейкоз В-клітин, В-клітинна лімфома (наприклад, мантийноклітинна лімфома) і Т-клітинна лімфома (наприклад, периферична Т-клітинна лімфома); а також епітеліальні види раку, такі як рак легенів, рак підшлункової залози і рак товстої кишки. Див., наприклад, Cynthia K. Hahn et al., *Cancer Cell* (2009) 16:281-294; D. H. Chu et al., *Immunol. Rev.* (1998) 165:167-180; A. L. Feldman et al., *Leukemia* (2008) 22:1139-43; A. Rinaldi et al., *Br. J. Haematol.* (2006) 132:303-316; B. Streubel et al., *Leukemia* (2006) 20:313-18; Maik Buchner et al., *Cancer Research* (2009) 69(13):5424-32; A. D. Baudot et al., *Oncogene* (2009) 28:3261-73; і Anurag Singh et al., *Cancer Cell* (2009) 15:489-500.

Суть винаходу

У деяких варіантах реалізації даний винахід стосується хімічних сполук, що містять 6-((1R, 2S)-2-аміноциклогексиламіно)-7-флуор-4-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-1H-піроло[3,4-с]піридин-3(2H)-он. У деяких варіантах реалізації даний винахід стосується цитрату 6-((1R, 2S)-2-аміноциклогексиламіно)-7-флуор-4-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-1H-піроло[3,4-с]піридин-3(2H)-ону.

У деяких варіантах реалізації даний винахід стосується фармацевтичних композицій, що містять хімічну сполуку, що являє собою 6-((1R, 2S)-2-аміноциклогексиламіно)-7-флуор-4-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-1H-піроло[3,4-с]піридин-3(2H)-он і один або більше фармацевтично прийнятних носіїв. У деяких варіантах реалізації даний винахід стосується фармацевтичних композицій, що містять цитрат 6-((1R, 2S)-2-аміноциклогексиламіно)-7-флуор-4-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-1H-піроло[3,4-с]піридин-3(2H)-ону і один або більше фармацевтично прийнятних носіїв.

У деяких варіантах реалізації даний винахід стосується твердих форм хімічної сполуки, що містить 6-((1R, 2S)-2-аміноциклогексиламіно)-7-флуор-4-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-1H-

піроло[3,4-с]піридин-3(2H)-он. У деяких варіантах реалізації даний винахід стосується твердих форм цитрату 6-((1R, 2S)-2-аміноциклогексиламіно)-7-флуор-4-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-1H-піроло[3,4-с]піридин-3(2H)-ону.

У деяких варіантах реалізації даний винахід стосується способів лікування раку, що включають введення пацієнтові, що страждає на рак, хімічної сполуки, що містить 6-((1R, 2S)-2-аміноциклогексиламіно)-7-флуор-4-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-1H-піроло[3,4-с]піридин-3(2H)-он.

У деяких варіантах реалізації даний винахід стосується способів лікування раку, що включають введення пацієнтові, що страждає на рак, цитрату 6-((1R, 2S)-2-аміноциклогексиламіно)-7-флуор-4-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-1H-піроло[3,4-с]піридин-3(2H)-ону.

У деяких варіантах реалізації даний винахід стосується способів одержання 6-((1R, 2S)-2-аміноциклогексиламіно)-7-флуор-4-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-1H-піроло[3,4-с]піридин-3(2H)-ону або його фармацевтично прийнятної солі.

Короткий опис креслень

На Фіг. 1 представлена діаграма порошкової рентгенівської дифракції (ПРД) з високою роздільною здатністю кристалічної Форми 1.

На Фіг. 2 представлена термограма диференціальної скануючої калориметрії (ДСК) кристалічної Форми 1.

На Фіг. 3 представлена термограма термогравіметричного аналізу (ТГА) кристалічної Форми 1.

На Фіг. 4 представлений графік ізотерми гравіметричної сорбції пари (ГСП) кристалічної Форми 1.

На Фіг. 5 представлена діаграма ПРД з високою роздільною здатністю аморфної Форми 2.

На Фіг. 6 представлена термограма ДСК аморфної Форми 2.

На Фіг. 7 представлена термограма ТГА аморфної Форми 2.

На Фіг. 8 представлений графік ізотерми ГСП аморфної Форми 2.

На Фіг. 9 представлена діаграма ПРД з високою роздільною здатністю кристалічної Форми 3.

На Фіг. 10 представлена термограма ДСК кристалічної Форми 3.

На Фіг. 11 представлена термограма ТГА кристалічної Форми 3.

На Фіг. 12 представлений графік ізотерми ГСП кристалічної Форми 3.

На Фіг. 13 представлена діаграма ПРД з високою роздільною здатністю кристалічної Форми 4.

На Фіг. 14 представлена термограма ДСК кристалічної Форми 4.

На Фіг. 15 представлена термограма ТГА кристалічної Форми 4.

На Фіг. 16 представлений графік ізотерми ГСП кристалічної Форми 4.

На Фіг. 17 представлена діаграма ПРД з високою роздільною здатністю кристалічної Форми 5.

На Фіг. 18 представлена термограма ДСК кристалічної Форми 5.

На Фіг. 19 представлена термограма ТГА кристалічної Форми 5.

На Фіг. 20 представлений графік ізотерми ГСП кристалічної Форми 5.

На Фіг. 21 представлена діаграма ПРД з високою роздільною здатністю аморфної Форми 6.

На Фіг. 22 представлена термограма ДСК аморфної Форми 6.

На Фіг. 23 представлена термограма ТГА аморфної Форми 6.

На Фіг. 24 представлений графік ізотерми ГСП аморфної Форми 6.

На Фіг. 25 представлена діаграма ПРД з низькою роздільною здатністю кристалічної Форми 7.

На Фіг. 26 представлена термограма ДСК кристалічної Форми 7.

На Фіг. 27 представлена термограма ТГА кристалічної Форми 7.

На Фіг. 28 представлений графік ізотерми ГСП кристалічної Форми 7.

На Фіг. 29 представлена діаграма ПРД з високою роздільною здатністю кристалічної Форми 8.

На Фіг. 30 представлена термограма ДСК кристалічної Форми 8.

На Фіг. 31 представлена термограма ТГА кристалічної Форми 8.

На Фіг. 32 представлений графік ізотерми ГСП кристалічної Форми 8.

На Фіг. 33 представлена діаграма ПРД з високою роздільною здатністю кристалічної Форми 9.

На Фіг. 34 представлена термограма ДСК кристалічної Форми 9.

На Фіг. 35 представлена термограма ТГА кристалічної Форми 9.

На Фіг. 36 представлена діаграма ПРД з низькою роздільною здатністю кристалічної Форми 10.

На Фіг. 37 представлена термограма ДСК кристалічної Форми 10.

На Фіг. 38 представлена термограма ТГА кристалічної Форми 10.

На Фіг. 39 представлена діаграма ПРД з низькою роздільною здатністю кристалічної Форми

11.

На Фіг. 40 представлена термограма ДСК кристалічної Форми 11.

На Фіг. 41 представлена термограма ТГА кристалічної Форми 11.

На Фіг. 42 представлена діаграма ПРД кристалічної Форми 12.

На Фіг. 43 представлена термограма ДСК кристалічної Форми 12.

На Фіг. 44 представлена термограма ТГА кристалічної Форми 12.

На Фіг. 45 представлений графік ізотерми ГСП кристалічної Форми 12.

На Фіг. 46 представлена діаграма ПРД кристалічної Форми 13.

На Фіг. 47 представлена термограма ДСК кристалічної Форми 13.

На Фіг. 48 представлена термограма ТГА кристалічної Форми 13.

На Фіг. 49 представлений графік ізотерми ГСП кристалічної Форми 13.

На Фіг. 50 представлена діаграма ПРД кристалічної Форми 14.

На Фіг. 51 представлена термограма ДСК кристалічної Форми 14.

На Фіг. 52 представлена термограма ТГА кристалічної Форми 14.

На Фіг. 53 представлений графік ізотерми ГСП кристалічної Форми 14.

На Фіг. 54 представлена діаграма ПРД кристалічної Форми 15.

На Фіг. 55 представлена термограма ДСК кристалічної Форми 15.

На Фіг. 56 представлена термограма ТГА кристалічної Форми 15.

На Фіг. 57 представлений графік ізотерми ГСП кристалічної Форми 15.

На Фіг. 58 представлена діаграма ПРД кристалічної Форми 16.

На Фіг. 59 представлена термограма ДСК кристалічної Форми 16.

На Фіг. 60 представлена термограма ТГА кристалічної Форми 16.

На Фіг. 61 представлений графік ізотерми ГСП кристалічної Форми 16.

На Фіг. 62 представлена діаграма ПРД кристалічної Форми 17.

На Фіг. 63 представлена термограма ДСК кристалічної Форми 17.

На Фіг. 64 представлена термограма ТГА кристалічної Форми 17.

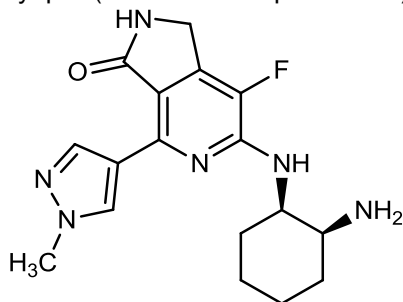
На Фіг. 65 представлений графік ізотерми ГСП кристалічної Форми 17.

На Фіг. 66 представлено взаємоперетворення між гідрохлоридними формами Сполуки 1.

Детальний опис винаходу

У деяких варіантах реалізації в цьому документі описані хімічні сполуки, ефективні в якості інгібіторів селезінкової тирозинкінази (SYK). У деяких варіантах реалізації хімічні сполуки, описані в цьому документі, ефективні в якості інгібіторів активності SYK *in vitro* і *in vivo*, і можуть бути придатні для лікування розладів клітинної проліферації (наприклад, раку). У деяких варіантах реалізації такі хімічні сполуки містять одну або більше сполук, описаних в патенті США № 8440689, включений в цей документ за допомогою посилання. Зокрема, в патенті США № 8440689 описані конденсовані гетероароматичні піролідинони, такі як піролопіримідинонові (наприклад, 6,7-дигідро-5Н-піроло[3,4-с]піримідин-5-он) і піролопиридинонові (наприклад, 1Н-піроло[3,4-с]пиридин-3(2Н)-он) сполуки, які включені в цей документ за допомогою посилання.

У деяких варіантах реалізації хімічна сполука містить 6-((1R, 2S)-2-аміноциклогексиламіно)-7-флуор-4-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-1Н-піроло[3,4-с]пиридин-3(2Н)-он ("Сполука 1"):



Сполука 1

і нековалентно зв'язані молекулярні сполуки. Таким чином, хімічна сполука, що містить Сполуку 1, включає, наприклад, вільну основу; фармацевтично прийнятну сіль Сполуки 1, фармацевтично прийнятний сольват Сполуки 1; фармацевтично прийнятний сольват фармацевтично прийнятної солі Сполуки 1. У деяких варіантах реалізації хімічна сполука є вільною основою Сполуки 1 або її фармацевтично прийнятною сіллю. У деяких варіантах реалізації хімічна сполука є фармацевтично прийнятною сіллю Сполуки 1. У деяких варіантах реалізації хімічна сполука є сольватом вільної основи Сполуки 1. У деяких варіантах реалізації

хімічна сполука є фармацевтично прийнятним сольватом фармацевтично прийнятої солі Сполуки 1.

Термін "близько" в контексті цього документу означає біля, в діапазоні, грубо або орієнтовно. При використанні терміну "близько" відносно числового діапазону, він модифікує вказаний діапазон, розширюючи його межі вище і нижче вказаних далі числових значень. Якщо не вказане інше, термін "близько" використаний в цьому документі для зміни числового значення вище і нижче вказаного значення в межах 10 %.

Якщо не вказане інше, терміни "включає" і "включаючи", і т.п., є такими, що не обмежують. Наприклад, "включаючи" означає включаючи, але не обмежуючись цим, якщо не вказане інше.

У деяких сполуках, описаних в цьому документі, при вказівці відносної стереохімії, діастереомерна чистота такої сполуки може складати щонайменше 80 %, щонайменше 90 %, щонайменше 95 % або щонайменше 99 %. У даному контексті термін "діастереомерна чистота" стосується кількості сполуки, що має зображену відносну стереохімію, виражену у відсотках від загальної кількості усіх присутніх діастереомерів.

У деяких варіантах реалізації, описаних в цьому документі, енантіомерна чистота сполуки може складати щонайменше 80 %, щонайменше 90 %, щонайменше 95 %, щонайменше 96 %, щонайменше 97 %, щонайменше 98 %, щонайменше 99 %, щонайменше 99,5 % або щонайменше 99,9 %. У даному контексті термін "енантіомерна чистота" стосується кількості сполуки, що має зображену абсолютну стереохімію, виражену у відсотках від загальної кількості зображеної сполуки і її енантіомера.

Методи визначення діастереомерної і енантіомерної чистоти добре відомі в цій області техніки. Діастереомерна чистота може бути визначена будь-яким аналітичним методом, що забезпечує можливість кількісної відмінності між сполукам і її діастереомерами. Приклади відповідних аналітичних методів включають, без обмеження, спектроскопію ядерного магнітного резонансу (ЯМР), газову хроматографію (ГХ) і високоефективну рідинну хроматографію (ВЕРХ). Так само, енантіомерна чистота може бути визначена будь-яким аналітичним методом, що забезпечує можливість кількісної відмінності між сполукою і її енантіомером. Приклади відповідних аналітичних методів включають, але не обмежуються ними, ГХ або ВЕРХ, із застосуванням хірального матеріалу для наповнення колонки. Енантіомери також можуть бути помітні за допомогою ЯМР, якщо їх спочатку дериватизувати оптично збагаченим дериватизуючим агентом, наприклад, кислотою Мошера.

У даному контексті "кристалічна" стосується твердої речовини, в якій складові атоми, молекули або іони упаковані в регулярно впорядкованій, тривимірній структурі, що повторюється, має хімічну структуру з високою мірою впорядкованості. Зокрема, кристалічна хімічна сполука (наприклад, фармацевтично прийнятна сіль) може бути отримана у вигляді однієї або більше кристалічних форм. Для цілей даної заявки терміни "кристалічна форма" і "поліморф" є синонімами; вказані терміни визначають відмінність між кристалами, які мають різні властивості (наприклад, різні діаграма ПРД і/або різні результати сканування ДСК). Псевдополіморфи, як правило, є різними сольватами матеріалу а, отже, їх властивості відрізняються між собою. Таким чином, кожен окремих поліморф і псевдополіморф в цьому документі вважають окремою кристалічною формою.

"По суті кристалічна" стосується хімічної сполуки, що є кристалічною щонайменше на певний масовий відсоток. Певні масові відсотки включають 50 %, 60 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 % і 99,9 %. У деяких варіантах реалізації по суті кристалічна стосується хімічної сполуки, що є кристалічною щонайменше на 70 %. У деяких варіантах реалізації по суті кристалічна стосується хімічної сполуки, що є кристалічною щонайменше на 80 %. У деяких варіантах реалізації по суті кристалічна стосується хімічної сполуки, що є кристалічною щонайменше на 85 %. У деяких варіантах реалізації по суті кристалічна стосується хімічної сполуки, що є кристалічною щонайменше на 90 %. У деяких варіантах реалізації по суті кристалічна стосується хімічної сполуки, що є кристалічною щонайменше на 95 %.

Термін "сольват" або "сольватований" означає фізичний асоціат сполуки згідно із даним винаходом з однією або більшою кількістю молекул розчинника. Такий фізичний зв'язок включає водневий зв'язок. В деяких випадках сольват може бути виділений, наприклад, якщо одна або більше молекул розчинника включені в кристалічну решітку кристалічної твердої речовини. "Сольват" або "сольватований" включає сольвати у фазі розчину і сольвати, що виділяються. Ілюстративні сольвати включають, але не обмежуються ними, гідрати, етанолати і метанолати.

Термін "гідрат" стосується сольвату, в якому молекулою розчинника є вода, яка присутня в певній стехіометричній кількості, і включає, наприклад, напівгідрати, моногідрати, дигідрати і тригідрати.

Термін "суміш" стосується об'єднаних компонентів суміші, незалежно від фазового стану комбінації (наприклад, рідина або рідина/кристалічна речовина).

Термін "затравка" стосується додавання кристалічного матеріалу до розчину або суміші для ініціації кристалізації.

У деяких варіантах реалізації хімічна сполука, що містить кристалічну форму, описану в цьому документі, по суті, не містить аморфних форм вказаної хімічної сполуки, при цьому щонайменше частковий масовий відсоток хімічної сполуки є кристалічним. У деяких таких варіантах реалізації хімічна сполука є щонайменше на 10 %, щонайменше на 20 %, щонайменше на 30 %, щонайменше на 40 %, щонайменше на 50 %, щонайменше на 60 %, щонайменше на 70 %, щонайменше на 75 %, щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 87 %, щонайменше на 88 %, щонайменше на 89 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 91 %, щонайменше на 92 %, щонайменше на 93 %, щонайменше на 94 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 96 %, щонайменше на 97 %, щонайменше на 98 %, щонайменше на 99 %, щонайменше на 99,5 % або щонайменше на 99,9 % кристалічною. Якщо певний масовий відсоток хімічної сполуки є кристалічним, то інша частина хімічної сполуки є аморфним матеріалом.

У деяких варіантах реалізації хімічна сполука, що містить кристалічну форму, описану в цьому документі, по суті не містить інших хімічних сполук цієї хімічної сполуки (наприклад, інших поліморфів або аморфного матеріалу), при цьому вказана хімічна сполука містить щонайменше певний масовий відсоток конкретної кристалічної форми. У деяких таких варіантах реалізації хімічна сполука містить щонайменше 10 %, щонайменше 20 %, щонайменше 30 %, щонайменше 40 %, щонайменше 50 %, щонайменше 60 %, щонайменше 70 %, щонайменше 80 %, щонайменше 85 %, щонайменше 87 %, щонайменше 88 %, щонайменше 89 %, щонайменше 90 %, щонайменше 91 %, щонайменше 92 %, щонайменше 93 %, щонайменше 94 %, щонайменше 95 %, щонайменше 96 %, щонайменше 97 %, щонайменше 98 %, щонайменше 99 %, щонайменше 99,5 % або щонайменше 99,9 % конкретної кристалічної форми. Якщо певний масовий відсоток хімічної сполуки є встановленою кристалічною формою, то інша частина хімічної сполуки може бути деякою комбінацією аморфного матеріалу і однієї або більше інших кристалічних форм хімічної сполуки, окрім вказаної конкретної кристалічної форми. У деяких варіантах реалізації хімічна сполука є щонайменше 90 мас. % конкретною кристалічною формою. У деяких варіантах реалізації хімічна сполука є щонайменше 95 мас. % конкретною кристалічною формою. У деяких варіантах реалізації хімічна сполука є щонайменше 85 мас. % конкретною кристалічною формою. У деяких варіантах реалізації хімічна сполука є щонайменше 80 мас. % конкретною кристалічною формою.

У деяких варіантах реалізації хімічна сполука, що містить кристалічну форму, описану в цьому документі, не є гігроскопічною або є не гігроскопічною. У деяких таких варіантах реалізації сорбції води при відносній вологості (ВВ) 90 % складає менше близько 0,5 %, менше близько 0,4 %, менше близько 0,3 % або менше близько 0,2 %, як показано на графіці ізотерми гравіметричної сорбції пари (ГСП). У деяких таких варіантах реалізації хімічна сполука, що містить кристалічну форму, описану в цьому документі, демонструє збільшення маси менше, ніж на близько 0,5 %, менше, ніж на близько 0,4 %, менше, ніж на близько 0,3 % або менше, ніж на близько 0,2 % при підвищенні ВВ від близько 0 % до близько 90 %, як показано на графіці ізотерми гравіметричної сорбції пари (ГСП). У деяких варіантах реалізації діаграма ПРД хімічної сполуки, що містить кристалічну форму, описану в цьому документі, є по суті незмінною після аналізу сорбції вологи.

Якщо не вказане інше, то якщо конкретна кристалічна форма хімічної сполуки ідентифікована з використанням одного або більше піків ПРД, виражених в кутах  $2\theta$ , то кожне зі значень  $2\theta$  слід розуміти як це значення  $\pm 0,2$  градуса.

У тексті даного опису і у формулі винаходу, якщо кристалічна форма хімічної сполуки ідентифікована з використанням однієї або більше температур з профілю ДСК (наприклад, початку ендотермічного переходу, плавлення і т.д.), то кожне з температурних значень слід розуміти як це значення  $\pm 2$  °C.

Тверді форми

Форма 1

У цьому документі запропонований набір характеристичної інформації для опису кристалічної форми цитрату Сполуки 1 ("Форма 1").

На Фіг. 1 представлена діаграма порошкової рентгенівської дифракції (ПРД) Форми 1, отримана із застосуванням випромінювання  $\text{CuK}\alpha$ . Піки, вказані на Фіг. 1, включають піки, наведені в Таблиці 1.

Таблиця 1

Кут 2-Тета°	Інтенсивність, %
4,68	9,8
9,39	100,0
10,29	4,4
10,72	3,8
12,96	7,3
13,84	8,0
14,09	5,5
16,07	3,1
16,58	24,7
16,89	4,7
17,35	24,3
18,40	8,8
18,88	24,3

Кут 2-Тета°	Інтенсивність, %
19,21	22,6
19,70	2,0
20,65	16,1
21,15	4,5
21,49	3,0
22,96	9,7
23,27	5,7
23,60	5,7
24,19	2,5
24,52	4,5
24,97	6,7
25,26	3,7

У деяких варіантах реалізації Форма 1 характеризується діаграмою ПРД, що має піки при кутах  $2\theta$ , що становлять 9,4, 16,6, 17,4, 18,9 і 19,2°. У деяких варіантах реалізації Форма 1 характеризується діаграмою ПРД, що має піки при кутах  $2\theta$ , що становлять 9,4, 16,6, 17,4, 18,9, 19,2 і 20,7°. У деяких варіантах реалізації Форма 1 характеризується діаграмою ПРД, що має піки при кутах  $2\theta$ , що становлять 4,7, 9,4, 16,6, 17,4, 18,9, 19,2, 20,7 і 23,0°. У деяких варіантах реалізації Форма 1 характеризується діаграмою ПРД, що має піки при кутах  $2\theta$ , що становлять 4,7, 9,4, 13,0, 13,8, 14,1, 16,6, 17,4, 18,4, 18,9, 19,2, 20,7, 23,0, 23,3, 23,6 і 25,0°. У деяких варіантах реалізації Форма 1 характеризується по суті такою діаграмою ПРД, як показано на Фіг. 1.

На Фіг. 2 представлений профіль диференціальної скануючої калориметрії (ДСК) Форми 1. На термограмі ДСК нанесена залежність теплового потоку від температури зразка, при цьому швидкість зміни температури складає близько 10 °С/хв. На Фіг. 2 представлена ендотермічна подія з початком при близько 233,4 °С і піком при близько 242,2 °С. В деяких варіантах реалізації Форма 1 характеризується по суті таким профілем ДСК, як показано на Фіг. 2.

На Фіг. 3 представлений профіль термогравіметричного аналізу (ТГА) Форми 1. На термограмі ТГА нанесена залежність процентної втрати маси зразка від температури, при цьому швидкість зміни температури складає близько 10 °С/хв. На Фіг. 3 показана відсутність істотної втрати маси при нагріванні зразка, що дозволяє припустити, що Форма 1 не є сольватованою. На Фіг. 3 показаний також початок розкладання Форми 1 при близько 226,9 °С. В деяких варіантах реалізації Форма 1 характеризується по суті таким профілем ТГА, як показано на Фіг. 3.

На Фіг. 4 представлений графік ізотерми гравіметричної сорбції пари (ГСП) Форми 1. ГСП демонструє відхилення менше 0,3 % мас./мас., вказуючи на те, що Форма 1 не є гігроскопічною при дії вологи. У деяких варіантах реалізації Форма 1 характеризується по суті таким профілем ГСП, як показано на Фіг. 4.

У деяких варіантах реалізації Форма 1 є моноклінною кристалічною формою. У деяких варіантах реалізації Форма 1 належить до просторової групи  $P2_1$ . У деяких варіантах реалізації Форма 1 має наступні розміри елементарної комірки:  $a=9,35(3)$  Å,  $b=6,697(17)$  Å,  $c=18,79(5)$  Å;  $\alpha = 90^\circ$ ,  $\beta = 92,90^\circ$ ,  $\gamma = 90^\circ$ .

#### Форма 2

У цьому документі запропонований набір характеристичної інформації для опису аморфної форми цитрату Сполуки 1 ("Форма 2").

На Фіг. 5 представлена діаграма порошкової рентгенівської дифракції (ПРД) Форми 2, отримана із застосуванням випромінювання  $\text{CuK}\alpha$ . У деяких варіантах реалізації Форма 2 характеризується по суті такою діаграмою ПРД, як показано на Фіг. 5.

На Фіг. 6 представлений профіль диференціальної скануючої калориметрії (ДСК) Форми 2. На термограмі ДСК нанесена залежність теплового потоку від температури зразка, при цьому швидкість зміни температури складає близько 10 °С/хв. В деяких варіантах реалізації Форма 2 характеризується по суті таким профілем ДСК, як показано на Фіг. 6.

На Фіг. 7 представлений профіль термогравіметричного аналізу (ТГА) Форми 2. На термограмі ТГА нанесена залежність процентної втрати маси зразка від температури, при цьому швидкість зміни температури складає близько 10 °С/хв. На Фіг. 7 показано, що Форма 2



містить близько 3,3 % води. У деяких варіантах реалізації Форма 2 характеризується по суті таким профілем ТГА, як показано на Фіг. 7.

На Фіг. 8 представлений графік ізотерми гравіметричної сорбції пари (ГСП) Форми 2. ГСП демонструє, що Форма 2 адсорбує вологу в діапазоні відносної вологості (ВВ) 40-80 % і піддається кристалізації при ВВ вище 80 %. Подія кристалізації супроводжується втратою маси 7 % при ВВ між 80 % і 90 %. У деяких варіантах реалізації Форма 2 характеризується по суті таким профілем ГСП, як показано на Фіг. 8.

#### Форма 3

У цьому документі запропонований набір характеристичної інформації для опису кристалічної форми дигідрату гідрохлориду Сполуки 1 ("Форма 3").

На Фіг. 9 представлена діаграма порошкової рентгенівської дифракції (ПРД) Форми 3, отримана із застосуванням випромінювання  $\text{CuK}\alpha$ . Піки, вказані на Фіг. 9, включають піки, наведені в Таблиці 2.

Таблиця 2

Кут 2-Тета°	Інтенсивність, %	Кут 2-Тета°	Інтенсивність, %
7,62	100,0	20,48	5,0
10,21	4,4	20,99	5,6
11,30	8,8	21,24	10,8
11,69	1,7	21,59	3,0
12,40	16,1	22,73	3,9
13,27	0,8	22,93	1,3
15,24	10,5	23,43	12,6
16,34	23,9	23,91	2,3
16,69	1,8	24,63	3,0
16,93	2,8	24,96	1,5
19,07	3,1	25,18	4,0
19,60	1,2	25,82	2,7
19,88	1,5		

15

У деяких варіантах реалізації Форма 3 характеризується діаграмою ПРД, що має піки при кутах  $2\theta$ , що становлять 7,6, 12,4, 15,2, 16,3, 21,2 і 23,4°. У деяких варіантах реалізації Форма 3 характеризується діаграмою ПРД, що має піки при кутах  $2\theta$ , що становлять 7,6, 11,3, 12,4, 15,2, 16,3, 20,1, 21,2 і 23,4°. У деяких варіантах реалізації Форма 3 характеризується по суті такою діаграмою ПРД, як показано на Фіг. 9.

20

На Фіг. 10 представлений профіль диференціальної скануючої калориметрії (ДСК) Форми 3. На термограмі ДСК нанесена залежність теплового потоку від температури зразка, при цьому швидкість зміни температури складає близько 10 °C/хв. На Фіг. 10 представлена ендотермічна подія з початком при близько 98,3 °C і піком при близько 124,6 °C, а також фазовий перехід між твердими фазами при близько 290 °C. В деяких варіантах реалізації Форма 3 характеризується по суті таким профілем ДСК, як показано на Фіг. 10.

25

На Фіг. 11 представлений профіль термогравіметричного аналізу (ТГА) Форми 3. На термограмі ТГА нанесена залежність процентної втрати маси зразка від температури, при цьому швидкість зміни температури складає близько 10 °C/хв. На Фіг. 11 показана втрата маси близько 8,4 %, що дозволяє припустити, що Форма 3 є дигідратом. На Фіг. 11 показаний також фазовий перехід між твердими фазами при близько 290 °C. В деяких варіантах реалізації Форма 3 характеризується по суті таким профілем ТГА, як показано на Фіг. 11. Вимірювання по методу Карла Фішера демонструють вміст води близько 8,4 %, що додатково свідчить, що втрата маси, яка спостерігається на профілі ТГА, обумовлена втратою води, і що Форма 3 є дигідратом.

35

На Фіг. 12 представлений графік ізотерми гравіметричної сорбції пари (ГСП) Форми 3. ГСП демонструє, що Форма 3 піддається дегідратації при ВВ менше 20 %. При ВВ 0-20 % спостерігали зміну маси близько 6,5 %, що вказує на можливість видалення води з кристалічної решітки. У деяких варіантах реалізації Форма 3 може піддаватися дегідратації до моногідрату. У деяких варіантах реалізації Форма 3 може піддаватися дегідратації до безводної форми. У деяких варіантах реалізації Форма 3 характеризується по суті таким профілем ГСП, як показано на Фіг. 12.

40

#### Форма 4

У цьому документі запропонований набір характеристичної інформації для опису кристалічної форми гідрохлориду Сполуки 1 ("Форма 4").

На Фіг. 13 представлена діаграма порошкової рентгенівської дифракції (ПРД) Форми 4, отримана із застосуванням випромінювання  $\text{CuK}\alpha$ . Піки, вказані на Фіг. 13, включають піки, наведені в Таблиці 3.

Таблиця 3

Кут 2-Тета°	Інтенсивність, %	Кут 2-Тета°	Інтенсивність, %
6,81	100,0	20,34	1,9
9,94	8,4	20,58	5,4
13,54	3,0	20,98	2,7
13,79	1,6	21,24	1,1
14,10	1,6	22,37	1,8
16,44	30,2	23,08	5,6
16,89	3,5	23,40	2,0
15,82	2,2	23,84	3,4
18,33	9,1	24,63	3,4
18,63	3,2	24,78	3,6
18,94	1,5	24,99	2,7
19,34	3,3	25,24	1,4
19,84	3,3	25,63	7,9
11,54	1,0		

У деяких варіантах реалізації Форма 4 характеризується діаграмою ПРД, що має піки при кутах  $2\theta$ , що становлять 6,8, 9,9, 16,4, 18,3, 20,6, 23,1 і 25,6°. У деяких варіантах реалізації Форма 4 характеризується діаграмою ПРД, що має піки при кутах  $2\theta$ , що становлять 6,8, 9,9, 16,4, 16,9, 18,3, 18,6, 19,3, 19,8, 20,6, 23,1, 23,8, 24,6, 24,8 і 25,6°. У деяких варіантах реалізації Форма 4 характеризується по суті такою діаграмою ПРД, як показано на Фіг. 13.

На Фіг. 14 представлений профіль диференціальної скануючої калориметрії (ДСК) Форми 4. На термограмі ДСК нанесена залежність теплового потоку від температури зразка, при цьому швидкість зміни температури складає близько 10 °C/хв. На Фіг. 14 представлена екзотермічна подія при близько 353 °C. В деяких варіантах реалізації Форма 4 характеризується по суті таким профілем ДСК, як показано на Фіг. 14.

На Фіг. 15 представлений профіль термогравіметричного аналізу (ТГА) Форми 4. На термограмі ТГА нанесена залежність процентної втрати маси зразка від температури, при цьому швидкість зміни температури складає близько 10 °C/хв. На Фіг. 15 показаний початок розкладання при близько 347 °C. В деяких варіантах реалізації Форма 4 характеризується по суті таким профілем ТГА, як показано на Фіг. 15.

На Фіг. 16 представлений графік ізотерми гравіметричної сорбції пари (ГСП) Форми 4. ГСП демонструє, що Форма 4 не є гігроскопічною при дії вологи. У деяких варіантах реалізації Форма 4 характеризується по суті таким профілем ГСП, як показано на Фіг. 16.

#### Форма 5

У цьому документі запропонований набір характеристичної інформації для опису кристалічної форми гідрохлориду Сполуки 1 ("Форма 5").

На Фіг. 17 представлена діаграма порошкової рентгенівської дифракції (ПРД) Форми 5, отримана із застосуванням випромінювання  $\text{CuK}\alpha$ . Піки, вказані на Фіг. 17, включають піки, наведені в Таблиці 4.

Таблиця 4

Кут 2-Тета°	Інтенсивність, %	Кут 2-Тета°	Інтенсивність, %
6,65	100,0	20,89	4,8
9,89	13,6	21,19	3,8
14,09	20,2	22,95	9,7
15,51	2,9	23,43	9,7
15,91	5,4	23,74	5,7

Продовження таблиці 4

16,26	27,0	24,11	4,7
16,89	17,1	24,97	63,5
18,29	29,2	25,83	65,4
18,64	9,8	26,79	6,9
18,93	3,4	27,49	15,4
19,79	4,4	28,33	6,6
20,54	12,3		

У деяких варіантах реалізації Форма 5 характеризується діаграмою ПРД, що має піки при кутах  $2\theta$ , що становлять 6,7, 14,1, 16,3, 18,3, 25,0 і 25,8°. У деяких варіантах реалізації Форма 5 характеризується діаграмою ПРД, що має піки при кутах  $2\theta$ , що становлять 6,7, 9,9, 14,1, 16,3, 16,9, 18,3, 20,5, 25,0, 25,8 і 27,5°. У деяких варіантах реалізації Форма 5 характеризується діаграмою ПРД, що має піки при кутах  $2\theta$ , що становлять 6,7, 9,9, 14,1, 16,3, 16,9, 18,3, 18,6, 20,5, 23,0, 23,4, 25,0, 25,8 і 27,5°. У деяких варіантах реалізації Форма 5 характеризується по суті такою діаграмою ПРД, як показано на Фіг. 17.

На Фіг. 18 представлений профіль диференціальної скануючої калориметрії (ДСК) Форми 5. На термограмі ДСК нанесена залежність теплового потоку від температури зразка, при цьому швидкість зміни температури складає близько 10 °C/хв. На Фіг. 18 представлена подія плавлення при близько 334 °C. В деяких варіантах реалізації Форма 5 характеризується по суті таким профілем ДСК, як показано на Фіг. 18.

На Фіг. 19 представлений профіль термогравіметричного аналізу (ТГА) Форми 5. На термограмі ТГА нанесена залежність процентної втрати маси зразка від температури, при цьому швидкість зміни температури складає близько 10 °C/хв. На Фіг. 19 показаний початок розкладання при близько 335 °C. В деяких варіантах реалізації Форма 5 характеризується по суті таким профілем ТГА, як показано на Фіг. 19.

На Фіг. 20 представлений графік ізотерми гравіметричної сорбції пари (ГСП) Форми 5. ГСП демонструє, що Форма 5 не є гігроскопічною при дії вологи. У деяких варіантах реалізації Форма 5 характеризується по суті таким профілем ГСП, як показано на Фіг. 20.

#### Форма 6

У цьому документі запропонований набір характеристичної інформації для опису аморфної форми гідрохлориду Сполуки 1 ("Форма 6").

На Фіг. 21 представлена діаграма порошкової рентгенівської дифракції (ПРД) Форми 6, отримана із застосуванням випромінювання  $\text{CuK}\alpha$ . У деяких варіантах реалізації Форма 6 характеризується по суті такою діаграмою ПРД, як показано на Фіг. 21.

На Фіг. 22 представлений профіль диференціальної скануючої калориметрії (ДСК) Форми 6. На термограмі ДСК нанесена залежність теплового потоку від температури зразка, при цьому швидкість зміни температури складає близько 10 °C/хв. На Фіг. 22 представлена широка екзотерма при близько 241 °C. В деяких варіантах реалізації Форма 6 характеризується по суті таким профілем ДСК, як показано на Фіг. 22.

На Фіг. 23 представлений профіль термогравіметричного аналізу (ТГА) Форми 6. На термограмі ТГА нанесена залежність процентної втрати маси зразка від температури, при цьому швидкість зміни температури складає близько 10 °C/хв. На Фіг. 23 показана втрата маси 8,5 % до початку розкладання при близько 300 °C. В деяких варіантах реалізації Форма 6 характеризується по суті таким профілем ТГА, як показано на Фіг. 23.

На Фіг. 24 представлений графік ізотерми гравіметричної сорбції пари (ГСП) Форми 6. ГСП демонструє поглинання 5 % мас./мас. води в діапазоні ВВ 40-60 % і втрату маси 3 % в діапазоні ВВ 70-90 %. У деяких варіантах реалізації Форма 6 характеризується по суті таким профілем ГСП, як показано на Фіг. 24.

#### Форма 7

У цьому документі запропонований набір характеристичної інформації для опису кристалічної форми гідрохлориду Сполуки 1 ("Форма 7").

На Фіг. 25 представлена діаграма порошкової рентгенівської дифракції (ПРД) Форма 7, отримана із застосуванням випромінювання  $\text{CuK}\alpha$ . Піки, вказані на Фіг. 25, включають піки, наведені в Таблиці 5.

Таблиця 5

Кут 2-Тета°	Інтенсивність, %	Кут 2-Тета°	Інтенсивність, %
7,07	70,3	21,16	74,0
8,62	22,4	21,72	45,7
14,18	100,0	22,18	56,0
15,25	31,3	22,78	54,3
15,76	70,3	23,56	49,8
16,18	37,5	25,17	80,1
17,04	45,2	26,15	57,3
17,51	35,2	27,75	55,8
18,90	31,9	28,41	98,8
19,55	99,9	29,72	53,5
20,90	96,7		

У деяких варіантах реалізації Форма 7 характеризується діаграмою ПРД, що має піки при кутах 2 $\theta$ , що становлять 7,1, 14,2, 15,8, 19,6, 20,9, 21,2, 22,2, 22,8, 25,2, 26,2, 27,8, 28,4 і 29,7°. У деяких варіантах реалізації Форма 7 характеризується діаграмою ПРД, що має піки при кутах 2 $\theta$ , що становлять 7,1, 14,2, 15,3, 15,8, 16,2, 17,0, 17,5, 18,9, 19,6, 20,9, 21,2, 21,7, 22,2, 22,8, 23,6, 25,2, 26,2, 27,8, 28,4 і 29,7°. У деяких варіантах реалізації Форма 7 характеризується по суті такою діаграмою ПРД, як показано на Фіг. 25.

На Фіг. 26 представлений профіль диференціальної скануючої калориметрії (ДСК) Форми 7. На термограмі ДСК нанесена залежність теплового потоку від температури зразка, при цьому швидкість зміни температури складає близько 10 °С/хв. На Фіг. 26 показаний екзотермічний фазовий перехід між твердими фазами при 305 °С. Спостерігали розкладання при близько 340 °С. В деяких варіантах реалізації Форма 7 характеризується по суті таким профілем ДСК, як показано на Фіг. 26.

На Фіг. 27 представлений профіль термогравіметричного аналізу (ТГА) Форми 7. На термограмі ТГА нанесена залежність процентної втрати маси зразка від температури, при цьому швидкість зміни температури складає близько 10 °С/хв. На Фіг. 27 показаний початок розкладання при близько 343 °С. В деяких варіантах реалізації Форма 7 характеризується по суті таким профілем ТГА, як показано на Фіг. 27.

На Фіг. 28 представлений графік ізотерми гравіметричної сорбції пари (ГСП) Форми 7. ГСП демонструє, що Форма 7 поглинає 10,5 % води, що дозволяє припустити, що Форма 7 піддається гідратації до 2,5-еквівалентного гідрату. У деяких варіантах реалізації Форма 7 характеризується по суті таким профілем ГСП, як показано на Фіг. 28.

#### Форма 8

У цьому документі запропонований набір характеристичної інформації для опису кристалічної форми гідрату гідрохлориду Сполуки 1 ("Форма 8").

На Фіг. 29 представлена діаграма порошкової рентгенівської дифракції (ПРД) Форми 8, отримана із застосуванням випромінювання CuK $\alpha$ . Піки, вказані на Фіг. 29, включають піки, наведені в Таблиці 6.

Таблиця 6

Кут 2-Тета°	Інтенсивність, %	Кут 2-Тета°	Інтенсивність, %
8,09	100,0	21,85	8,1
10,81	4,6	22,41	3,6
14,16	8,7	24,78	10,6
14,58	17,6	25,17	16,6
16,30	27,2	26,11	19,1
16,59	17,9	27,47	4,8
18,02	7,5	27,96	8,1
18,67	10,4	28,51	6,3
19,13	13,1	29,36	8,2
20,46	10,1	29,81	7,2

У деяких варіантах реалізації Форма 8 характеризується діаграмою ПРД, що має піки при кутах  $2\theta$ , що становлять 8,1, 14,6, 16,3, 16,6 і 26,1°. У деяких варіантах реалізації Форма 8 характеризується діаграмою ПРД, що має піки при кутах  $2\theta$ , що становлять 8,1, 14,6, 16,3, 16,6, 18,7, 19,1, 20,5, 24,8, 25,2 і 26,1°. У деяких варіантах реалізації Форма 8 характеризується по суті такою діаграмою ПРД, як показано на Фіг. 29.

На Фіг. 30 представлений профіль диференціальної скануючої калориметрії (ДСК) Форми 8. На термограмі ДСК нанесена залежність теплового потоку від температури зразка, при цьому швидкість зміни температури складає близько 10 °C/хв. На Фіг. 30 показана широка ендотерма, пов'язана з втратою води, і екзотермічний фазовий перехід між твердими фазами при близько 280 °C. Спостерігали розкладання при близько 340 °C. В деяких варіантах реалізації Форма 8 характеризується по суті таким профілем ДСК, як показано на Фіг. 30.

На Фіг. 31 представлений профіль термогравіметричного аналізу (ТГА) Форми 8. На термограмі ТГА нанесена залежність процентної втрати маси зразка від температури, при цьому швидкість зміни температури складає близько 10 °C/хв. На Фіг. 31 показана втрата маси близько 4,1 %, пов'язана з втратою води. Початок розкладання спостерігали при близько 342 °C. В деяких варіантах реалізації Форма 8 характеризується по суті таким профілем ТГА, як показано на Фіг. 31.

На Фіг. 32 представлений графік ізотерми гравіметричної сорбції пари (ГСП) Форми 8. ГСП демонструє, що Форма 8 має мінімальну зміну маси в діапазоні ВВ від 10 до 90 %. У деяких варіантах реалізації Форма 8 характеризується по суті таким профілем ГСП, як показано на Фіг. 32.

#### Форма 9

У цьому документі запропонований набір характеристичної інформації для опису кристалічної форми гідрату гідрохлориду Сполуки 1 ("Форма 9").

На Фіг. 33 представлена діаграма порошкової рентгенівської дифракції (ПРД) Форми 9, отримана із застосуванням випромінювання  $\text{CuK}\alpha$ . Піки, вказані на Фіг. 33, включають піки, наведені в Таблиці 7.

Таблиця 7

Кут 2-Тета°	Інтенсивність, %	Кут 2-Тета°	Інтенсивність, %
5,81	100,0	21,68	7,1
9,28	24,2	23,47	8,6
10,71	8,0	24,18	6,9
11,23	8,2	24,48	4,8
11,72	10,3	25,00	9,0
13,11	10,1	25,71	28,2
13,34	6,5	26,42	20,4
14,71	15,3	28,47	5,5
15,29	19,7	29,54	4,8
18,21	7,3	30,58	7,8
18,70	16,4	30,90	9,2
19,54	27,9	31,39	14,1
21,10	6,1		

У деяких варіантах реалізації Форма 9 характеризується діаграмою ПРД, що має піки при кутах  $2\theta$ , що становлять 5,8, 9,3, 19,5, 25,7 і 26,4°. У деяких варіантах реалізації Форма 9 характеризується діаграмою ПРД, що має піки при кутах  $2\theta$ , що становлять 5,8, 9,3, 11,7, 13,1, 14,7, 15,3, 18,7, 19,5, 25,7, 26,4 і 31,4°. У деяких варіантах реалізації Форма 9 характеризується по суті такою діаграмою ПРД, як показано на Фіг. 33.

На Фіг. 34 представлений профіль диференціальної скануючої калориметрії (ДСК) Форми 9. На термограмі ДСК нанесена залежність теплового потоку від температури зразка, при цьому швидкість зміни температури складає близько 10 °C/хв. На Фіг. 34 показана широка ендотерма, пов'язана з втратою води. У деяких варіантах реалізації Форма 9 характеризується по суті таким профілем ДСК, як показано на Фіг. 34.

На Фіг. 35 представлений профіль термогравіметричного аналізу (ТГА) Форми 9. На термограмі ТГА нанесена залежність процентної втрати маси зразка від температури, при цьому швидкість зміни температури складає близько 10 °C/хв. На Фіг. 35 показана втрата маси

6 %, пов'язана з втратою води (1,5 мол. екв.). Початок розкладання спостерігали при близько 333 °С. В деяких варіантах реалізації Форма 9 характеризується по суті таким профілем ТГА, як показано на Фіг. 35.

#### Форма 10

У цьому документі запропонований набір характеристичної інформації для опису кристалічної форми гідрату гідрохлориду Сполуки 1 ("Форма 10").

На Фіг. 36 представлена діаграма порошкової рентгенівської дифракції (ПРД) Форми 10, отримана із застосуванням випромінювання  $\text{CuK}\alpha$ . Піки, вказані на Фіг. 36, включають піки, наведені в Таблиці 8.

Таблиця 8

Кут 2-Тета°	Інтенсивність, %	Кут 2-Тета°	Інтенсивність, %
7,69	100,0	21,25	92,4
8,46	26,2	21,80	43,3
10,30	12,8	23,00	57,9
11,46	37,6	23,60	65,0
12,54	57,9	24,88	62,2
13,45	13,6	25,39	96,0
15,42	33,9	25,70	75,4
16,11	26,2	26,32	57,3
16,51	68,3	26,83	57,0
17,08	44,7	28,14	45,2
19,36	23,1	28,67	40,7
19,87	29,7	29,34	52,9

У деяких варіантах реалізації Форма 10 характеризується діаграмою ПРД, що має піки при кутах  $2\theta$ , що становлять 7,7, 12,5, 16,5, 21,3, 23,0, 23,6, 24,9, 25,4, 25,7, 26,3, 26,8 і 29,3°. У деяких варіантах реалізації Форма 10 характеризується діаграмою ПРД, що має піки при кутах  $2\theta$ , що становлять 7,7, 8,5, 11,5, 12,5, 15,4, 16,1, 16,5, 17,1, 19,9, 21,3, 21,8, 23,0, 23,6, 24,9, 25,4, 25,7, 26,3, 26,8, 28,1, 28,7 і 29,3°. У деяких варіантах реалізації Форма 10 характеризується по суті такою діаграмою ПРД, як показано на Фіг. 36.

На Фіг. 37 представлений профіль диференціальної скануючої калориметрії (ДСК) Форми 10. На термограмі ДСК нанесена залежність теплового потоку від температури зразка, при цьому швидкість зміни температури складає близько 10 °С/хв. В деяких варіантах реалізації Форма 10 характеризується по суті таким профілем ДСК, як показано на Фіг. 37.

На Фіг. 38 представлений профіль термогравіметричного аналізу (ТГА) Форми 10. На термограмі ТГА нанесена залежність процентної втрати маси зразка від температури, при цьому швидкість зміни температури складає близько 10 °С/хв. В деяких варіантах реалізації Форма 10 характеризується по суті таким профілем ТГА, як показано на Фіг. 38.

#### Форма 11

У цьому документі запропонований набір характеристичної інформації для опису кристалічної форми гідрату гідрохлориду Сполуки 1 ("Форма 11").

На Фіг. 39 представлена діаграма порошкової рентгенівської дифракції (ПРД) Форми 11, отримана із застосуванням випромінювання  $\text{CuK}\alpha$ . Піки, вказані на Фіг. 36, включають піки, наведені в Таблиці 9.

Таблиця 9

Кут 2-Тета°	Інтенсивність, %	Кут 2-Тета°	Інтенсивність, %
7,67	66,9	19,88	54,7
8,42	92,1	21,16	58,4
10,17	12,6	21,69	36,0
11,30	21,3	22,87	48,6
12,43	26,4	23,31	50,0
13,61	15,7	23,96	38,2
15,29	24,7	24,78	66,9

Продовження таблиці 9

15,91	56,8	25,24	100,0
16,47	41,0	26,13	86,0
16,91	49,2	27,46	60,9
19,10	31,5		

У деяких варіантах реалізації Форма 11 характеризується діаграмою ПРД, що має піки при кутах  $2\theta$ , що становлять 7,7, 8,4, 15,9, 19,9, 21,2, 23,3, 24,8, 25,2, 26,1 і  $27,5^\circ$ . У деяких варіантах реалізації Форма 11 характеризується діаграмою ПРД, що має піки при кутах  $2\theta$ , що становлять 7,7, 8,4, 12,4, 15,9, 16,5, 16,9, 19,9, 21,2, 21,7, 22,9, 23,3, 24,0, 24,8, 25,2, 26,1 і  $27,5^\circ$ . У деяких варіантах реалізації Форма 11 характеризується по суті такою діаграмою ПРД, як показано на Фіг. 39.

На Фіг. 40 представлений профіль диференціальної скануючої калориметрії (ДСК) Форми 11. На термограмі ДСК нанесена залежність теплового потоку від температури зразка, при цьому швидкість зміни температури складає близько  $10^\circ\text{C}/\text{хв}$ . В деяких варіантах реалізації Форма 11 характеризується по суті таким профілем ДСК, як показано на Фіг. 40.

На Фіг. 41 представлений профіль термогравіметричного аналізу (ТГА) Форми 11. На термограмі ТГА нанесена залежність процентної втрати маси зразка від температури, при цьому швидкість зміни температури складає близько  $10^\circ\text{C}/\text{хв}$ . В деяких варіантах реалізації Форма 11 характеризується по суті таким профілем ТГА, як показано на Фіг. 41.

#### Форма 12

У цьому документі запропонований набір характеристичної інформації для опису кристалічної форми вільної основи Сполуки 1 ("Форма 12").

На Фіг. 42 представлена діаграма порошкової рентгенівської дифракції (ПРД) Форми 12, отримана із застосуванням випромінювання  $\text{CuK}\alpha$ . Піки, вказані на Фіг. 42, включають піки, наведені в Таблиці 10.

Таблиця 10

Кут $2\text{-}\theta^\circ$	Інтенсивність, %	Кут $2\text{-}\theta^\circ$	Інтенсивність, %
4,4	17,8	22,3	9,4
4,8	15,6	22,9	9,3
6,8	100,0	23,5	14,0
9,2	72,3	25,9	51,1
11,3	19,3	26,8	38,8
13,3	10,3	27,9	18,9
14,5	15,1	28,4	10,6
16,3	44,8	29,4	10,1
16,7	44,6	30,4	5,6
17,4	18,6	31,0	5,1
18,6	45,2	38,2	4,8
19,6	5,1	40,0	3,6
20,6	6,5	40,5	4,4
21,5	6,0		

У деяких варіантах реалізації Форма 12 характеризується діаграмою ПРД, що має піки при кутах  $2\theta$ , що становлять 6,8, 9,2, 16,3, 16,7, 18,6, 25,9 і  $26,8^\circ$ . У деяких варіантах реалізації Форма 12 характеризується діаграмою ПРД, що має піки при кутах  $2\theta$ , що становлять 6,8, 9,2, 11,3, 16,3, 16,7, 17,4, 18,6, 25,9, 26,8 і  $27,9^\circ$ . У деяких варіантах реалізації Форма 12 характеризується по суті такою діаграмою ПРД, як показано на Фіг. 42.

На Фіг. 43 представлений профіль диференціальної скануючої калориметрії (ДСК) Форми 12. На термограмі ДСК нанесена залежність теплового потоку від температури зразка, при цьому швидкість зміни температури складає близько  $10^\circ\text{C}/\text{хв}$ . На Фіг. 43 представлена ендотермічна подія з початком при близько  $226,5^\circ\text{C}$  і піком при близько  $228,4^\circ\text{C}$ . В деяких варіантах реалізації Форма 12 характеризується по суті таким профілем ДСК, як показано на Фіг. 43.

На Фіг. 44 представлений профіль термогравіметричного аналізу (ТГА) Форми 12. На термограмі ТГА нанесена залежність процентної втрати маси зразка від температури, при цьому швидкість зміни температури складає близько 10 °С/хв. На Фіг. 44 показана втрата маси 1,0 % до 70 °С, що відповідає 0,04 екв. метил-трет-бутилового етеру. У деяких варіантах

5

реалізації Форма 12 характеризується по суті таким профілем ТГА, як показано на Фіг. 44. На Фіг. 45 представлений графік ізотерми гравіметричної сорбції пари (ГСП) Форми 12. ГСП демонструє, що Форма 12 має зміну маси близько 6 % в діапазоні ВВ від 0 до 90 %. При ВВ в діапазоні від 40 до 60 % спостерігали гістерезис, що дозволяє припустити можливе перетворення на гідрат. У деяких варіантах реалізації Форма 12 характеризується по суті таким

10

профілем ГСП, як показано на Фіг. 45.

Форма 13

У цьому документі запропонований набір характеристичної інформації для опису кристалічної форми вільної основи Сполуки 1 ("Форма 13").

На Фіг. 40 представлена діаграма порошкової рентгенівської дифракції (ПРД) Форми 13, отримана із застосуванням випромінювання  $\text{CuK}\alpha$ . Піки, вказані на Фіг. 46, включають піки, наведені в Таблиці 11.

15

Таблиця 11

Кут 2-Тета°	Інтенсивність, %	Кут 2-Тета°	Інтенсивність, %
9,4	33,9	29,7	3,6
13,1	6,2	30,2	6,7
13,5	8,9	30,6	15,5
13,9	100,0	30,8	13,2
15,2	6,2	31,3	8,1
16,1	16,7	31,7	12,6
16,5	77,6	32,3	4,4
18,5	44,5	32,6	5,2
18,8	38,5	33,1	5,4
19,1	17,8	33,4	6,5
19,3	36,2	35,0	3,6
19,6	19,5	35,8	4,4
19,8	11,9	36,3	4,5
20,7	13,6	37,5	3,2
21,4	93,4	37,8	5,7
23,0	29,0	38,7	5,7
23,3	28,4	39,1	4,6
23,9	93,1	39,7	2,5
26,5	17,1	40,0	2,7
26,8	6,4	40,2	7,6
27,0	56,7	40,7	2,3
27,3	14,9	41,6	2,7
27,6	6,9	41,9	3,8
29,3	8,7		

У деяких варіантах реалізації Форма 13 характеризується діаграмою ПРД, що має піки при кутах  $2\theta$ , що становлять 9,4, 13,9, 16,5, 18,5, 18,8, 19,3, 21,4, 23,0, 23,3, 23,9 і 27,0°. У деяких варіантах реалізації Форма 13 характеризується діаграмою ПРД, що має піки при кутах  $2\theta$ , що становлять 9,4, 13,9, 16,1, 16,5, 18,5, 18,8, 19,1, 19,3, 19,6, 21,4, 23,0, 23,3, 23,9, 26,5, 27,0 і 30,6°. У деяких варіантах реалізації Форма 13 характеризується по суті такою діаграмою ПРД, як показано на Фіг. 46.

20

На Фіг. 47 представлений профіль диференціальної скануючої калориметрії (ДСК) Форми 13. На термограмі ДСК нанесена залежність теплового потоку від температури зразка, при цьому швидкість зміни температури складає близько 10 °С/хв. На Фіг. 47 представлена ендотермічна подія з початком при близько 163,6 °С і ендотермічна подія з початком при близько 228,2 °С. В деяких варіантах реалізації Форма 13 характеризується по суті таким

25

профілем ДСК, як показано на Фіг. 47.

30

На Фіг. 48 представлений профіль термогравіметричного аналізу (ТГА) Форми 13. На



термограмі ТГА нанесена залежність процентної втрати маси зразка від температури, при цьому швидкість зміни температури складає близько 10 °С/хв. На Фіг. 48 показана втрата маси близько 1,8 % від 150 до 190 °С. В деяких варіантах реалізації Форма 13 характеризується по суті таким профілем ТГА, як показано на Фіг. 48.

5 На Фіг. 49 представлений графік ізотерми гравіметричної сорбції пари (ГСП) Форми 13. ГСП демонструє, що Форма 13 має загальну зміну маси менше 0,6 % в діапазоні ВВ від 0 до 90 %, що дозволяє припустити, що Форма 13 не є гігроскопічною при дії вологи. У деяких варіантах реалізації Форма 13 характеризується по суті таким профілем ГСП, як показано на Фіг. 49.

Форма 14

10 У цьому документі запропонований набір характеристичної інформації для опису кристалічної форми напівгідрату вільної основи Сполуки 1 ("Форма 14").

На Фіг. 50 представлена діаграма порошкової рентгенівської дифракції (ПРД) Форми 14, отримана із застосуванням випромінювання  $\text{CuK}\alpha$ . Піки, вказані на Фіг. 50, включають піки, наведені в Таблиці 12.

15

Таблиця 12

Кут 2-Тета°	Інтенсивність, %	Кут 2-Тета°	Інтенсивність, %
6,7	100,0	19,9	2,4
7,7	5,1	20,3	4,0
8,6	4,1	21,4	3,3
9,0	4,5	21,7	2,1
9,4	3,8	22,4	4,0
11,3	9,2	22,9	2,8
12,1	3,2	23,3	2,3
12,9	4,8	24,0	2,6
13,5	3,0	25,1	2,8
14,0	5,0	25,8	31,8
14,5	3,9	26,2	10,7
14,9	5,0	27,1	8,4
15,6	2,7	27,9	2,4
16,4	27,2	28,7	3,5
16,9	4,3	30,8	1,7
17,6	5,6	31,3	1,5
18,0	12,9	36,5	1,3
18,6	10,9	41,0	1,4
18,9	2,7	41,3	1,1
19,3	5,3		

У деяких варіантах реалізації Форма 14 характеризується діаграмою ПРД, що має піки при кутах  $2\theta$ , що становлять 6,7, 16,4, 18,0, 18,6, 25,8 і 26,2°. У деяких варіантах реалізації Форма 14 характеризується діаграмою ПРД, що має піки при кутах  $2\theta$ , що становлять 6,7, 7,7, 11,3, 14,0, 14,9, 16,4, 17,6, 18,0, 18,6, 19,3, 25,8, 26,2 і 27,1°. У деяких варіантах реалізації Форма 14 характеризується по суті такою діаграмою ПРД, як показано на Фіг. 50.

20

На Фіг. 51 представлений профіль диференціальної скануючої калориметрії (ДСК) Форми 14. На термограмі ДСК нанесена залежність теплового потоку від температури зразка, при цьому швидкість зміни температури складає близько 10 °С/хв. На Фіг. 51 представлена ендотермічна подія десольватації з початком при близько 55,4 °С і різка ендотермічна подія плавлення з початком при близько 227,7 °С. В деяких варіантах реалізації Форма 14 характеризується по суті таким профілем ДСК, як показано на Фіг. 51.

25

На Фіг. 52 представлений профіль термогравіметричного аналізу (ТГА) Форми 14. На термограмі ТГА нанесена залежність процентної втрати маси зразка від температури, при цьому швидкість зміни температури складає близько 10 °С/хв. На Фіг. 52 показана втрата маси 3,0 % від 40 до 130 °С, при цьому 2,9 % втрати маси обумовлено втратою води, дозволяючи припустити, що Форма 14 є напівгідратом. У деяких варіантах реалізації Форма 14 характеризується по суті таким профілем ТГА, як показано на Фіг. 52. Вимірювання по методу Карла Фішера демонструють вміст води близько 2,7 %, що додатково свідчить, що втрата маси,

30

яка спостерігається на профілі ТГА, обумовлена втратою води, і що Форма 14 є напівгідратом.

На Фіг. 53 представлений графік ізотерми гравіметричної сорбції пари (ГСП) Форми 14. ГСП демонструє, що Форма 14 має загальну зміну маси 1,5 % в діапазоні ВВ від 0 до 90 %. У деяких варіантах реалізації Форма 14 характеризується по суті таким профілем ГСП, як показано на Фіг. 53.

Форма 15

У цьому документі запропонований набір характеристичної інформації для опису кристалічної форми моногідрату вільної основи Сполуки 1 ("Форма 15").

На Фіг. 54 представлена діаграма порошкової рентгенівської дифракції (ПРД) Форми 15, отримана із застосуванням випромінювання  $\text{CuK}\alpha$ . Піки, вказані на Фіг. 54, включають піки, наведені в Таблиці 13.

Таблиця 13

Кут 2-Тета°	Інтенсивність, %	Кут 2-Тета°	Інтенсивність, %
6,8	3,3	26,0	2,5
8,1	1,7	26,2	3,5
9,3	52,0	26,4	11,0
9,6	2,8	26,7	2,4
9,8	2,4	27,3	1,5
11,0	7,0	27,6	0,9
14,2	1,5	28,2	3,6
14,6	5,7	28,7	1,0
15,4	1,6	29,2	1,0
16,3	1,3	29,5	1,2
17,8	2,1	30,4	1,3
18,1	1,3	31,0	2,1
18,4	4,3	31,3	1,9
18,7	100,0	31,5	1,2
19,1	3,6	31,9	0,9
19,3	2,1	32,3	3,0
19,6	6,7	32,6	1,7
20,3	3,6	32,9	1,5
21,1	2,0	35,3	0,8
22,1	1,6	37,9	0,9
22,2	1,7	38,3	2,3
22,6	2,8	38,8	0,9
23,6	15,1	39,2	1,5
23,9	2,8	39,7	1,4
24,6	1,3	40,9	0,9
25,8	1,5	41,1	0,9

У деяких варіантах реалізації Форма 15 характеризується діаграмою ПРД, що має піки при кутах  $2\theta$ , що становлять 9,3, 18,7, 23,6 і 26,4°. У деяких варіантах реалізації Форма 15 характеризується діаграмою ПРД, що має піки при кутах  $2\theta$ , що становлять 9,3, 14,6, 18,7, 23,6 і 26,4°. У деяких варіантах реалізації Форма 15 характеризується по суті такою діаграмою ПРД, як показано на Фіг. 54.

На Фіг. 55 представлений профіль диференціальної скануючої калориметрії (ДСК) Форми 15. На термограмі ДСК нанесена залежність теплового потоку від температури зразка, при цьому швидкість зміни температури складає близько 10 °C/хв. На Фіг. 55 представлена ендотермічна подія десольватації з початком при близько 110,2 °C і різка ендотермічна подія плавлення з початком при близько 225,1 °C. В деяких варіантах реалізації Форма 15 характеризується по суті таким профілем ДСК, як показано на Фіг. 55.

На Фіг. 56 представлений профіль термогравіметричного аналізу (ТГА) Форми 15. На термограмі ТГА нанесена залежність процентної втрати маси зразка від температури, при цьому швидкість зміни температури складає близько 10 °C/хв. На Фіг. 50 показана втрата маси 5,0 % від 60 до 180 °C, при цьому 4,5 % обумовлене втратою води, що дозволяє припустити, що Форма 15 є моногідратом. В деяких варіантах реалізації, Форма 15 характеризується по суті

таким профілем ТГА, як показано на Фіг. 56. Вимірювання по методу Карла Фішера демонструють вміст води близько 3,6 %, що додатково свідчить, що втрата маси, яка спостерігається на профілі ТГА, обумовлена втратою води, і що Форма 15 є моногідратом.

На Фіг. 51 представлений графік ізотерми гравіметричної сорбції пари (ГСП) Форми 15. ГСП демонструє, що Форма 15 має загальну зміну маси 2,0 % в діапазоні ВВ від 0 до 90 %. У деяких варіантах реалізації Форма 15 характеризується по суті таким профілем ГСП, як показано на Фіг. 51.

Форма 16

У цьому документі запропонований набір характеристичної інформації для опису кристалічної форми тригідрату вільної основи Сполуки 1 ("Форма 16").

На Фіг. 58 представлена діаграма порошкової рентгенівської дифракції (ПРД) Форми 16, отримана із застосуванням випромінювання  $\text{CuK}\alpha$ . Піки, вказані на Фіг. 58, включають піки, наведені в Таблиці 14.

Таблиця 14

Кут 2-Тета°	Інтенсивність, %	Кут 2-Тета°	Інтенсивність, %
7,8	100,0	30,3	1,4
8,5	17,6	30,5	1,2
12,9	1,7	31,2	2,7
14,4	19,4	31,5	1,6
15,0	0,8	31,8	1,9
15,4	25,8	33,0	4,6
18,2	5,2	33,1	3,9
20,0	2,0	33,6	1,0
20,2	5,7	33,8	1,0
21,4	11,4	34,2	0,6
21,6	9,4	35,1	1,4
22,5	3,1	35,5	1,0
23,5	20,9	36,0	0,9
23,8	1,8	36,5	0,8
25,3	1,0	36,8	2,1
25,8	6,2	37,1	0,7
26,1	2,1	37,5	0,7
26,6	1,5	37,8	0,7
26,9	4,5	38,7	0,5
27,3	5,8	39,1	1,0
27,6	7,3	39,3	1,9
28,9	1,4	39,5	1,4
29,1	2,1	40,6	2,0
29,4	1,2	41,4	0,7
29,7	1,3	41,7	0,8

У деяких варіантах реалізації Форма 16 характеризується діаграмою ПРД, що має піки при кутах  $2\theta$ , що становлять 7,8, 8,5, 14,4, 15,4 і 23,5°. У деяких варіантах реалізації Форма 16 характеризується діаграмою ПРД, що має піки при кутах  $2\theta$ , що становлять 7,8, 8,5, 14,4, 15,4, 21,4, 21,6 і 23,5°. У деяких варіантах реалізації Форма 16 характеризується по суті такою діаграмою ПРД, як показано на Фіг. 58.

На Фіг. 59 представлений профіль диференціальної скануючої калориметрії (ДСК) Форми 16. На термограмі ДСК нанесена залежність теплового потоку від температури зразка, при цьому швидкість зміни температури складає близько 10 °C/хв. На Фіг. 59 представлені ендотерми, що перекриваються, з початком при близько 37,4 °C, широка ендотерма з початком при близько 190,1 °C і різка ендотермічна подія при близько 228,1 °C, пов'язана з плавленням. У деяких варіантах реалізації Форма 16 характеризується по суті таким профілем ДСК, як показано на Фіг. 59.

На Фіг. 60 представлений профіль термогравіметричного аналізу (ТГА) Форми 16. На

термограмі ТГА нанесена залежність процентної втрати маси зразка від температури, при цьому швидкість зміни температури складає близько 10 °С/хв. На Фіг. 60 показана втрата маси 13,1 % від 40 до 85 °С, що дозволяє припустити, що Форма 16 є тригідратом. У деяких варіантах реалізації Форма 16 характеризується по суті таким профілем ТГА, як показано на Фіг. 60.

5 Вимірювання по методу Карла Фішера демонструють вміст води близько 13,3 %, що додатково свідчить, що втрата маси, яка спостерігається на профілі ТГА, обумовлена втратою води, і що Форма 16 є тригідратом.

На Фіг. 61 представлений графік ізотерми гравіметричної сорбції пари (ГСП) Форми 16. ГСП демонструє дегідратацію при ВВ менше 30 %. У деяких варіантах реалізації Форма 16

10 характеризується по суті таким профілем ГСП, як показано на Фіг. 61.

Форма 17

У цьому документі запропонований набір характеристичної інформації для опису кристалічної форми моногідрату вільної основи Сполуки 1 ("Форма 17").

На Фіг. 62 представлена діаграма порошкової рентгенівської дифракції (ПРД) Форми 17, отримана із застосуванням випромінювання CuK $\alpha$ . Піки, вказані на Фіг. 56, включають піки, наведені в Таблиці 15.

15

Таблиця 15

Кут 2-Тета°	Інтенсивність, %	Кут 2-Тета°	Інтенсивність, %
6,7	11,4	21,6	2,8
7,1	3,7	21,9	2,5
8,1	5,7	23,8	10,5
10,0	3,1	24,1	12,7
11,8	3,5	24,7	25,4
12,5	100,0	25,7	9,8
13,5	1,9	27,2	8,0
14,3	1,9	28,9	6,8
16,2	3,8	29,0	7,6
17,0	2,5	29,3	18,8
17,3	9,1	30,2	3,7
18,0	6,3	30,9	4,5
18,2	10,1	31,6	2,8
18,7	1,4	32,3	2,0
19,2	1,7	34,2	2,8
19,3	1,7	34,3	2,8
19,5	1,9	35,3	3,7
20,1	6,2	35,7	1,9
20,3	11,7	36,1	2,0
20,7	4,8	40,1	2,7
21,2	2,5	40,7	2,1
21,4	3,5	41,2	1,8

У деяких варіантах реалізації Форма 17 характеризується діаграмою ПРД, що має піки при кутах 2 $\theta$ , що становлять 6,7, 12,5, 18,2, 20,3, 23,8, 24,1, 24,7 і 29,3°. У деяких варіантах реалізації Форма 17 характеризується діаграмою ПРД, що має піки при кутах 2 $\theta$ , що становлять 6,7, 12,5, 17,3, 18,2, 20,3, 23,8, 24,1, 24,7, 25,7 і 29,3°. У деяких варіантах реалізації Форма 17 характеризується по суті такою діаграмою ПРД, як показано на Фіг. 62.

20

На Фіг. 63 представлений профіль диференціальної скануючої калориметрії (ДСК) Форми 17. На термограмі ДСК нанесена залежність теплового потоку від температури зразка, при цьому швидкість зміни температури складає близько 10 °С/хв. На Фіг. 63 представлена ендотермічна подія з початком при близько 37 °С, потім друга ендотерма з початком при близько 78 °С і різка ендотермічна подія при близько 228 °С, пов'язана з плавленням. У деяких варіантах реалізації Форма 17 характеризується по суті таким профілем ДСК, як показано на

25

На Фіг. 64 представлений профіль термогравіметричного аналізу (ТГА) Форми 17. На термограмі ТГА нанесена залежність процентної втрати маси зразка від температури, при цьому швидкість зміни температури складає близько 10 °С/хв. На Фіг. 64 показана втрата маси

30

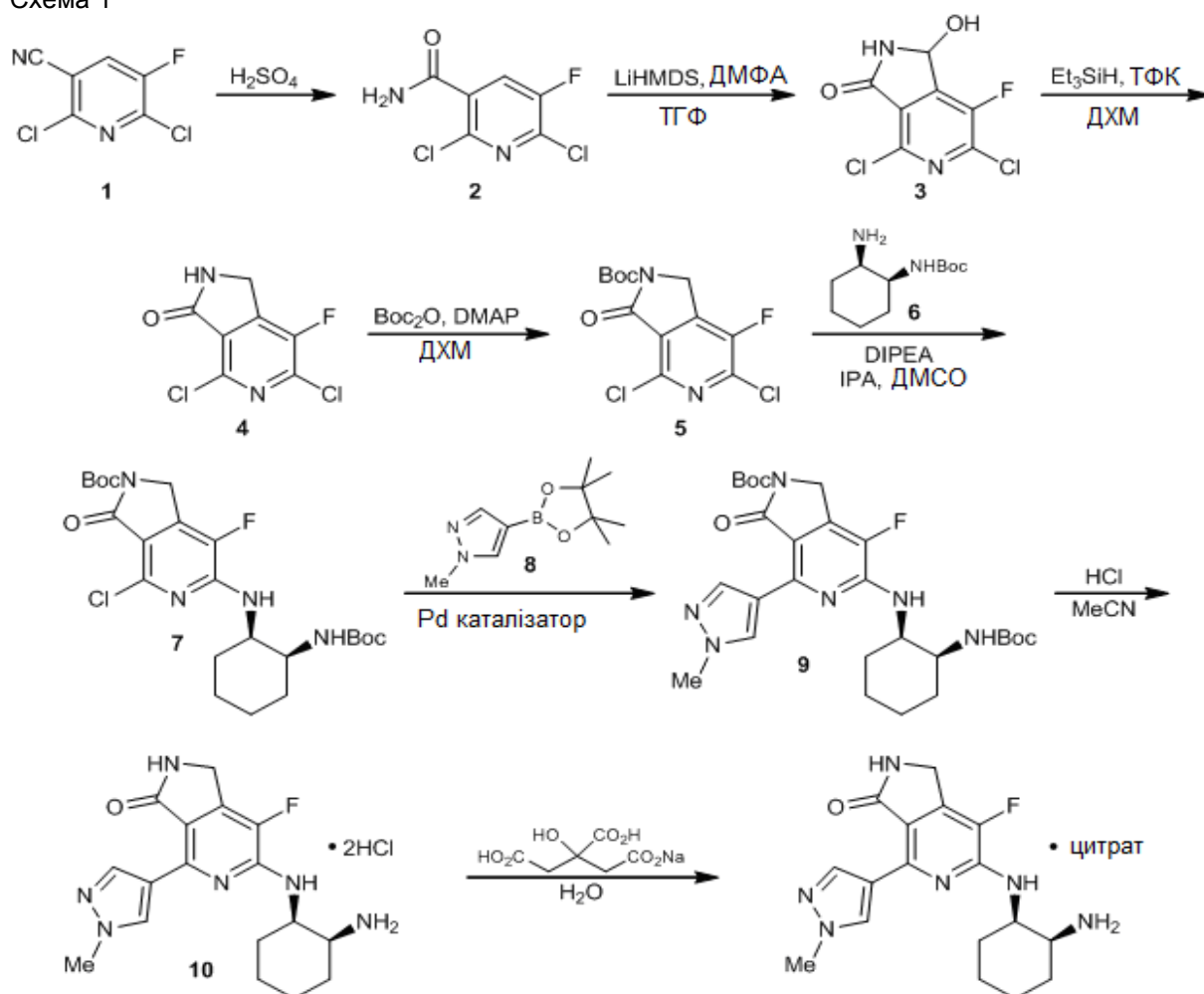
5,1 % від кімнатної температури до 170 °С, що дозволяє припустити, що Форма 17 є моногідратом. У деяких варіантах реалізації Форма 17 характеризується по суті таким профілем ТГА, як показано на Фіг. 64. Вимірювання по методу Карла Фішера демонструють вміст води близько 6,5 %, що додатково свідчить, що втрата маси, яка спостерігається на профілі ТГА, обумовлена втратою води, і що Форма 17 є моногідратом.

На Фіг. 65 представлений графік ізотерми гравіметричної сорбції пари (ГСП) Форми 17. У деяких варіантах реалізації Форма 17 характеризується по суті таким профілем ГСП, як показано на Фіг. 65.

Способи синтезу

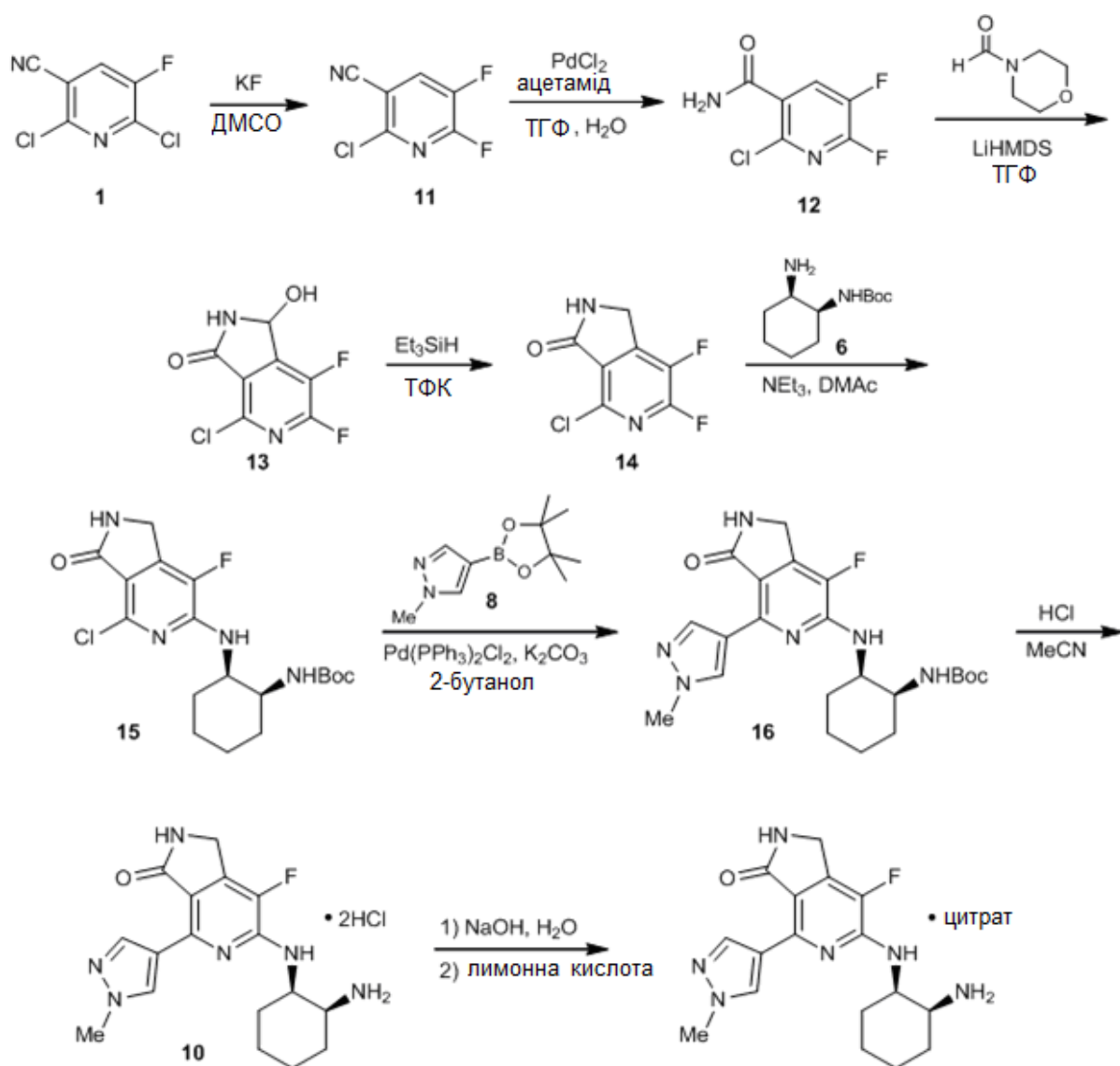
Хімічна сполука, що містить Сполуку 1, може бути одержана способами, відомими фахівцям в цій області техніки, і/або з посиланням на представлені нижче схеми і наступні приклади. Ілюстративні способи синтезу викладені далі на Схемах 1-8, а також в представлених нижче Прикладах.

Схема 1



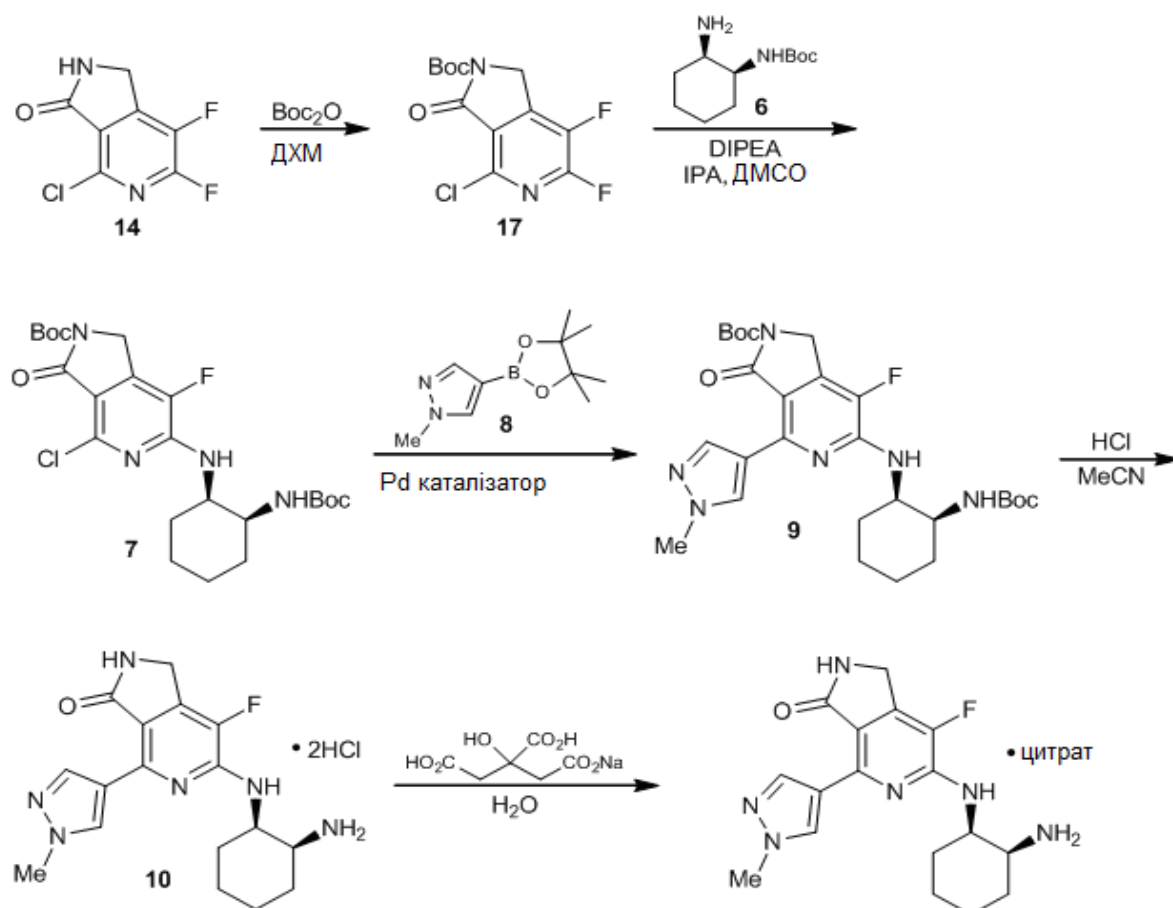
На Схемі 1 описаний синтез цитрату Сполуки 1, який додатково проілюстрований в представленому нижче Прикладі 1. 2,6-Дихлор-3-ціано-5-флуорпіридин (1) обробляли сірчаною кислотою з одержанням карбоксаміду (2), який обробляли LiHMDS і ДМФА з одержанням сполуки (3), яку відновлювали триетилсиланом і ТФК з одержанням 4,6-дихлор-7-флуор-1Н-піроло[3,4-с]піридин-3(2Н)-ону (4). Після Вос-захисту сполуки (4) проводили зв'язування з діаміноциклогексаном (6) з одержанням (7). Синтез діаміноциклогексану (6) представлений в патенті США 8440689, повний опис якого включений в цей документ за допомогою посилання. В результаті конденсації Сузукі сполуки (7) з бораном (8) отримували (9). В результаті зняття захисту з (9) отримували дигідрохлорид Сполуки 1 (10), який перетворювали на цитрат Сполуки 1.

Схема 2



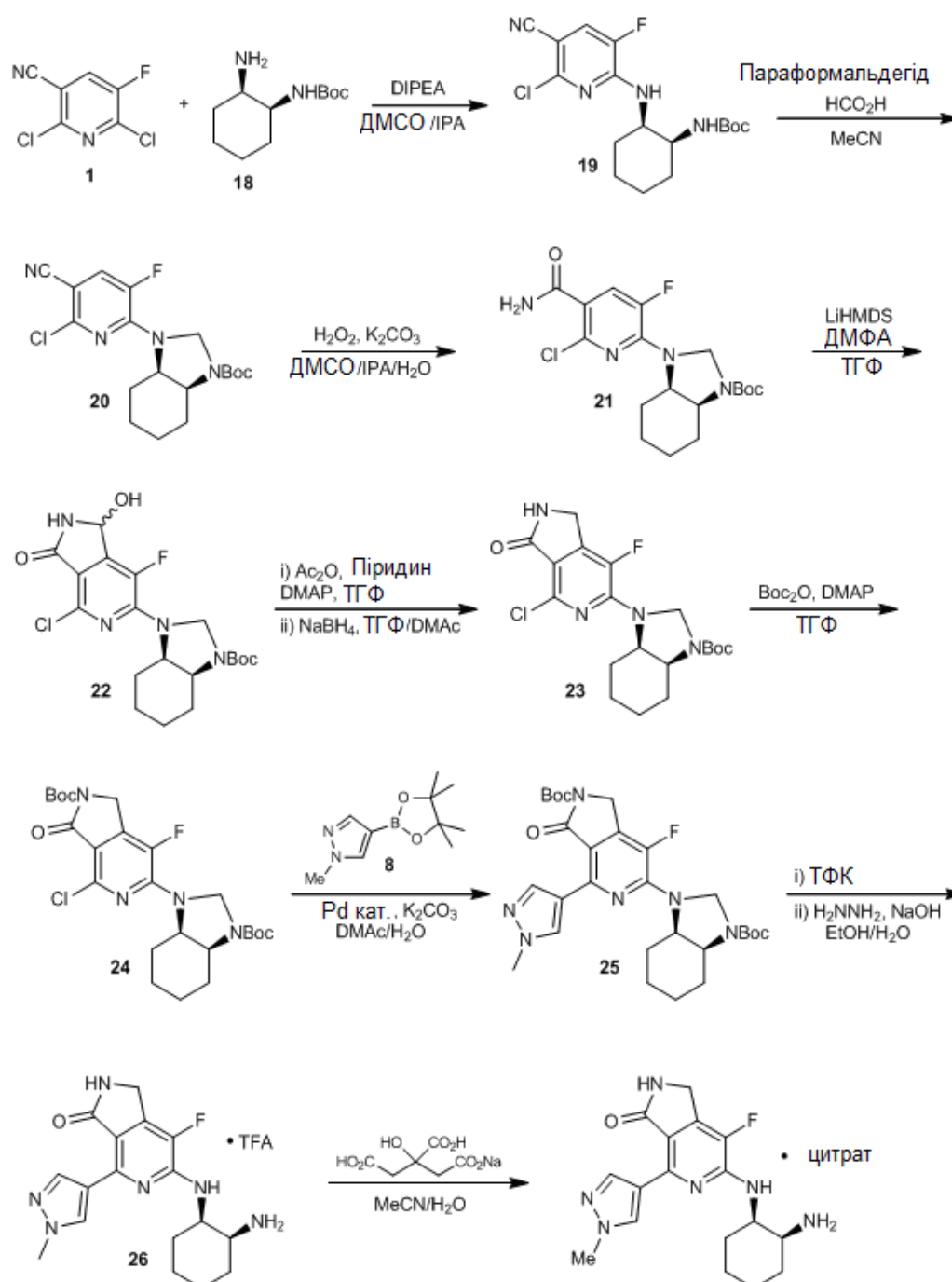
На Схемі 2 описаний синтез цитрату Сполуки 1, який додатково проілюстрований в  
представленому нижче Прикладі 2. 2,6-Дихлор-3-ціано-5-флуорпіридин (1) обробляли  
флуоридом калію з одержанням 2-хлор-3-ціано-4,5-дифлуорпіридину (11). 2-Хлор-3-ціано-4,5-  
дифлуорпіридин (11) потім обробляли ацетамідом з одержанням карбоксаміду (12).  
Карбоксамід (12) обробляли LiHMDS і 4-формілморфоліном з одержанням сполуки (13), яку  
відновлювали триетилсиланом і ТФК з одержанням 4-хлор-6,7-дифлуор-1Н-піроло[3,4-  
с]піридин-3(2Н)-ону (14). В результаті зв'язування з діаміноциклогексаном (6) і конденсації  
Сузукі з бораном (8) отримували (16). В результаті зняття захисту з (16) отримували  
дигідрохлорид Сполуки 1 (10), який перетворювали на цитрат Сполуки 1.

Схема 3



На Схемі 3 описаний інший, альтернативний синтез сполуки (10), який додатково проілюстрований в представленому нижче Прикладі 3. 4-Хлор-6,7-дифлуор-1Н-піроло[3,4-с]піридин-3(2Н)-он (14) отримували так, як описано вище, а потім захищали Вос і конденсували з діаміноциклогексаном (6) з одержанням (7). Як описано вище, в результаті конденсації Сузукі сполуки (7) з бораном (8) отримували (9). В результаті зняття захисту з (9) отримували дигідрохлорид Сполуки 1 (10), який перетворювали на цитрат Сполуки 1.

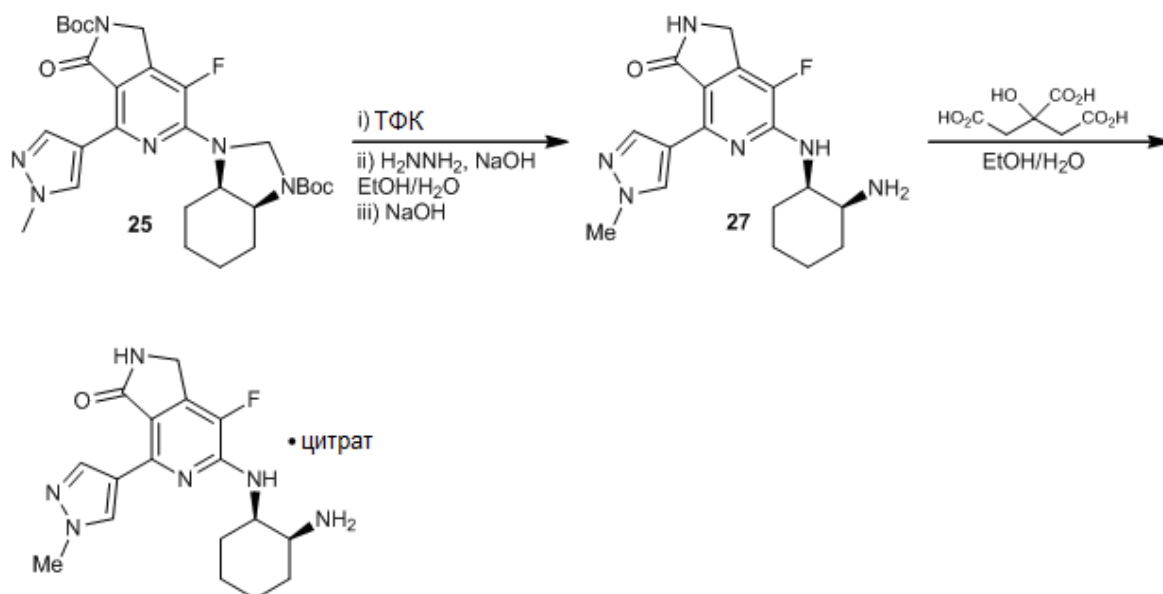
Схема 4



На Схемі 4 описаний інший, альтернативний синтез цитрату Сполуки 1, який додатково проілюстрований в представленому нижче Прикладі 4. 2,6-Дихлор-3-ціано-5-флуорпіридин (1) обробляли діізопропілетиламіном (ДІРЕА) і Вос- діаміноциклогексаном (18) з одержанням (19). Потім трет-бутил-((1S, 2R)-2-((6-хлор-5-ціано-3-флуорпіридин-2-іл)аміно)циклогексил)карбамат (19) обробляли параформальдегідом і мурашиною кислотою з одержанням захищеного (20). В результаті обробки (20) пероксидом водню і карбонатом калію отримували карбоксамід (21). В результаті обробки LiHMDS і ДМФА отримували сполуку (22), яку відновлювали з одержанням (23). Після Вос-захисту (23) отримували (24). В результаті конденсації Сузукі з бораном (8) отримували сполуку (25), з якої знімали захист з одержанням трифлуорацетату Сполуки 1 (26), який перетворювали на цитрат Сполуки 1.

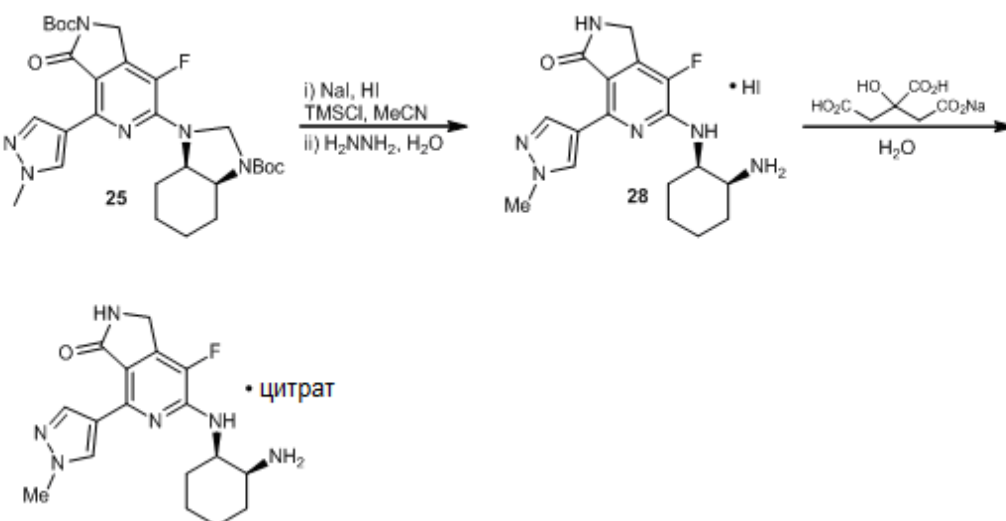
Схема 5





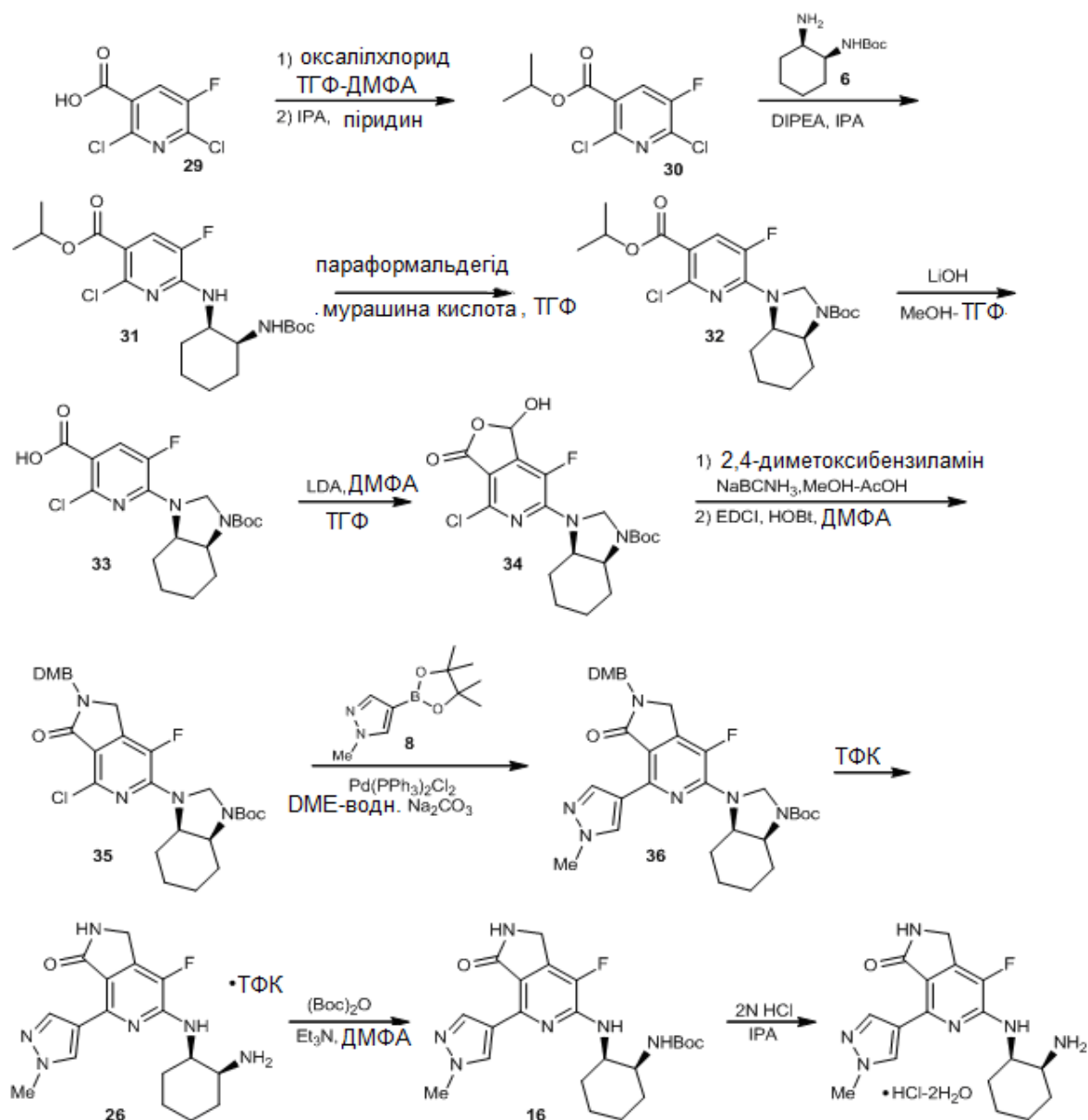
На Схемі 5 описаний синтез вільної основи Сполуки 1, а також інший, альтернативний синтез цитрату Сполуки 1, який додатково проілюстрований в представленому нижче Прикладі 5. Вос-захищену сполуку (25) отримували так, як описано вище, а потім знімали захист і обробляли гідроксидом натрію з одержанням вільної основи Сполуки 1 (27), яку перетворювали на цитрат Сполуки 1.

Схема 6



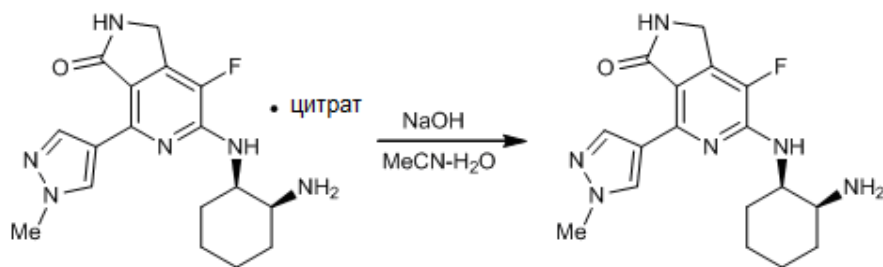
На Схемі 6 описаний інший, альтернативний синтез цитрату Сполуки 1, який додатково проілюстрований в представленому нижче Прикладі 5. Вос-захищену сполуку (25) отримували так, як описано вище, а потім знімали захист з одержанням гідрйодиду Сполуки 1 (28), який перетворювали на цитрат Сполуки 1.

Схема 7



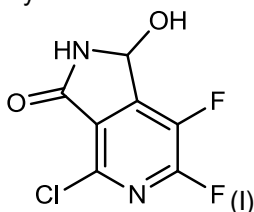
На Схемі 7 описаний синтез дигідрату гідрохлориду Сполуки 1, який додатково проілюстрований в представленому нижче Прикладі 7. 2,6-Дихлор-5-флуорнікотинову кислоту (29) обробляли оксалілхлоридом, потім обробляли ізопропіловим спиртом з одержанням (30). Естер (30) зв'язували з діаміноциклогексаном (6) з одержанням сполуки (31), яку обробляли параформальдегідом і мурашиною кислотою з одержанням (32). В результаті омилення естеру отримували сполуку (33), яку обробляли діізопропіламідом літію і диметилформамідом з одержанням (34). Гідроксилактон (34) потім перетворювали на 2,4-диметоксibenзил-захищений лактам (35). В результаті конденсації Сузукі сполуки (35) з бораном (8) отримували (36). В результаті зняття захисту із сполуки (36) за допомогою трифлуороцтової кислоти отримували трифлуорацетат Сполуки 1 (26), на який потім встановлювали Вос-захист, а потім перетворювали на дигідрат гідрохлориду Сполуки 1.

Схема 8

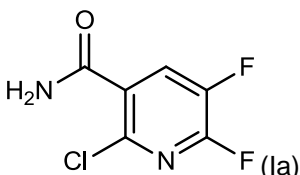


На Схемі 8 описаний альтернативний синтез вільної основи Сполуки 1, який додатково проілюстрований в представленому нижче Прикладі 8. Цитрат Сполуки 1 отримували так, як описано вище, а потім обробляли NaOH з одержанням вільної основи Сполуки 1.

У деяких варіантах реалізації даний винахід стосується способу одержання сполуки Формули I

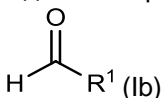


або її фармацевтично прийнятної солі, що включає приведення у контакт сполуки Формули Ia



або її фармацевтично прийнятної солі з формілюючим реагентом.

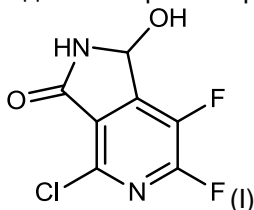
У деяких варіантах реалізації формілюючий реагент є сполукою Формулами Ib



або її фармацевтично прийнятною сіллю, де  $R^1$  являє собою  $NR^aR^b$ , де  $R^a$  і  $R^b$ , кожен незалежно, являє собою алкіл, або  $R^a$  і  $R^b$  разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють п'яти-семичленне кільце. У деяких варіантах реалізації  $R^a$  і  $R^b$  незалежно являють собою алкіл. У деяких варіантах реалізації обидва  $R^a$  і  $R^b$  являють собою метил. У деяких варіантах реалізації  $R^a$  і  $R^b$  разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють п'яти-семичленне кільце. У деяких варіантах реалізації  $R^a$  і  $R^b$  разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють шестичленне кільце. У деяких варіантах реалізації  $R^a$  і  $R^b$  разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють морфолінове кільце. Відповідно, в деяких варіантах реалізації формілюючий реагент являє собою 4-формілморфолін.

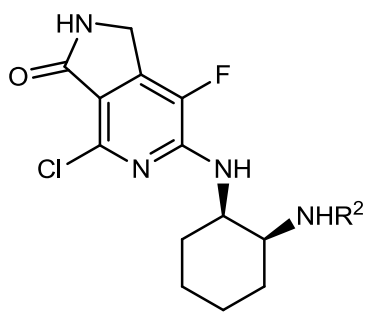
У деяких варіантах реалізації приведення у контакт сполуки Формули Ia з формілюючим реагентом проводять у присутності основи. У деяких таких варіантах реалізації основа вибрана з гексаметилдисилазану літію (LiHMDS), гексаметилдисилазану натрію (NaHMDS) і гексаметилдисилазану калію (KHMDS). У деяких варіантах реалізації основа являє собою LiHMDS.

У деяких варіантах реалізації винахід стосується сполуки Формули I

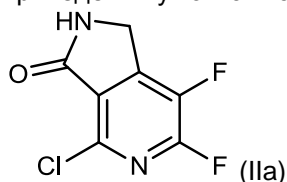


або її фармацевтично прийнятної солі.

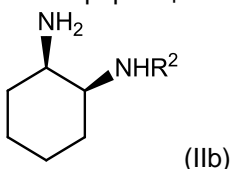
У деяких варіантах реалізації винахід стосується способу одержання сполуки Формули II



або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^2$  являє собою захисну групу, що включає приведення у контакт сполуки Формули IIa



5 або її фармацевтично прийнятної солі з сполукою Формули IIb

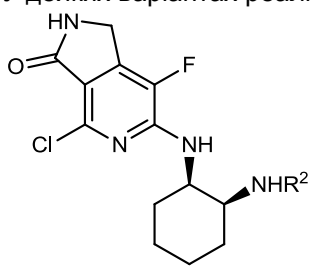


або її фармацевтично прийнятною сіллю, де  $R^2$  являє собою захисну групу.

10 У деяких варіантах реалізації  $R^2$  являє собою N-ацильну захисну групу. У деяких варіантах реалізації  $R^2$  вибраний з метоксикарбонілу, етоксикарбонілу, трет-бутоксикарбонілу (Boc), бензилоксикарбонілу (Cbz), алілоксикарбонілу (Aloc), 9-флуоренілметоксикарбонілу (Fmoc), 2-(триметилсиліл)етоксикарбонілу (Teos) і 2,2,2-трихлоретоксикарбонілу (Troc). У деяких варіантах реалізації  $R^2$  являє собою Boc.

15 У деяких варіантах реалізації приведення у контакт сполуки Формули IIa із сполукою Формули IIb проводять у присутності основи. У деяких таких варіантах реалізації основа вибрана з триетиламіну, діізопропілетиламіну і N-метилморфоліну. У деяких варіантах реалізації основа являє собою триетиламіном.

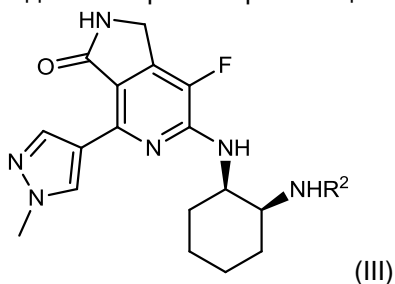
У деяких варіантах реалізації винахід стосується сполуки Формули II



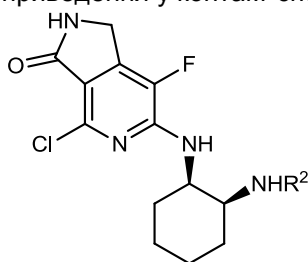
або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^2$  являє собою захисну групу.

20 У деяких варіантах реалізації  $R^2$  являє собою N-ацильну захисну групою. У деяких варіантах реалізації  $R^2$  вибраний з метоксикарбонілу, етоксикарбонілу, трет-бутоксикарбонілу (Boc), бензилоксикарбонілу (Cbz), алілоксикарбонілу (Aloc), 9-флуоренілметоксикарбонілу (Fmoc), 2-(триметилсиліл)етоксикарбонілу (Teos) і 2,2,2-трихлоретоксикарбонілу (Troc). У деяких варіантах реалізації  $R^2$  являє собою Boc.

25 У деяких варіантах реалізації винахід стосується способу одержання сполуки Формули III

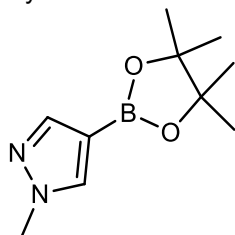


або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^2$  є являє собою захисну групу, що включає приведення у контакт сполуки Формули II



(II)

5 або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^2$  являє собою захисну групою із сполукою Формули IIIa



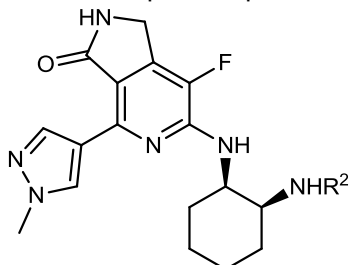
(IIIa)

або її фармацевтично прийнятної сіллю.

10 У деяких варіантах реалізації  $R^2$  являє собою N-ацильну захисну групу. У деяких варіантах реалізації  $R^2$  вибраний з метоксикарбонілу, етоксикарбонілу, трет-бутоксикарбонілу (Boc), бензилоксикарбонілу (Cbz), алілоксикарбонілу (Aloc), 9-флуоренілметоксикарбонілу (Fmoc), 2-(триметилсиліл)етоксикарбонілу (Teos) і 2,2,2-трихлоретоксикарбонілу (Troc). У деяких варіантах реалізації  $R^2$  являє собою Boc.

15 У деяких варіантах реалізації приведення у контакт сполуки Формули II із сполукою Формули IIIa проводять у присутності паладієвого каталізатора. У деяких таких варіантах реалізації паладієвий каталізатор вибраний з  $Pd(PCy_3)_2Cl_2$ ,  $Pd(dppf)Cl_2$ ,  $Pd(dtbpf)Cl_2$  і  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ . У деяких варіантах реалізації паладієвий каталізатор являє собою  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ .

У деяких варіантах реалізації винахід стосується сполуки Формули III

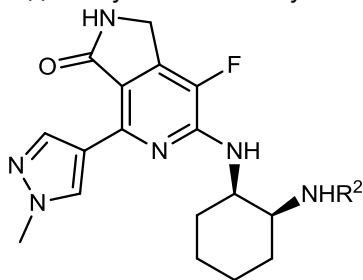


(III)

або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^2$  являє собою захисну групу.

20 У деяких варіантах реалізації  $R^2$  є являє собою N-ацильну захисну групу. У деяких варіантах реалізації  $R^2$  вибраний з метоксикарбонілу, етоксикарбонілу, трет-бутоксикарбонілу (Boc), бензилоксикарбонілу (Cbz), алілоксикарбонілу (Aloc), 9-флуоренілметоксикарбонілу (Fmoc), 2-(триметилсиліл)етоксикарбонілу (Teos) і 2,2,2-трихлоретоксикарбонілу (Troc). У деяких варіантах реалізації  $R^2$  являє собою Boc.

25 У деяких варіантах реалізації винахід стосується способу одержання хімічної сполуки, що містить Сполуку 1 (наприклад, Сполука 1 або її фармацевтично прийнятна сіль), що включає приведення у контакт сполуки Формули III



(III)

або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^2$  являє собою захисну групу, з агентом для

зняття захисту.

У деяких варіантах реалізації  $R^2$  являє собою N-ацильну захисну групу. У деяких варіантах реалізації  $R^2$  вибраний з метоксикарбонілу, етоксикарбонілу, трет-бутоксикарбонілу (Boc), бензилоксикарбонілу (Cbz), алілоксикарбонілу (Alloc), 9-флуоренілметоксикарбонілу (Fmoc), 2-(триметилсиліл)етоксикарбонілу (Teos) і 2,2,2-трихлоретоксикарбонілу (Troc). У деяких

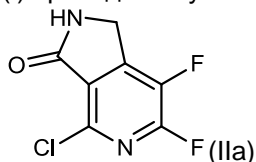
варіантах реалізації  $R^2$  являє собою Boc.

У деяких варіантах реалізації агент для зняття захисту являє собою кислоту. У деяких таких варіантах реалізації кислота вибрана з хлорводневої кислоти і трифлуороцтової кислоти. У деяких таких варіантах реалізації кислота являє собою хлорводневу кислоту. У деяких таких варіантах реалізації кислота являє собою трифлуороцтовою кислотою.

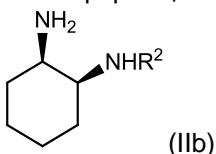
У деяких варіантах реалізації спосіб додатково включає одержання цитрату Сполуки 1. У деяких таких варіантах реалізації одержання цитрату Сполуки 1 включає (i) обробку основою з одержанням вільної основи Сполуки 1, з подальшою обробкою лимонною кислотою. У деяких таких варіантах реалізації основа являє собою гідроксид натрію. У деяких альтернативних варіантах таких варіантів реалізації одержання цитрату Сполуки 1 включає обробку дигідрогенцитратом натрію.

Відповідно, в деяких варіантах реалізації даний винахід стосується способу одержання Сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, що включає

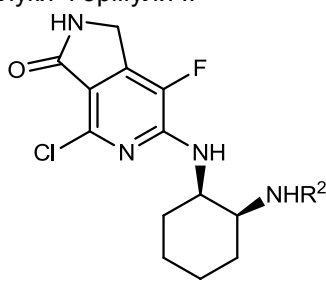
(i) приведення у контакт сполуки Формули IIa



або її фармацевтично прийнятної солі із сполукою Формули IIb

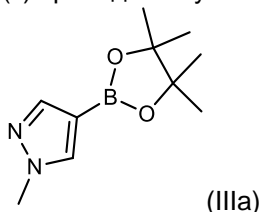


або її фармацевтично прийнятною сіллю, де  $R^2$  являє собою захисну групу, з одержанням сполуки Формули II

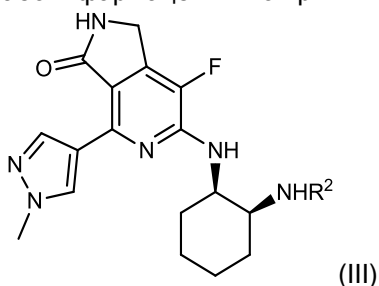


або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^2$  являє собою захисну групу;

(ii) приведення у контакт сполуки Формули II із сполукою Формули IIIa



або її фармацевтично прийнятною сіллю, з одержанням сполуки Формули III;



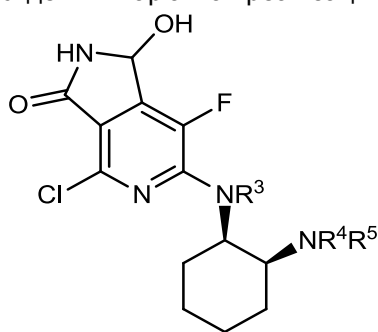
або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^2$  являє собою захисну групу;  
(iii) приведення у контакт сполуки Формули III з агентом для зняття захисту.

У деяких варіантах реалізації  $R^2$  являє собою N-ацильну захисну групу. У деяких варіантах реалізації  $R^2$  вибраний з метоксикарбонілу, етоксикарбонілу, трет-бутоксикарбонілу (Boc), бензилоксикарбонілу (Cbz), алілоксикарбонілу (Aloc), 9-флуоренілметоксикарбонілу (Fmoc), 2-(триметилсиліл)етоксикарбонілу (Teos) і 2,2,2-трихлоретоксикарбонілу (Troc). У деяких варіантах реалізації  $R^2$  являє собою Boc.

У деяких варіантах реалізації агент для зняття захисту являє собою кислоту. У деяких таких варіантах реалізації кислота вибрана з хлорводневої кислоти і трифлуороцтової кислоти. У деяких таких варіантах реалізації кислота являє собою хлорводневу кислоту. У деяких таких варіантах реалізації кислота являє собою трифлуороцтову кислоту.

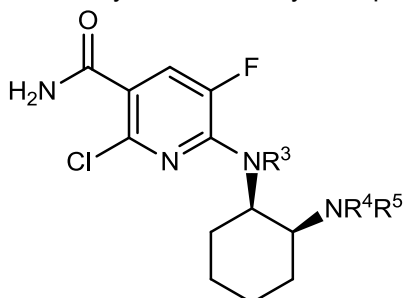
У деяких варіантах реалізації спосіб додатково включає одержання цитрату Сполуки 1. У деяких таких варіантах реалізації одержання цитрату Сполуки 1 включає (i) обробку основою з одержанням вільної основи Сполуки 1, з подальшою обробкою лимонною кислотою. У деяких таких варіантах реалізації основа являє собою гідроксид натрію. У деяких альтернативних варіантах таких варіантів реалізації одержання цитрату Сполуки 1 включає обробку дигідроценцитратом натрію.

У деяких варіантах реалізації винахід стосується способу одержання сполуки Формули IV



(IV)

або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^3$  і  $R^4$ , кожен незалежно, являють собою захисні групи, або  $R^3$  і  $R^4$  разом являє собою захисну групу, і  $R^5$  являє собою захисну групу, що включає приведення у контакт сполуки Формули IVa



(IVa)

або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^3$  і  $R^4$ , кожен незалежно, являють собою захисні групи, або  $R^3$  і  $R^4$  разом являє собою захисну групу, і  $R^5$  являє собою захисну групу, з формілюючим реагентом.

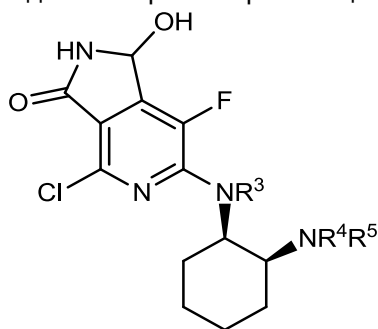
У деяких варіантах реалізації  $R^3$  і  $R^4$ , кожен незалежно, являють собою захисні групи. У деяких варіантах реалізації  $R^3$  і  $R^4$  разом являють собою захисну групу. У деяких таких варіантах реалізації  $R^3$  і  $R^4$  разом являють собою  $C_{1-4}$  алкілен, такий як метилен (-CH<sub>2</sub>-), диметилметилен (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-) або бензиден. У деяких варіантах реалізації  $R^3$  і  $R^4$  разом являють собою метиленом.

У деяких варіантах реалізації  $R^5$  являє собою N-ацильну захисну групу. У деяких варіантах реалізації  $R^5$  вибраний з метоксикарбонілу, етоксикарбонілу, трет-бутоксикарбонілу (Boc), бензилоксикарбонілу (Cbz), алілоксикарбонілу (Aloc), 9-флуоренілметоксикарбонілу (Fmoc), 2-(триметилсиліл)етоксикарбонілу (Teos) і 2,2,2-трихлоретоксикарбонілу (Troc). У деяких варіантах реалізації  $R^5$  являє собою Boc.

У деяких варіантах реалізації приведення у контакт сполуки Формули IVa з формілюючим реагентом проводять у присутності основи. У деяких таких варіантах реалізації основа вибрана з гексаметилдисилазану літію (LiHMDS), гексаметилдисилазану натрію (NaHMDS), гексаметилдисилазану калію (KHMDS) і діізопропіламід літію (LDA). У деяких варіантах реалізації основа являє собою LiHMDS. У деяких варіантах реалізації формілюючий реагент

являє собою N, N-диметилформамідом (ДМФА).

У деяких варіантах реалізації винахід стосується сполуки Формули IV



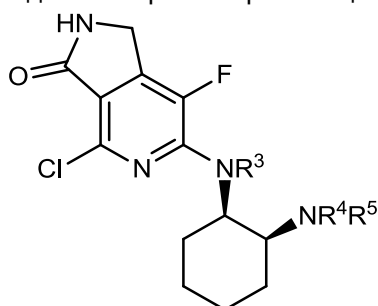
(IV)

5 або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^3$  і  $R^4$ , кожен незалежно, являють собою захисні групи, або  $R^3$  і  $R^4$  разом являють собою захисну групу, і  $R^5$  являє собою захисну групу.

У деяких варіантах реалізації  $R^3$  і  $R^4$ , кожен незалежно, являють собою захисні групи. У деяких варіантах реалізації  $R^3$  і  $R^4$  разом являють собою захисну групу. У деяких таких варіантах реалізації  $R^3$  і  $R^4$  разом являють собою  $C_{1-4}$  алкілен, такий як метилен ( $-CH_2-$ ), диметилметилен ( $-C(CH_3)_2-$ ) або бензиліден. У деяких варіантах реалізації  $R^3$  і  $R^4$  разом являють собою метилен.

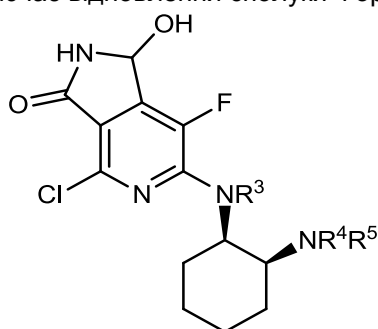
10 У деяких варіантах реалізації  $R^5$  являє" собою N-ацильне захисне групе. У деяких варіантах реалізації  $R^5$  вибраний з метоксикарбонілу, етоксикарбонілу, трет-бутоксикарбонілу (Boc), бензилоксикарбонілу (Cbz), алілоксикарбонілу (Alloc), 9-флуоренілметоксикарбонілу (Fmoc), 2-(триметилсиліл)етоксикарбонілу (Teos) і 2,2,2-трихлоретоксикарбонілу (Troc). У деяких варіантах реалізації  $R^5$  являє" собою Boc.

15 У деяких варіантах реалізації винахід стосується способу одержання сполуки Формули V



(V)

20 або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^3$  і  $R^4$ , кожен незалежно, являють собою захисні групи, або  $R^3$  і  $R^4$  разом являють собою захисну групу, і  $R^5$  являє собою захисну групу, що включає відновлення сполуки Формули (IV)



(IV)

25 або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^3$  і  $R^4$ , кожен незалежно, являють собою захисні групи, або  $R^3$  і  $R^4$  разом являють собою захисну групу, і  $R^5$  являє собою захисну групу, в умовах відновлення.

У деяких варіантах реалізації  $R^3$  і  $R^4$ , кожен незалежно, являють собою захисні групи. У деяких варіантах реалізації  $R^3$  і  $R^4$  разом являють собою захисну групу. У деяких таких варіантах реалізації  $R^3$  і  $R^4$  разом являють собою  $C_{1-4}$  алкілен, такий як метилен ( $-CH_2-$ ), диметилметилен ( $-C(CH_3)_2-$ ) або бензиліден. У деяких варіантах реалізації  $R^3$  і  $R^4$  разом являють собою метилен.

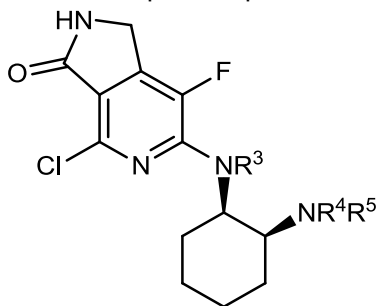
30 У деяких варіантах реалізації  $R^5$  являє" собою N-ацильну захисну групу. У деяких варіантах реалізації  $R^5$  вибраний з метоксикарбонілу, етоксикарбонілу, трет-бутоксикарбонілу (Boc),



бензилоксикарбонілу (Cbz), алілоксикарбонілу (Aloc), 9-флуоренілметоксикарбонілу (Fmoc), 2-(триметилсиліл)етоксикарбонілу (Teos) і 2,2,2-трихлоретоксикарбонілу (Troc). У деяких варіантах реалізації  $R^5$  являє собою Boc.

У деяких варіантах реалізації умови відновлення включають перетворення гідроксильної групи на групу, що відходить, з подальшою обробкою відновлювальним агентом. У деяких варіантах реалізації група, що відходить, вибрана з алканоату, арилоату, формиату, фосфату, карбонату і сульфату. У деяких варіантах реалізації група, що відходить, являє" собою ацетат. У деяких варіантах реалізації відновлювальний агент вибраний з боргідриду натрію, ціаноборгідриду натрію, боргідриду літію, алюмогідриду літію і триацетоксиборгідриду натрію. У деяких варіантах реалізації відновлювальний агент являють собою боргідрид натрію.

У деяких варіантах реалізації винахід стосується сполуки Формули V



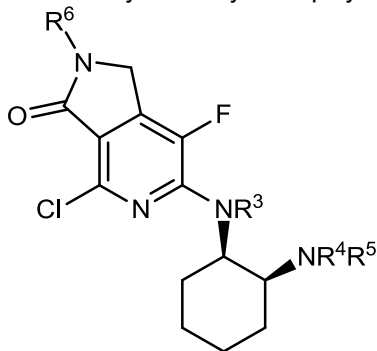
(V)

або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^3$  і  $R^4$ , кожен незалежно, являють собою захисні групи, або  $R^3$  і  $R^4$  разом являють собою захисну групу, і  $R^5$  являє собою захисну групу.

У деяких варіантах реалізації  $R^3$  і  $R^4$ , кожен незалежно, являють собою захисні групи. У деяких варіантах реалізації  $R^3$  і  $R^4$  разом являють собою захисну групу. У деяких таких варіантах реалізації  $R^3$  і  $R^4$  разом являють собою  $C_{1-4}$  алкілен, такий як метилен ( $-CH_2-$ ), диметилметилен ( $-C(CH_3)_2-$ ), або бензиліден. У деяких варіантах реалізації  $R^3$  і  $R^4$  разом являють собою метиленом

У деяких варіантах реалізації  $R^5$  являє" собою N-ацильну захисну групу. У деяких варіантах реалізації  $R^5$  вибраний з метоксикарбонілу, етоксикарбонілу, трет-бутоксикарбонілу (Boc), бензилоксикарбонілу (Cbz), алілоксикарбонілу (Aloc), 9-флуоренілметоксикарбонілу (Fmoc), 2-(триметилсиліл)етоксикарбонілу (Teos) і 2,2,2-трихлоретоксикарбонілу (Troc). У деяких варіантах реалізації  $R^5$  являє собою Boc.

У деяких варіантах реалізації винахід стосується способу одержання хімічної сполуки, що містить Сполуку 1 (наприклад, Сполука 1 або її фармацевтично прийнятна сіль), що включає зняття захисту із сполуки Формули VI



(VI)

або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^3$  і  $R^4$ , кожен незалежно, являють собою захисні групи, або  $R^3$  і  $R^4$  разом являють собою захисну групу, і  $R^5$  і  $R^6$ , кожен незалежно, являють собою захисну групу, в умовах зняття захисту.

У деяких варіантах реалізації  $R^3$  і  $R^4$ , кожен незалежно, являють собою захисні групи. У деяких варіантах реалізації  $R^3$  і  $R^4$  разом являють собою захисну групу. У деяких таких варіантах реалізації  $R^3$  і  $R^4$  разом являють собою  $C_{1-4}$  алкілен, такий як метилен ( $-CH_2-$ ), диметилметилен ( $-C(CH_3)_2-$ ), або бензиліден. У деяких варіантах реалізації  $R^3$  і  $R^4$  разом являють собою метилен.

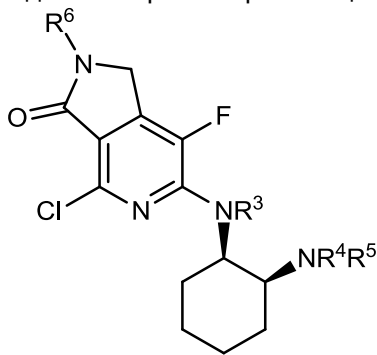
У деяких варіантах реалізації  $R^5$  і  $R^6$ , кожен незалежно, являють собою N-ацильну захисну групу. У деяких варіантах реалізації  $R^5$  і  $R^6$ , кожен незалежно, вибрані з метоксикарбонілу, етоксикарбонілу, трет-бутоксикарбонілу (Boc), бензилоксикарбонілу (Cbz), алілоксикарбонілу (Aloc), 9-флуоренілметоксикарбонілу (Fmoc), 2-(триметилсиліл)етоксикарбонілу (Teos) і 2,2,2-

трихлоретоксикарбонілу (Troc). У деяких варіантах реалізації  $R^5$  є Вос. У деяких варіантах реалізації  $R^6$  являє собою Вос.

У деяких варіантах реалізації умови зняття захисту включають обробку сполуки Формули VI кислотою з подальшою обробкою основою. У деяких таких варіантах реалізації кислота вибрана з трифлуороцтової кислоти, йодводневої кислоти і триметилсилілідиду. У деяких варіантах реалізації триметилсилілідид може бути отриманий за допомогою взаємодії триметилсилілхлориду з йодидною сіллю. У деяких таких варіантах реалізації кислота являє собою трифлуороцтову кислоту. У деяких таких варіантах реалізації кислота являє собою суміш триметилсилілхлориду, йодиду натрію і йодводневої кислоти. У деяких варіантах реалізації основа вибрана з гідроксиду натрію, гідроксиду калію, гідроксиду амонію, гідроксиаміну і гідразину. У деяких таких варіантах реалізації основа являє собою суміш гідроксиду натрію і гідразину.

У деяких варіантах реалізації спосіб додатково включає одержання цитрату Сполуки 1. У деяких таких варіантах реалізації одержання цитрату Сполуки 1 включає обробку основою з одержанням вільної основи Сполуки 1, з подальшою обробкою лимонною кислотою. У деяких таких варіантах реалізації основа являє собою гідроксид натрію. У деяких альтернативних варіантах таких варіантів реалізації одержання цитрату Сполуки 1 включає обробку дигідроценцитратом натрію.

У деяких варіантах реалізації винахід стосується сполуки Формули VI



(VI)

або її фармацевтично прийнятної солі, де  $R^3$  і  $R^4$ , кожен незалежно, є являють собою захисні групи, або  $R^3$  і  $R^4$  разом являють собою захисну групу, і  $R^5$  і  $R^6$ , кожен незалежно, являють собою захисну групу.

У деяких варіантах реалізації  $R^3$  і  $R^4$ , кожен незалежно, являють собою захисні групи. У деяких варіантах реалізації  $R^3$  і  $R^4$  разом являють собою захисну групу. У деяких таких варіантах реалізації  $R^3$  і  $R^4$  разом є являють собою  $C_{1-4}$  алкілен, такий як метилен ( $-CH_2-$ ), диметилметилен ( $-C(CH_3)_2-$ ), або бензиліден. У деяких варіантах реалізації  $R^3$  і  $R^4$  разом являють собою метилен.

У деяких варіантах реалізації  $R^5$  і  $R^6$ , кожен незалежно, являють собою N-ацильну захисну групу. У деяких варіантах реалізації  $R^5$  і  $R^6$ , кожен незалежно, вибрані з метоксикарбонілу, етоксикарбонілу, трет-бутоксикарбонілу (Boc), бензилоксикарбонілу (Cbz), алілоксикарбонілу (Alloc), 9-флуоренілметоксикарбонілу (Fmoc), 2-(триметилсиліл)етоксикарбонілу (Teoc) і 2,2,2-трихлоретоксикарбонілу (Troc). У деяких варіантах реалізації  $R^5$  являє собою Вос. У деяких варіантах реалізації  $R^6$  являє собою Вос.

#### Застосування

У деяких варіантах реалізації хімічні сполуки згідно із даним винаходом можуть бути корисні в якості інгібіторів SYK. Таким чином, хімічні сполуки згідно із даним винаходом можуть бути досліджені на їх здатність інгібувати SYK in vitro або in vivo, або в клітинах, або в тваринних моделях відповідно до способів, детально описаних в цьому документі, або згідно із способами, відомими в цій області техніки. Хімічні сполуки можуть бути безпосередньо досліджені на їх здатність зв'язувати або опосередковувати ферментативну активність SYK. У альтернативному варіанті, активність хімічних сполук може бути визначена за допомогою непрямих клітинних досліджень або досліджень, в яких вимірюють низхідну дію активації SYK, для оцінки інгібування низхідної дії інгібування SYK.

Якщо фармацевтично прийнятна сіль є хімічною сполукою згідно із даним винаходом, використовуваною у вказаних композиціях, то такі солі переважно отримують з неорганічних або органічних кислот і основ. Огляд відповідних солей представлений, наприклад, в Berge et al, J. Pharm. Sci. 66:1-19(1977) і Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20e видання, A. Gennaro (ред.), Lippincott Williams & Wilkins (2000) ("Remington").

Приклади придатних солей приєднання кислот включають наступні: ацетат, адипінат,

альгінат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат, бісульфат, бутират, цитрат, камфорат, камфорсульфонат, циклопентанпропіонат, диглюконат, додецилсульфат, етансульфонат, фумарат, глюкогептаноат, гліцерофосфат, гемісульфат, гептаноат, гексаноат, гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, 2-гідроксietансульфонат, лактат, малеат, метансульфонат, 2-нафталінсульфонат, нікотинат, оксалат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенілпропіонат, пікрат, півалат, пропіонат, сукцинат, тартрат, тіоціанат, тозилат і ундеканоат.

Крім того, основні нітрогенвмісні групи можуть бути кватернізовані такими агентами, як нижчі алкілгалогеніди, наприклад, метил, етил, пропіл і бутилхлориди, броміди і йодиди; діалкілсульфати, наприклад, диметил, діетил, дибутил і діамілсульфати; довголанцюговими галогенідами, такими як децил, лаурил, міристил і стеарилхлориди, броміди і йодиди; аралкілгалогенідами, такими як бензил і фенетилброміди; і ін... Таким чином, одержують водо- або олієрозчинні продукти або продукти, що диспергуються.

У деяких варіантах реалізації винахід стосується фармацевтичної композиції, що містить хімічну сполуку, що містить Сполуку 1. Фармацевтичні композиції згідно із даним винаходом переважно представлені у формі придатній для введення суб'єктові-реципієнтові, переважно ссавцю, більш переважно людині. Термін "фармацевтично прийнятний носій" в контексті цього документу стосується матеріалу, який сумісний з конкретним реципієнтом, і підходить для доставки активного агента до цільового сайту без припинення активності агента. Токсичність або несприятливі явища, при їх наявності, пов'язані з носієм, переважно співвимірні з прийнятним співвідношенням користь/ризик для призначеного застосування активного агента. Багато таких фармацевтично прийнятних носіїв добре відомі в цій області техніки. Див., наприклад, Remington's; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6е видання, R.C. Rowe et al. (ред.) Pharmaceutical Press (2009).

Фармацевтичні композиції згідно із даним винаходом можуть бути отримані способами, загальновідомими в цій області техніки, такими як звичайні процеси гранулювання, змішування, розчинення, інкапсуляції, ліофілізації або емульгування, серед інших. Композиції можуть бути отримані в різних формах, включаючи гранули, присипки або частинки, порошки, включаючи ліофілізовані, висушені ротаційним випарюванням або висушені розпиленням порошки, аморфні порошки, таблетки, капсули, сироп, супозиторії, препарати для ін'єкцій, емульсії, еліксири, суспензії або розчини. Лікарські форми можуть необов'язково містити стабілізатор, модифікатори рН, поверхнево-активні речовини, солюбілізуючі агенти, модифікатори біодоступності та їх комбінації.

Фармацевтично прийнятні носії, які можуть бути використані у вказаних композиціях, включають іонообмінники, оксид алюмінію, стеарат алюмінію, лецитин, сироваткові білки, такі як людський сироватковий альбумін, буферні речовини, такі як фосфати або карбонати, гліцин, сорбінову кислоту, сорбат калію, суміші неповних гліцеридів рослинних насичених жирних кислот, воду, солі або електроліти, такі як сульфат протаміну, гідрофосфат натрію, гідрофосфат калію, хлорид натрію, солі цинку, колоїдний діоксид кремнію, трисилікат магнію, полівінілпіролідон, речовини на основі целюлози, поліетиленгліколь, натрієву сіль карбоксиметилцелюлози, поліакрилати, віск, блок-полімери поліетилену-поліоксипропілену, поліетиленгліколь і ланолін.

У деяких варіантах реалізації композиції згідно із даним винаходом можуть бути сформульовані для фармацевтичного введення ссавцеві, такому як людина. Такі фармацевтичні композиції згідно із даним винаходом можуть бути введені перорально, парентерально, шляхом інгаляції, місцево, ректально, назально, трансбукально, вагінально або через імплантований резервуар. Термін "парентерально" в контексті цього документу включає технології підшкірної, внутрішньовенної, інтраперитонеальної, внутрішньом'язової, внутрішньосуглобової, інтрасиновіальної, інтрастернальної, інтратекальної, внутрішньопечінкової, внутрішньоосередкової і інтракраніальної ін'єкції або інфузії. Переважно, композиції вводять перорально, внутрішньовенно або підшкірно. У деяких варіантах реалізації фармацевтична композиція підходить для перорального введення. Фармацевтичні композиції згідно із даним винаходом можуть бути призначені для короткочасної дії, швидкого вивільнення або тривалої дії. Крім того, фармацевтичні композиції можуть бути придатні для місцевого введення, а не системного введення.

Фармацевтичні композиції можуть бути отримані у вигляді рідких суспензій або розчинів із застосуванням рідини, такий як олія, вода, спирт або їх комбінації. Можуть бути включені солюбілізуювальні агенти, такі як циклодекстрини. Для перорального або парентерального введення можуть бути додані фармацевтично прийнятні поверхнево-активні речовини, суспендувальні агенти або емульгатори. Суспензії можуть містити олії, такі як арахісова олія, кунжутова олія, лляна олія, кукурудзяна олія і оливкова олія. Суспензії також можуть містити

естери жирних кислот, такі як етилолеат, ізопропілміристат, гліцериди жирних кислот і ацетильовані гліцериди жирних кислот. Суспензійні лікарські форми можуть містити спирти, такі як етанол, ізопропіловий спирт, гексадециловий спирт, гліцерин і пропіленгліколь. У суспензійних лікарських формах також можуть бути використані етери, такі як поліетиленгліколь, вуглеводневі нафти, такі як мінеральна олія і вазелін і вода.

Стерильні ін'єкційні форми композицій згідно із даним винаходом можуть бути водними або масляними суспензіями. Такі суспензії можуть бути сформульовані відповідно до способів, відомих в цій області техніки, із застосуванням відповідних диспергуючих або зволожуючих агентів і суспендуючих агентів. Стерильний ін'єкційний препарат може бути стерильним ін'єкційним розчином або суспензією в нетоксичному, прийнятному для парентерального введення розріджувачі або розчиннику, наприклад, у формі розчину в 1,3-бутандіолі. Серед прийнятних носіїв і розчинників, які можна застосовувати, є вода, розчин Рінгера і ізотонічний розчин хлориду натрію. Крім того, стерильні нелеткі олії традиційно застосовують в якості розчинника або середовища для суспендування. З цією метою можна застосовувати будь-яку м'яку нелетку олію, у тому числі синтетичні моно- або дигліцериди. Жирні кислоти, наприклад, олеїнова кислота і її гліцеридні похідні, придатні для одержання ін'єкційних препаратів, є природними, фармацевтично прийнятними оліями, наприклад, оливковою олією або касторовою олією, особливо в поліоксидетильованих версіях. Такі олійні розчини або суспензії додатково можуть містити довголанцюговий спиртовий розчинник або диспергувальний агент, наприклад, карбоксиметилцелюлозу або подібні диспергувальні агенти, які зазвичай застосовують при формулюванні фармацевтично прийнятних лікарських форм, включаючи емульсії і суспензії. Інші зазвичай використовувані поверхнево-активні речовини, такі як Tween або Span або інші аналогічні емульгатори або підсилювачі біодоступності, які зазвичай використовують для одержання фармацевтично прийнятних твердих, рідких або інших лікарських форм, також можуть бути використані з метою одержання лікарської форми. Сполуки можуть бути сформульовані для парентерального введення за допомогою ін'єкції, такого як болюсна ін'єкція або безперервна інфузія. Одиначна лікарська форма для ін'єкції може бути представлена в ампулах або багатодозових контейнерах.

Фармацевтичні композиції згідно з даним винаходом можуть бути введені перорально у будь-якій перорально прийнятній дозованій формі, включаючи капсули, таблетки, водні суспензії або розчини, переважно капсули або таблетки. У деяких варіантах реалізації пероральна дозована форма є таблеткою. У деяких варіантах реалізації пероральна дозована форма є таблеткою у вигляді капсули. Якщо потрібні водні суспензії для перорального застосування, активний інгредієнт об'єднують з емульгаторами або суспендуючими агентами. При необхідності також можуть бути додані деякі підсолоджувачі, ароматизатори або забарвлюючі агенти. У деяких твердих дозованих формах активну хімічну сполуку змішують з щонайменше однією інертною фармацевтично прийнятною допоміжною речовиною або носієм, наприклад, цитратом натрію або гідрофосфатом кальцію і/або а) наповнювачами або розбавниками, включаючи, але не обмежуючись ними, крохмалі, лактозу, сахарозу, глюкозу, маніт, мікрокристалічну целюлозу і кремнієву кислоту, b) зв'язувальними речовинами, включаючи, але не обмежуючись ними, гідроксипропілцелюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, альгінати, желатин, сахарозу і гуміарабік, c) зволожуючими, включаючи, але не обмежуючись ними, гліцерин, d) розпушувачами, включаючи, але не обмежуючись ними, агар-агар, карбонат кальцію, полівінілпіролідінон, кроскармелозу, натрію крохмальгліколят, картопляний крохмаль або крохмаль тапіоки, альгінову кислоту, деякі силікати і карбонат натрію, e) уповільнювачами розчинення, включаючи, але не обмежуючись ними, парафін, f) прискорювачами абсорбції, включаючи, але не обмежуючись ними, четвертинні амонієві сполуки, g) зволожуючими агентами, включаючи, але не обмежуючись ними, цетиловий спирт і гліцерилмоностеарат, h) абсорбентами, включаючи, але не обмежуючись ними, каолін і бентонітовуагліну, і/або i) змашувальними агентами, включаючи, але не обмежуючись ними, тальк, стеарат кальцію, стеарат магнію, стеарилфумарат натрію, тверді поліетиленгліколі, лаурилсульфат натрію, діоксид кремнію і їх суміші. У випадку капсул, таблеток і пігулок, дозовані форми можуть також містити буферні агенти. У деяких варіантах реалізації таблетки можуть бути отримані способом вологого гранулювання. У деяких варіантах реалізації таблетки можуть бути отримані способом сухого гранулювання. У деяких варіантах реалізації таблетки можуть бути отримані способом прямого пресування.

У деяких варіантах реалізації винахід стосується фармацевтичної композиції, що містить хімічну сполуку, що містить Сполуку 1. У деяких варіантах реалізації винахід стосується фармацевтичної композиції, придатної для перорального введення, такої як таблетка або капсула, що містить хімічну сполуку, що містить Сполуку 1. У деяких таких варіантах реалізації

хімічну сполуку, що містить Сполуку 1, вибрано з Форми 1, Форми 2, Форми 3, Форми 4, Форми 5, Форми 6, Форми 7, Форми 8, Форми 9, Форми 10, Форми 11, Форми 12, Форми 13, Форми 14, Форми 15, Форми 16 і Форми 17 або будь-якої їх комбінації. У деяких варіантах реалізації хімічна сполука, що містить Сполуку 1, є цитратною сіллю Сполуки 1. У деяких варіантах реалізації хімічна сполука, що містить Сполуку 1, є Формою 1. У деяких варіантах реалізації хімічна сполука, що містить Сполуку 1, є гідрохлоридною сіллю Сполуки 1. У деяких варіантах реалізації хімічна сполука, що містить Сполуку 1, є Формою 3. Відповідно, в деяких варіантах реалізації даний винахід стосується таблетки, що містить цитрат Сполуки 1, такий як Форма 1. У деяких таких варіантах реалізації таблетка містить близько 20 мг, близько 60 мг або близько 100 мг цитрату Сполуки 1, такого як Форма 1.

У деяких варіантах реалізації доза хімічної сполуки, що містить Сполуку 1, складає від близько 1 мг до близько 3000 мг, від близько 1 мг до близько 1000 мг, від близько 1 мг до близько 500 мг, від близько 10 мг до близько 200 мг, від близько 50 мг до близько 150 мг, від близько 60 мг до близько 120 мг або від близько 60 мг до близько 100 мг. У деяких варіантах реалізації доза хімічної сполуки, що містить Сполуку 1, складає близько 20 мг, близько 30 мг, близько 40 мг, близько 50 мг, близько 60 мг, близько 70 мг, близько 80 мг, близько 90 мг, близько 100 мг, близько 110 мг, близько 120 мг, близько 130 мг, близько 140 мг або близько 150 мг. Така доза може містити одну або більше таблеток або капсул (наприклад, загальна добова доза 60 мг може міститися в одній 60 мг таблетці або може міститися в трьох таблетках по 20 мг). У деяких варіантах реалізації доза є загальною добою дозою хімічної сполуки, що містить Сполуку 1. У деяких варіантах реалізації загальна добова доза може бути введена один раз на добу або може бути розділена так, що хімічну сполуку, що містить Сполуку 1, вводять двічі на добу або тричі на добу. У деяких таких варіантах реалізації хімічна сполука, що містить Сполуку 1, вибрана з Форми 1, Форми 2, Форми 3, Форми 4, Форми 5, Форми 6, Форми 7, Форми 8, Форми 9, Форми 10, Форми 11, Форми 12, Форми 13, Форми 14, Форми 15, Форми 16 і Форми 17 або будь-якої їх комбінації. У деяких варіантах реалізації хімічна сполука, що містить Сполуку 1, є цитратною сіллю Сполуки 1. У деяких варіантах реалізації хімічна сполука, що містить Сполуку 1, є Формою 1. У деяких варіантах реалізації хімічна сполука, що містить Сполуку 1, є гідрохлоридною сіллю Сполуки 1. У деяких варіантах реалізації хімічна сполука, що містить Сполуку 1, є Формою 3.

Активна хімічна сполука також може бути представлена в мікроінкапсульованій формі з одним або більше допоміжними речовинами, вказаними вище. Тверді дозовані форми таблеток, драже, капсул, пігулок і гранул можуть бути отримані з покриттями і оболонками, такими як ентросолубільні покриття, покриття для регулювання вивільнення і інші покриття, добре відомі в області формування фармацевтичних рецептур. У таких твердих дозованих формах активна сполука може бути змішана з щонайменше одним інертним розчинником, таким як сахароза, лактоза або крохмаль. Такі дозовані форми також можуть містити, як прийнято в звичайній практиці, додаткові речовини, відмінні від інертних розчинників, наприклад, таблетувальні змашувальні речовини і інші таблетувальні добавки, такі як стеарат магнію і мікрокристалічна целюлоза. У випадку капсул, таблеток і пігулок, дозовані форми також можуть містити буферні агенти. Вони можуть необов'язково містити замутнювачі, і також можуть мати такий склад, що вони вивільняють активний інгредієнт(и) тільки або переважно в певній частині шлунково-кишкового тракту, необов'язково, уповільненим чином. Приклади інкапсулюючих композицій, які можуть бути використані, включають полімерні речовини і воски.

У альтернативному варіанті, фармацевтичні композиції згідно із даним винаходом можуть бути введені у формі супозиторіїв для ректального введення. Вони можуть бути отримані шляхом змішування вказаного агенту з відповідною не подразнюючою допоміжною речовиною, яка є твердою при кімнатній температурі, але рідкою при ректальній температурі а, отже, плавитиметься в прямій кишці з вивільненням лікарського засобу. Такі матеріали включають масло какао, бджолиний віск і поліетиленгліколи.

Крім того, фармацевтичні композиції згідно із даним винаходом можна застосовувати місцево, особливо, якщо мішень лікування включає області або органи, легкодоступні при місцевому застосуванні, включаючи захворювання очей, шкіри або нижніх відділів кишкового тракту. Придатні для місцевого застосування лікарські форми легко отримують для кожної з цих областей або органів.

Місцеве застосування в нижніх відділах кишкового тракту може бути здійснене за допомогою композиції придатної для введення у вигляді ректального супозиторію або відповідної лікарської форми для клізми. Крім того, можуть бути використані місцеві трансдермальні пластирі. Для місцевого застосування фармацевтичні композиції можуть бути сформульовані у вигляді відповідної мазі, що містить активний компонент, суспендований або розчинений в одному або

більше носіїв. Носії для місцевого застосування сполук згідно із даним винаходом включають мінеральну олію, рідкий вазелін, білий вазелін, пропіленгліколь, поліоксieten, поліоксипропілен, емульгований віск і воду. У альтернативному варіанті, фармацевтичні композиції можуть бути сформульовані у вигляді відповідного лосьйону або крему, що містить

активні компоненти, суспендовані або розчинені в одному або більше фармацевтично прийнятних носіїв. Відповідні носії включають мінеральну олію, сорбітанмоностеарат, полісорбат 60, цетилові естери воску, цетеариловий спирт, 2-октилдодеканол, бензиловий спирт і воду.

Для офтальмологічного застосування фармацевтичні композиції можуть бути сформульовані у вигляді мікронізованих суспензій в ізотонічному, стерильному сольовому розчині із скоректованим рН або, переважно, у вигляді розчинів в ізотонічному, стерильному сольовому розчині із скоректованим рН, з консервантом, таким як хлорид бензалконію, або без нього. У альтернативному варіанті, для офтальмологічного застосування фармацевтичні композиції можуть бути сформульовані у вигляді мазі, наприклад, вазелінової.

Фармацевтичні композиції згідно із даним винаходом також можуть бути введені за допомогою назального аерозолю або інгаляції. Такі композиції отримують відповідно до способів, відомих в області фармацевтичних препаратів, і вони можуть бути отримані у вигляді розчинів в сольовому розчині, із застосуванням бензилового спирту або інших відповідних консервантів, промоторів абсорбції для збільшення біодоступності, флуоркарбонів і/або інших звичайних солюбілізуючих або диспергуючих агентів.

Фармацевтичні композиції згідно із даним винаходом особливо корисні в терапевтичних застосуваннях, пов'язаних з розладами, описаними в цьому документі (наприклад, проліферативними розладами, наприклад, раковими захворюваннями, запальними, нейродегенеративними розладами). У даному контексті термін "суб'єкт" означає тварину, переважно ссавця, більш переважно людину. У даному контексті термін "пацієнт" означає людину. Переважно, композицію формують для введення пацієнтові або суб'єктові, що страждає або має ризик розвитку або виникнення рецидиву релевантного розладу, що повинен лікуватись. Переважні фармацевтичні композиції згідно із даним винаходом є композиціями, сформульованими для перорального, внутрішньовенного або підшкірного введення. Проте, будь-які з описаних вище лікарських форм, що містять хімічну сполуку згідно із даним винаходом, входять в межі звичайного експериментування а, отже, в межі об'єму даного винаходу. У деяких варіантах реалізації фармацевтична композиція згідно із даним винаходом може додатково містити інший терапевтичний агент. Переважно, такий інший терапевтичний агент є агентом, який зазвичай вводять пацієнтам з розладом, захворюванням або патологічним станом, що повинен лікуватись.

Хімічна сполука згідно із даним винаходом може бути використано для лікування розладів, захворювань і патологічних станів, для яких показано інгібування SYK. Такі розлади, захворювання і патологічні стани, в цілому, відносяться до будь-якого нездорового або патологічного стану суб'єкта, для якого інгібування SYK забезпечує терапевтичну перевагу. Конкретніше, такі розлади, захворювання і патологічні стани можуть включати імунну систему і запалення, включаючи реакції гіперчутливості типу I (алергічний риніт, алергічну астму і атопічний дерматит); аутоімунні захворювання (ревматоїдний артрит, розсіяний склероз, системний червоний вовчак, псоріаз і імунну тромбоцитопенічну пурпуру); запалення легень (хронічне обструктивне захворювання легень) і тромбоз. Хімічна сполука згідно із даним винаходом може бути використана також для лікування розладів, захворювань і патологічних станів, пов'язаних з патологічним ростом клітин, включаючи гематологічні злоякісні захворювання, такі як гострий мієлоїдний лейкоз, хронічний лімфоцитарний лейкоз В-клітин, В-клітинну лімфому (наприклад, мантийноклітинну лімфому) і Т-клітинну лімфому (наприклад, периферичну Т-клітинну лімфому), а також епітеліальні види раку (тобто, карциноми), такі як рак легень (дрібноклітинний рак легень і недрібноклітинний рак легень), рак підшлункової залози і рак товстої кишки.

У даному контексті термін "лікувати" або "лікування" включає реверсування, зменшення або усунення симптомів, клінічних ознак і першопричинної патології стану, що призводить до поліпшення або стабілізації стану суб'єкта.

Окрім гематологічних злоякісних захворювань і епітеліальних видів раку, вказаних вище, хімічна сполука згідно із даним винаходом може бути використано також для лікування інших типів раку, включаючи лейкоз (хронічний мієлогенний лейкоз і хронічний лімфоцитарний лейкоз); рак молочної залози, уrogenітальний рак, рак шкіри, рак кістки, рак передміхурової залози і рак печінки; рак головного мозку; рак гортані, рак жовчного міхура, прямої кишки, паразитовидної залози, щитовидної залози, надниркових залоз, нервової тканини, сечового

міхура, голови, шиї, шлунку, бронхів і нирок; базальноклітинну карциному, пласкоклітинну карциному, метастатичну карциному шкіри, остеосаркому, саркому Юінга, ретикулярно-клітинну саркому і саркому Капоші; мієлому, гігантоклітинну пухлину, пухлину острівців підшлункової залози, гострі і хронічні лімфоцитарні і гранулоцитарні пухлини, волосатоклітинну пухлину, аденому, медулярну карциному, феохромоцитому, мукозальні неврони, шлунково-кишкові гангліоневрони, гіперпластичну пухлину нерву рогівки, пухлину марфаноїдного виду, пухлину Вільямса, семіому, пухлину яєчників, лейоміоматозну пухлину, дисплазію шийки матки, нейробластому, ретинобластому, мієлодиспластичний синдром, рабдоміосаркому, астроцитому, неходжкінську лімфому, злоякісну гіперкальціємію, істинну поліцитемію, аденокарциному, мультиформову гліобластому, гліому, лімфому і злоякісну меланому, серед інших.

Окрім раку, хімічна сполука згідно із даним винаходом також може бути використано для лікування інших захворювань, пов'язаних з патологічним ростом клітин, включаючи незлоякісні проліферативні захворювання, такі як доброякісна гіпертрофія передміхурової залози, ретенноз, гіперплазія, розлад синовіальної проліферації, ретинопатія або інші неоваскулярні розлади очей, серед інших.

Хімічна сполука згідно із даним винаходом також може бути використано для лікування аутоімунних розладів, окрім перелічених вище. Такі розлади, захворювання і патологічні стани включають хвороба Крона, дерматоміозит, цукровий діабет типу 1, синдром Гудпасчера, хворобу Грейвса, синдром Джилліана-Барра, хворобу Хашимото, змішане ушкодження сполучної тканини, міастенію гравіс, нарколепсію, звичайну пухирчатку, перніціозну анемію, поліміозит, первинний біліарний цироз, синдром Шегрена, темпоральний артеріт, неспецифічний виразковий коліт, васкуліт і гранулематоз Вегенера, серед інших.

Крім того, хімічна сполука згідно із даним винаходом може бути використана для лікування запальних розладів, включаючи астму, хронічне запалення, хронічний простатит, гломерулонефрит, гіперчутливість, запальну хворобу кишківника (неспецифічний виразковий коліт на додаток до хвороби Крона), запальне захворювання тазових органів, реперфузійне ушкодження, відторгнення трансплантата, васкуліт і синдром системної запальної реакції.

Хімічна сполука згідно із даним винаходом також може бути використано для лікування специфічних захворювань, які можуть входити в одне або більше загальніших розладів, описаних вище, включаючи артрит. Окрім ревматоїдного артриту, синдрому Шегрена, системного червоного вовчаку, SLE у дітей і підлітків, хімічна сполука згідно із даним винаходом також може бути використана для лікування інших артритних захворювань, включаючи анкілозуючий спондиліт, аваскулярний некроз, хворобу Бечета, бурсит, хворобу відкладення кристалічного дигідрату пірофосфату кальцію (псевдо-подагра), тунельний зап'ястний синдром, синдром Елерса-Данлоса, фіброміалгію, хворобу Фіфса, гігантоклітинний артеріт, подагру, підлітковий дерматоміозит, підлітковий ревматоїдний артрит, підліткову спондилоартропатію, хворобу Лайма, синдром Марфана, міозит і остеартрит, незавершений остеогенез, остеопороз, хворобу Паджета, псоріатичний артрит, феномен Рейно, реактивний артрит, синдром рефлекторної симпатичної дистрофії, склеродермію, спінальний стеноз, хворобу Стілла і тендиніт, серед інших.

Відповідно, в деяких варіантах реалізації даний винахід стосується способу лікування раку, що включає введення пацієнтові, що страждає на рак, хімічної сполуки, що містить Сполуку 1. У деяких варіантах реалізації винахід стосується способу лікування раку, що включає введення пацієнтові, що страждає на рак, фармацевтичної композиції, що містить хімічну сполуку, що містить Сполуку 1. У деяких таких варіантах реалізації хімічна сполука, що містить Сполуку 1, вибрано з Форми 1, Форми 2, Форми 3, Форми 4, Форми 5, Форми 6, Форми 7, Форми 8, Форми 9, Форми 10, Форми 11, Форми 12, Форми 13, Форми 14, Форми 15, Форми 16 і Форми 17 або будь-яку їх комбінацію. У деяких варіантах реалізації хімічна сполука, що містить Сполуку 1, є цитратною сіллю Сполуки 1. У деяких варіантах реалізації хімічна сполука, що містить Сполуку 1, є Формою 1. У деяких варіантах реалізації хімічна сполука, що містить Сполуку 1, є гідрохлоридною сіллю Сполуки 1. У деяких варіантах реалізації хімічна сполука, що містить Сполуку 1, є Формою 3.

У деяких варіантах реалізації винахід стосується способу лікування гематологічного раку, що включає введення пацієнтові, що страждає від гематологічного раку, хімічної сполуки, що містить Сполуку 1. У деяких варіантах реалізації винахід стосується способу лікування гематологічного раку, що включає введення пацієнтові, що страждає на рак, фармацевтичної композиції, що містить хімічну сполуку, що містить Сполуку 1. У деяких таких варіантах реалізації хімічна сполука, що містить Сполуку 1, вибрано з Форми 1, Форми 2, Форми 3, Форми 4, Форми 5, Форми 6, Форми 7, Форми 8, Форми 9, Форми 10, Форми 11, Форми 12, Форми 13,

Форми 14, Форми 15, Форми 16 і Форми 17 або будь-якої їх комбінації. У деяких варіантах реалізації хімічна сполука, що містить Сполуку 1, є цитратною сіллю Сполуки 1. У деяких варіантах реалізації хімічна сполука, що містить Сполуку 1, є Формою 1. У деяких варіантах реалізації хімічна сполука, що містить Сполуку 1, є гідрохлоридною сіллю Сполуки 1. У деяких

5 варіантах реалізації хімічна сполука, що містить Сполуку 1, є Формою 3.

У деяких варіантах реалізації винахід стосується способу лікування лейкозу або лімфоми, що включає введення пацієнтові, що страждає від лейкозу або лімфоми, хімічної сполуки, що містить Сполуку 1. У деяких варіантах реалізації винахід стосується способу лікування раку, що включає введення пацієнтові, що страждає від лейкозу або лімфоми, фармацевтичної

10 композиції, що містить хімічну сполуку, яка містить Сполуку 1. У деяких таких варіантах реалізації хімічна сполука, що містить Сполуку 1, вибрано з Форми 1, Форми 2, Форми 3, Форми 4, Форми 5, Форми 6, Форми 7, Форми 8, Форми 9, Форми 10, Форми 11, Форми 12, Форми 13, Форми 14, Форми 15, Форми 16 і Форми 17 або будь-якої їх комбінації. У деяких варіантах реалізації хімічна сполука, що містить Сполуку 1, є цитратною сіллю Сполуки 1. У деяких

15 варіантах реалізації хімічна сполука, що містить Сполуку 1, є Формою 1. У деяких варіантах реалізації хімічна сполука, що містить Сполуку 1, є гідрохлоридною сіллю Сполуки 1. У деяких варіантах реалізації хімічна сполука, що містить Сполуку 1, є Формою 3.

У деяких варіантах реалізації винахід стосується способу лікування раку, вибраного з периферичної Т-клітинної лімфоми (PTCL), дифузної В-великоклітинної лімфоми (DLBCL),

20 фолікулярної лімфоми (FL), мантийноклітинної лімфоми (MCL), хронічного лімфоцитарного лейкозу (CLL), гострого мієлоїдного лейкозу (AML), мієлодиспластичного синдрому (MDS), карциноми носоглотки, лімфоми, карциноми шлунку, раку молочної залози, раку яєчників, раку легенів (наприклад, дрібноклітинного раку легенів) і лімфопроліферативного розладу після трансплантації (PT-LPD), що включає введення пацієнтові, що страждає на рак, вибраний з

25 периферичної Т-клітинної лімфоми (PTCL), дифузної В-великоклітинної лімфоми (DLBCL), фолікулярної лімфоми (FL), мантийноклітинної лімфоми (MCL), хронічного лімфоцитарного лейкозу (CLL), гострого мієлоїдного лейкозу (AML), мієлодиспластичного синдрому (MDS), карциноми носоглотки, лімфоми, карциноми шлунку, раку молочної залози, раку яєчників, раку легенів (наприклад, дрібноклітинного раку легенів) і лімфопроліферативного розладу після трансплантації (PT-LPD), хімічної сполуки, що містить Сполуку 1.

У деяких варіантах реалізації винахід стосується способу лікування раку, вибраного з індолентної неходжкінської лімфоми (iNHL), периферичної Т-клітинної лімфоми (PTCL),

35 дифузної В-великоклітинної лімфоми (DLBCL), фолікулярної лімфоми (FL), мантийноклітинної лімфоми (MCL), хронічного лімфоцитарного лейкозу (CLL), гострого мієлоїдного лейкозу (AML), мієлодиспластичного синдрому (MDS), карциноми носоглотки, карциноми шлунку, раку молочної залози, раку яєчників, раку легенів (наприклад, дрібноклітинного раку легенів) і лімфопроліферативного розладу після трансплантації (PT-LPD), що включає введення пацієнтові, що страждає на рак, вибраний з індолентної неходжкінської лімфоми (iNHL),

40 периферичної Т-клітинної лімфоми (PTCL), дифузної В-великоклітинної лімфоми (DLBCL), фолікулярної лімфоми (FL), мантийноклітинної лімфоми (MCL), хронічного лімфоцитарного лейкозу (CLL), гострого мієлоїдного лейкозу (AML), мієлодиспластичного синдрому (MDS), карциноми носоглотки, карциноми шлунку, раку молочної залози, раку яєчників, раку легенів (наприклад, дрібноклітинного раку легенів) і лімфопроліферативного розладу після трансплантації (PT-LPD), хімічної сполуки, що містить Сполуку 1.

У деяких варіантах реалізації винахід стосується способу лікування раку, вибраного з периферичної Т-клітинної лімфоми (PTCL), дифузної В-великоклітинної лімфоми (DLBCL),

45 фолікулярної лімфоми (FL), мантийноклітинної лімфоми (MCL), хронічного лімфоцитарного лейкозу (CLL), гострого мієлоїдного лейкозу (AML), мієлодиспластичного синдрому (MDS), карциноми носоглотки, лімфоми, карциноми шлунку, раку молочної залози, раку яєчників, раку легенів (наприклад, дрібноклітинного раку легенів) і лімфопроліферативного розладу після трансплантації (PT-LPD), що включає введення пацієнтові, що страждає на рак, вибраний з периферичної Т-клітинної лімфоми (PTCL), дифузної В-великоклітинної лімфоми (DLBCL),

50 фолікулярної лімфоми (FL), мантийноклітинної лімфоми (MCL), хронічного лімфоцитарного лейкозу (CLL), гострого мієлоїдного лейкозу (AML), мієлодиспластичного синдрому (MDS), карциноми носоглотки, лімфоми, карциноми шлунку, раку молочної залози, раку яєчників, раку легенів (наприклад, дрібноклітинного раку легенів) і лімфопроліферативного розладу після трансплантації (PT-LPD), фармацевтичної композиції, що містить хімічну сполуку, яка містить Сполуку 1.

У деяких варіантах реалізації винахід стосується способу лікування раку, вибраного з

60 індолентної неходжкінської лімфоми (iNHL), периферичної Т-клітинної лімфоми (PTCL),



дифузної В-великоклітинної лімфоми (DLBCL), фолікулярної лімфоми (FL), мантийноклітинної лімфоми (MCL), хронічного лімфоцитарного лейкозу (CLL), гострого мієлоїдного лейкозу (AML), мієлодиспластичного синдрому (MDS), карциноми носоглотки, лімфоми, карциноми шлунку, раку молочної залози, раку яєчників, раку легенів (наприклад, дрібноклітинного раку легенів) і лімфопроліферативного розладу після трансплантації (PT-LPD), що включає введення пацієнтові, що страждає на рак, вибраний з периферичної Т-клітинної лімфоми (PTCL), дифузної В-великоклітинної лімфоми (DLBCL), фолікулярної лімфоми (FL), мантийноклітинної лімфоми (MCL), хронічного лімфоцитарного лейкозу (CLL), гострого мієлоїдного лейкозу (AML), мієлодиспластичного синдрому (MDS), карциноми носоглотки, лімфоми, карциноми шлунку, раку молочної залози, раку яєчників, раку легенів (наприклад, дрібноклітинного раку легенів) і лімфопроліферативного розладу після трансплантації (PT-LPD), фармацевтичної композиції, що містить хімічну сполуку, яка містить Сполуку 1.

У деяких варіантах реалізації винахід стосується способу лікування раку, вибраного з iNHL, MCL, PT-LPD, DLBCL, CLL і AML. У деяких таких варіантах реалізації рак вибраний з iNHL, MCL, PT-LPD, DLBCL і AML. У деяких таких варіантах реалізації рак вибраний з DLBCL, CLL і AML. У деяких таких варіантах реалізації рак вибраний з DLBCL і AML. У деяких варіантах реалізації рак є PTCL. У деяких варіантах реалізації рак є DLBCL. У деяких варіантах реалізації рак є FL. У деяких варіантах реалізації рак є MCL. У деяких варіантах реалізації рак є CLL. У деяких варіантах реалізації рак є AML. У деяких варіантах реалізації рак є MDS. У деяких варіантах реалізації рак є карциномою носоглотки. У деяких варіантах реалізації рак є лімфомою. У деяких варіантах реалізації рак є карциномою шлунку. У деяких варіантах реалізації рак є раком молочної залози. У деяких варіантах реалізації рак є раком яєчника. У деяких варіантах реалізації рак є раком легенів (наприклад, дрібноклітинний рак легенів). У деяких варіантах реалізації рак є лімфопроліферативним розладом після трансплантації. У деяких варіантах реалізації рак є iNHL.

У деяких таких варіантах реалізації хімічна сполука, що містить Сполуку 1, вибрана з Форми 1, Форми 2, Форми 3, Форми 4, Форми 5, Форми 6, Форми 7, Форми 8, Форми 9, Форми 10, Форми 11, Форми 12, Форми 13, Форми 14, Форми 15, Форми 16 і Форми 17 або будь-якої їх комбінації. У деяких варіантах реалізації хімічна сполука, що містить Сполуку 1, є цитратною сіллю Сполуки 1. У деяких варіантах реалізації хімічна сполука, що містить Сполуку 1, є Формою 1. У деяких варіантах реалізації хімічна сполука, що містить Сполуку 1, є гідрохлоридною сіллю Сполуки 1. У деяких варіантах реалізації хімічна сполука, що містить Сполуку 1, є Формою 3.

У деяких таких варіантах реалізації винахід стосується способу лікування раку, вибраного з периферичної Т-клітинної лімфоми (PTCL), дифузійної В-великоклітинної лімфоми (DLBCL), фолікулярної лімфоми (FL), мантийноклітинної лімфоми (MCL), хронічного лімфоцитарного лейкозу (CLL), гострого мієлоїдного лейкозу (AML), мієлодиспластичного синдрому (MDS), карциноми носоглотки, лімфоми, карциноми шлунку, раку молочної залози, раку яєчників, раку легенів (наприклад, дрібноклітинного раку легенів) і лімфопроліферативного розладу після трансплантації (PT-LPD), що включає введення пацієнту, що страждає на рак, вибраний з периферичної Т-клітинної лімфоми (PTCL), дифузійної В-великоклітинної лімфоми (DLBCL), фолікулярної лімфоми (FL), мантийноклітинної лімфоми (MCL), хронічного лімфоцитарного лейкозу (CLL), гострого мієлоїдного лейкозу (AML), мієлодиспластичного синдрому (MDS), карциноми носоглотки, лімфоми, карциноми шлунку, раку молочної залози, раку яєчників, раку легенів (наприклад, дрібноклітинного раку легенів) і лімфопроліферативного розладу після трансплантації (PT-LPD), дози, такої як загальна добова доза, хімічної сполуки, що містить Сполуку 1, що становить від близько 1 мг до близько 3000 мг, від близько 1 мг до близько 1000 мг, від близько 1 мг до близько 500 мг, від близько 10 мг до близько 200 мг, від близько 50 мг до близько 150 мг, від близько 60 мг до близько 120 мг або від близько 60 мг до близько 100 мг. У деяких таких варіантах реалізації, дозу вводять перорально.

У деяких таких варіантах реалізації винахід стосується способу лікування раку, вибраного з індолентної неходжкінської лімфоми (iNHL), периферичної Т-клітинної лімфоми (PTCL), дифузної В-великоклітинної лімфоми (DLBCL), фолікулярної лімфоми (FL), мантийноклітинної лімфоми (MCL), хронічного лімфоцитарного лейкозу (CLL), гострого мієлоїдного лейкозу (AML), мієлодиспластичного синдрому (MDS), карциноми носоглотки, карциноми шлунку, раку молочної залози, раку яєчників, раку легенів (наприклад, дрібноклітинного раку легенів) і лімфопроліферативного розладу після трансплантації (PT-LPD), що включає введення пацієнту, що страждає на рак, вибраний з індолентної неходжкінської лімфоми (iNHL), периферичної Т-клітинної лімфоми (PTCL), дифузної В-великоклітинної лімфоми (DLBCL), фолікулярної лімфоми (FL), мантийноклітинної лімфоми (MCL), хронічного лімфоцитарного лейкозу (CLL), гострого мієлоїдного лейкозу (AML), мієлодиспластичного синдрому (MDS), карциноми

носоглотки, карциноми шлунку, раку молочної залози, раку яєчників, раку легенів (наприклад, дрібноклітинного раку легенів) і лімфопроліферативного розладу після трансплантації (PT-LPD), дози, такої як загальна добова доза, хімічної сполуки, що містить Сполуку 1, що становить від близько 1 мг до близько 3000 мг, від близько 1 мг до близько 1000 мг, від близько 1 мг до

5 близько 500 мг, від близько 10 мг до близько 200 мг, від близько 50 мг до близько 150 мг, від близько 60 мг до близько 120 мг або від близько 60 мг до близько 100 мг. У деяких таких варіантах реалізації, дозу вводять перорально.

У деяких таких варіантах реалізації винахід стосується способу лікування раку, вибраного з периферичної Т-клітинної лімфоми (PTCL), дифузійної В-великоклітинної лімфоми (DLBCL), фолікулярної лімфоми (FL), мантийноклітинної лімфоми (MCL), хронічного лімфоцитарного лейкозу (CLL), гострого мієлоїдного лейкозу (AML), мієлодиспластичного синдрому (MDS), карциноми носоглотки, лімфоми, карциноми шлунку, раку молочної залози, раку яєчників, раку легенів (наприклад, дрібноклітинного раку легенів) і лімфопроліферативного розладу після трансплантації (PT-LPD), що включає введення пацієнту, що страждає на рак, вибраний з

10 периферичної Т-клітинної лімфоми (PTCL), дифузійної В-великоклітинної лімфоми (DLBCL), фолікулярної лімфоми (FL), мантийноклітинної лімфоми (MCL), хронічного лімфоцитарного лейкозу (CLL), гострого мієлоїдного лейкозу (AML), мієлодиспластичного синдрому (MDS), карциноми носоглотки, лімфоми, карциноми шлунку, раку молочної залози, раку яєчників, раку легенів (наприклад, дрібноклітинного раку легенів) і лімфопроліферативного розладу після трансплантації (PT-LPD), дози, такої як загальна добова доза, хімічної сполуки, що містить Сполуку 1, що становить близько 20 мг, близько 30 мг, близько 40 мг, близько 50 мг, близько 60

20 мг, близько 70 мг, близько 80 мг, близько 90 мг, близько 100 мг, близько 110 мг, близько 120 мг, близько 130 мг, близько 140 мг або близько 150 мг хімічної сполуки, що містить Сполуку 1. У деяких таких варіантах реалізації дозу вводять перорально.

У деяких таких варіантах реалізації винахід стосується способу лікування раку, вибраного з індолентної неходжкінської лімфоми (iNHL), периферичної Т-клітинної лімфоми (PTCL), дифузійної В-великоклітинної лімфоми (DLBCL), фолікулярної лімфоми (FL), мантийноклітинної лімфоми (MCL), хронічного лімфоцитарного лейкозу (CLL), гострого мієлоїдного лейкозу (AML), мієлодиспластичного синдрому (MDS), карциноми носоглотки, карциноми шлунку, раку

30 молочної залози, раку яєчників, раку легенів (наприклад, дрібноклітинного раку легенів) і лімфопроліферативного розладу після трансплантації (PT-LPD), що включає введення пацієнту, що страждає на рак, вибраний з індолентної неходжкінської лімфоми (iNHL), периферичної Т-клітинної лімфоми (PTCL), дифузійної В-великоклітинної лімфоми (DLBCL), фолікулярної лімфоми (FL), мантийноклітинної лімфоми (MCL), хронічного лімфоцитарного лейкозу (CLL), гострого мієлоїдного лейкозу (AML), мієлодиспластичного синдрому (MDS), карциноми носоглотки, карциноми шлунку, раку молочної залози, раку яєчників, раку легенів (наприклад, дрібноклітинного раку легенів) і лімфопроліферативного розладу після трансплантації (PT-LPD),

35 дози, такої як загальна добова доза, хімічної сполуки, що містить Сполуку 1, що становить близько 20 мг, близько 30 мг, близько 40 мг, близько 50 мг, близько 60 мг, близько 70 мг, близько 80 мг, близько 90 мг, близько 100 мг, близько 110 мг, близько 120 мг, близько 130 мг,

40 близько 140 мг або близько 150 мг хімічної сполуки, що містить Сполуку 1. У деяких таких варіантах реалізації дозу вводять перорально.

У деяких таких варіантах реалізації рак вибраний з iNHL, MCL, PT-LPD, DLBCL, CLL і AML. У деяких таких варіантах реалізації рак вибраний з iNHL, MCL, PT-LPD, DLBCL і AML. У деяких варіантах реалізації винахід стосується способу лікування раку, вибраного з DLBCL, CLL і AML, що включає введення пацієнтові, що страждає на рак, вибраного з DLBCL, CLL і AML, хімічної сполуки, що містить Сполуку 1. У деяких варіантах реалізації винахід стосується способу лікування раку, вибраного з DLBCL, CLL і AML, що включає введення пацієнтові, що страждає на рак, вибраного з DLBCL, CLL і AML, фармацевтичній композиції, що містить хімічну сполуку,

50 яка містить Сполуку 1. У деяких варіантах реалізації рак вибраний з DLBCL і AML. У деяких варіантах реалізації рак є CLL. У деяких варіантах реалізації рак є AML. У деяких варіантах реалізації рак є DLBCL. У деяких варіантах реалізації рак є PTCL. У деяких варіантах реалізації рак є FL. У деяких варіантах реалізації рак є MCL. У деяких варіантах реалізації рак є MDS. У деяких варіантах реалізації рак є карциномою носоглотки. У деяких варіантах реалізації рак є лімфомою. У деяких варіантах реалізації рак є карциномою шлунку. У деяких варіантах реалізації рак є раком молочної залози. У деяких варіантах реалізації рак є раком яєчника. У деяких варіантах реалізації рак є раком легенів (наприклад, дрібноклітинний рак легенів). У деяких варіантах реалізації рак є лімфопроліферативним розладом після трансплантації. У деяких варіантах реалізації рак є iNHL.

60 У деяких таких варіантах реалізації хімічна сполука, що містить Сполуку 1, вибрана з Форми

1, Форми 2, Форми 3, Форми 4, Форми 5, Форми 6, Форми 7, Форми 8, Форми 9, Форми 10, Форми 11, Форми 12, Форми 13, Форми 14, Форми 15, Форми 16 і Форми 17 або будь-якої їх комбінації. У деяких варіантах реалізації хімічна сполука, що містить Сполуку 1, є цитратною сіллю Сполуки 1 (наприклад, Формою 1 або Формою 2). У деяких таких варіантах реалізації

5 цитратна сіль Сполуки 1 є Формою 1. У деяких варіантах реалізації хімічна сполука, що містить Сполуку 1, є гідрохлоридною сіллю Сполуки 1 (наприклад, Формою 3 або Формою 4). У деяких таких варіантах реалізації гідрохлоридна сіль Сполуки 1 є Формою 3.

У деяких таких варіантах реалізації винахід стосується способу лікування раку, вибраного з DLBCL, CLL і AML, що включає введення пацієнтові, що страждає на рак, вибраний з DLBCL, CLL і AML, дози, такої як загальна добова доза, хімічної сполуки, що містить Сполуку 1, що становить від близько 1 мг до близько 3000 мг, від близько 1 мг до близько 1000 мг, від близько 1 мг до близько 500 мг, від близько 10 мг до близько 200 мг, від близько 50 мг до близько 150 мг, від близько 60 мг до близько 120 мг або від близько 60 мг до близько 100 мг. У деяких таких варіантах реалізації дозу вводять перорально.

15 У деяких таких варіантах реалізації винахід стосується способу лікування раку, вибраного з індолентної неходжкінської лімфому (iNHL), мантийноклітинної лімфому, лімфопроліферативного розладу після трансплантації (PT-LPD), дифузної В-великоклітинної лімфому (DLBCL), хронічного лімфоцитарного лейкозу (CLL) і гострого мієлоїдного лейкозу (AML), що включає введення пацієнтові, що страждає на рак, вибраний з індолентної

20 неходжкінської лімфому (iNHL), мантийноклітинної лімфому, лімфопроліферативного розладу після трансплантації (PT-LPD), дифузної В-великоклітинної лімфому (DLBCL), хронічного лімфоцитарного лейкозу (CLL) і гострого мієлоїдного лейкозу (AML), дози, такої як загальна добова доза, хімічної сполуки, що містить Сполуку 1, що становить від близько 1 мг до близько 3000 мг, від близько 1 мг до близько 1000 мг, від близько 1 мг до близько 500 мг, від близько 10 мг до близько 200 мг, від близько 50 мг до близько 150 мг, від близько 60 мг до близько 120 мг або від близько 60 мг до близько 100 мг. У деяких таких варіантах реалізації дозу вводять перорально.

У деяких таких варіантах реалізації винахід стосується способу лікування раку, вибраного з DLBCL, CLL і AML, що включає введення пацієнтові, що страждає на рак, вибраний з DLBCL, CLL і AML, дози, такої як загальна добова доза, хімічної сполуки, що містить Сполуку 1, що становить близько 20 мг, близько 30 мг, близько 40 мг, близько 50 мг, близько 60 мг, близько 70 мг, близько 80 мг, близько 90 мг, близько 100 мг, близько 110 мг, близько 120 мг, близько 130 мг, близько 140 мг або близько 150 мг хімічної сполуки, що містить Сполуку 1. У деяких таких варіантах реалізації дозу вводять перорально.

35 У деяких таких варіантах реалізації винахід стосується способу лікування раку, вибраного з індолентної неходжкінської лімфому (iNHL), мантийноклітинної лімфому, лімфопроліферативного розладу після трансплантації (PT-LPD), дифузної В-великоклітинної лімфому (DLBCL), хронічного лімфоцитарного лейкозу (CLL) і гострого мієлоїдного лейкозу (AML), що включає введення пацієнтові, що страждає на рак, вибраний з індолентної

40 неходжкінської лімфому (iNHL), мантийноклітинної лімфому, лімфопроліферативного розладу після трансплантації (PT-LPD), дифузної В-великоклітинної лімфому (DLBCL), хронічного лімфоцитарного лейкозу (CLL) і гострого мієлоїдного лейкозу (AML), дози, такої як загальна добова доза, хімічної сполуки, що містить Сполуку 1, що становить близько 20 мг, близько 30 мг, близько 40 мг, близько 50 мг, близько 60 мг, близько 70 мг, близько 80 мг, близько 90 мг, близько 100 мг, близько 110 мг, близько 120 мг, близько 130 мг, близько 140 мг або близько 150 мг хімічної сполуки, що містить Сполуку 1. У деяких таких варіантах реалізації дозу вводять перорально.

Для повнішого розуміння даного винаходу нижче представлені наступні приклади одержання і тестування. Ці приклади наведені виключно в цілях ілюстрації і їх не слід тлумачити як обмеження рамок даного винаходу.

#### Приклади

Приклад 1. Синтез цитрата 6-(((1R, 2S)-2-аміноциклогексил)аміно)-7-флуор-4-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-1H-піроло[3,4-c]піридин-3(2H)-она (цитрат Сполуки 1).

Стадія 1. 2,6-дихлор-5-флуорнікотинамід (2).

55 2,6-дихлор-5-флуорнікотинонітрил (1) завантажували в циліндричний реактор об'ємом 50 л, оснащений сорочкою, верхньопривідною мішалкою, термopарою і отворами для подання і виведення N<sub>2</sub>. У ємність додавали концентровану сірчану кислоту (27,22 мг, 4,93 об.) і починали перемішування. Коричневу суміш нагрівали до 65 °C і перемішували протягом 1 години, і отримували прозорий коричневий розчин. Потім темно-коричневу суміш охолоджували до

60 температури навколишнього середовища, а потім до <10 °C. При охолодженні в окремий

реактор об'ємом 100 л, оснащений сорочкою, завантажували деіонізовану (ДІ) воду (74,0 л, 24,7 об.) і охолоджували воду до 0-5 °С. Потім реакційну суміш переносили в охолоджену воду протягом однієї години і тридцяти п'яти хвилин, і підтримували внутрішню температуру нижче 20 °С. Отриману суспензію фільтрували через воронку Хастеллоя Нутча з розміром 18 дюймів з поліпропіленовою (ПП) фільтрувальною тканиною. Реактор об'ємом 50 л промивали водою (3 × 12 л, 3 × 4 об.) і переносили промивальні розчини у воронку для промивання осаду на фільтрі. Осад на фільтрі кондиціювали протягом 16 годин і переносили в лотки для сушки. Тверду речовину сушили під високим вакуумом при 40-50 °С протягом 29 годин з одержанням 2,856 кг (2) у вигляді бежевої твердої речовини з виходом 87 %. <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, d<sub>6</sub>-ДМСО) δ 8,23 (д, J=7,9 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,94 (с, 1H).

Стадія 2. 4,6-дихлор-7-флуор-1-гідрокси-1H-піроло[3,4-с]піридин-3(2H)-он (3).

У реактор об'ємом 50 л, оснащений сорочкою, реєстратором даних, термopарою і отворами для подання і виходу нітрогену, завантажували біс(триметилсиліл)амід літію (LiHMDS, 20,22 кг, 2,50 екв.) у вигляді 1 М розчину в тетрагідрофурані (ТГФ) із зовнішнім охолодженням до -3 °С. У реактор об'ємом 100 л, оснащений сорочкою, завантажували сполуку (2), безводний ТГФ (18 л, 11,85 кг, 7,0 об.) і N, N-диметилформамід (ДМФА, 1,99 кг, 3,0 екв.) при температурі навколишнього середовища. Суміш з реактора об'ємом 100 л завантажували в LiHMDS в реакторі об'ємом 50 л, підтримуючи внутрішню температуру суміші нижче 5 °С протягом 1 години. Через 1 годину реакцію повільно гасили, виливаючи в 100 л реактор, що містить 2 н. розчин хлороводневої кислоти (HCl, 4,8 л) в ДІ воді (24,0 л, 6,25 об.) при 0 °С, підтримуючи внутрішню температуру нижче 20 °С, протягом 2 годин. Суміш екстрагували в ізопропілацетат (IPAc) (38,0 л, 20,0 об.) і концентрували органічний екстракт при зниженому тиску при 38 °С до близько ≈8,0 л (5,0 об.). Завантажували додаткову порцію IPAc (28,5 л, 15,0 об.) і додатково упарювали суміш до близько 5,0 об. (9,0 л) з одержанням жовтої суспензії. У отриману суміш завантажували гептани (38,0 л, 20,0 об.) протягом 1 години і виділяли тверді речовини за допомогою фільтра Хастеллоя Нутча розміром 18 дюймів, оснащеного ПП тканиною і вакуумним приймачем. Осад на фільтрі двічі промивали гептанами (2 × 9,50 л, 5,0 об.) і кондиціювали під шаром нітрогену протягом 30 хвилин. Тверді речовини додатково сушили під вакуумом при 25 °С протягом 24 годин з одержанням (3) (1,9358 кг) з виходом 89,8 %. <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, d<sub>6</sub>-ДМСО) δ 9,52 (с, 1H), 6,91 (д, J=9,6 Гц, 1H), 6,10 (дд, J<sub>1</sub>=2,6 Гц, J<sub>2</sub>=9,5 Гц, 1H).

Стадія 3. 4,6-дихлор-7-флуор-1H-піроло[3,4-с]піридин-3(2H)-он (4).

У реактор об'ємом 50 л, оснащений сорочкою, реєстратором даних, термopарою і отворами подання і виходу нітрогену, завантажували (3) (1,92 кг, 8,10 моль) і дихлорметан (ДХМ, 9,60 л, 5,0 об.) при температурі навколишнього середовища. Трифлуороцтову кислоту (10,86 кг, 11,76 екв.) і триетилсилан (4,68 кг, 4,97 екв.) завантажували протягом 10 хвилин, підтримуючи внутрішню температуру нижче 20 °С. Реакційну суміш нагрівали до внутрішньої температури 40 °С і витримували протягом 10 годин. Потім реакційну суміш охолоджували до 10 °С для повільного додавання метил-трет-бутилового етеру (МТБЕ, 28,80 л, 15,0 об.) протягом 2 годин. Отриману суспензію витримували при 10 °С протягом 15 хвилин і фільтрували через фільтр Хастеллоя Нутча розміром 18 дюймів, оснащений ПП тканиною і вакуумним приймачем. Осад на фільтрі двічі промивали МТБЕ (2 × 7,68 л, 4,0 об.) і кондиціювали протягом 2 годин. Тверді речовини додатково сушили у вакуумі при 25 °С з одержанням (4) (1,699 кг) з виходом 95 % у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,16 (с, 1H), 4,55 (с, 2H).

Стадія 4. трет-бутил-4,6-дихлор-7-флуор-3-оксо-1H-піроло[3,4-с]піридин-2(3H)-карбоксилат (5).

У реактор об'ємом 50 л, оснащений сорочкою, реєстратором даних, термopарою і отворами подання і виходу нітрогену, завантажували (4) (3,4 кг), ДХМ (13,7 л, 4,0 об.) і 4-диметиламінопіридин (DMAP, 38 г, 0,02 екв.) при температурі навколишнього середовища. Завантажували розчин Вос- ангідриду (3,91 кг, 1,1 екв.) в ДХМ (3,4 л, 1,0 об.) протягом 15 хвилин, підтримуючи внутрішню температуру нижче 25 °С. Бутель, що містить розчин Вос- ангідриду, промивали ДХМ (3,4 л, 1 об.), виливаючи в реакційну суміш. Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 17 годин, а потім концентрували при зниженому тиску до об'єму в реакторі 9 л. Додавали етанол (34,0 л, 10,0 об.) до суміші і переганяли близько до 6,0 об. (21 л) при зниженому тиску. Температуру суміші доводили до 18 °С і виділяли отриману суспензію вакуумним фільтруванням через фільтр Хастеллоя Нутча розміром 18 дюймів, оснащений ПП тканиною і вакуумним приймачем. Осад на фільтрі три рази промивали EtOH (3 × 6,8 л, 3 × 2,0 об.) і кондиціювали протягом 23 годин. Тверду речовину вважали сухою, з одержанням (5) (4,184 кг) з виходом 84 % у вигляді рожевої твердої речовини. <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, d<sub>6</sub>-ДМСО) δ 4,91 (с, 2H), 1,53 (с, 9H).

Стадія 5. трет-бутил-6-(((1R, 2S)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклогексил)аміно)-4-хлор-

7-флуор-3-оксо-1H-піроло[3,4-c]піридин-2(3H)-карбоксилат (7).

У продуктий нітрогеном циліндричний реактор об'ємом 30 л з сорочкою завантажували МТБЕ (6,84 л) і манделат сполуки (6) (1,703 кг) і перемішували при  $20 \pm 5$  °C. У реактор завантажували 2 н. NaOH, підтримуючи температуру суміші  $< 25$  °C. Суміш перемішували протягом 30 хвилин, після чого розділяли фази і переносили у бутлі. Водну фазу повертали в реактор і екстрагували зворотню екстракцією з МТБЕ (6,84 л). Отриману органічну фазу об'єднували з отриманою раніше органічною фазою і промивали ДІ водою (6 л), потім насиченим сольовим розчином (6 л). Суміш концентрували до 5 л, використовуючи сорочку, встановлену на  $50$  °C, під вакуумом 7,6 дюймів рт.ст. і при температурі суміші  $24,2$ - $24,3$  °C. Вакуум знімали і в реакційну суміш завантажували 7,2 л ізопропілового спирту (IPA). У реакторі знову створювали вакуум 6 дюймів рт.ст. з первинною внутрішньою температурою  $35,9$  °C (температура сорочки  $50$  °C). Після концентрації з 12 л до 8 л, вакуум підвищували до 2,9 дюймів рт.ст. протягом ще однієї години і знову підвищували до 2,5 дюймів рт.ст. до досягнення кінцевого значення 3 л. Суміш витримували протягом ночі під нітрогеном при  $20 \pm 5$  °C перед наступною перегонкою. Потім в суміш завантажували 7,2 л IPA і нагрівали сорочку до  $50$  °C. Створювали вакуум при 2,4 дюйми рт.ст. протягом 3,5 годин до досягнення кінцевого значення 5 л. Суміш витримували при температурі  $35$ - $40$  °C протягом усієї перегонки. Вакуум знімали і охолоджували сорочку до  $20 \pm 5$  °C.

(5) (1,2 кг), IPA (1,2 л), ДІРЕА (0,85 л) і ДМСО (1,2 л) завантажували в реактор об'ємом 30 л. Суміш нагрівали до  $76$  °C і перемішували, в цілому, 46 годин. Потім об./об. відношення ДМСО/IPA доводили до 6:1 додаванням IPA (3,8 л).  $H_2O$  (4,8 л) додавали до реакційної суміші через перекачуючий насос, підтримуючи температуру суміші вище  $65$  °C. Після додавання не спостерігали твердого осаду. У реактор вносили затравку (7) (7,5 г) і охолоджували реакційну суміш до  $25$  °C протягом 3 годин. Через 2 години суміш виглядала як суспензія. Потім суміш перемішували при  $25$  °C протягом 1 години і виділяли продукт вакуумним фільтруванням. Тверду речовину промивали сумішшю 6:4:1 IPA/ $H_2O$ /ДМСО (2,4 л) і сумішшю 3:2 IPA/ $H_2O$  (2 × 2,4 л). Продукт кондиціювали протягом 30 хвилин і сушили під вакуумом при  $45$  °C протягом 2 днів з одержанням (7) (798 г, вихід 43 %) у вигляді яскраво-рожевої твердої речовини.

(7) (22,6 кг), ізопропанол (17,7 кг) і н-гептан (46,5 кг) завантажували в реактор об'ємом 400 л. Хастеллою і продували реактор нітрогеном. Суміш нагрівали до  $75 \pm 5$  °C протягом 2-3 годин, а потім перемішували при  $75 \pm 5$  °C протягом щонайменше 3-6 годин. Температуру суміші доводили до  $20 \pm 5$  °C і перемішували протягом не менше 12 годин, підтримуючи температуру  $20 \pm 5$  °C. Суміш фільтрували і двічі промивали сумішшю 3:1 н-гептан/IPA (23,0 кг/9,2 кг), а потім кондиціювали протягом щонайменше 1 години. Відфільтровану тверду речовину потім сушили у вакуумній печі при  $50 \pm 5$  °C з одержанням 20,3 кг (7) з виходом 96 %.  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6,18-5,98 (м, 1H), 4,94-4,76 (м, 1H), 4,28-4,15 (м, 1H), 4,11-3,96 (м, 1H), 2,08-1,92 (м, 1H), 1,80-1,67 (м, 2H), 1,66-1,53 (м, 1H), 1,53-1,32 (м, 1H), 1,21 (д, J=10 Гц, 1H).

Стадія 6. трет-бутил-6-(((1R, 2S)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклогексил)аміно)-7-флуор-4-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-3-оксо-1H-піроло[3,4-c]піридин-2(3H)-карбоксилат (9).

У продуктий нітрогеном циліндричний реактор об'ємом 30 л з сорочкою завантажували (7) (660 г), (8) (330 г),  $K_2CO_3$  (370 г) і 80 % (2,8 л) заздалегідь змішаного розчину, що містить диметилацетамід (DMAc, 3,3 л) і  $H_2O$  (0,23 л). Суміш перемішували при  $22 \pm 5$  °C. Реактор дегазували під вакуумом до 50 мбар і заповнювали  $N_2$  (x5). У реактор завантажували Pd-118 (8,6 г) і інші 20 % (1 л) розчину DMAc/ $H_2O$ . Реактор дегазували під вакуумом до 50 мбар і заповнювали  $N_2$  (x5). Суміш нагрівали до  $80$  °C і перемішували протягом 8 годин. Потім суміш охолоджували до  $65$  °C і завантажували в реактор N-ацетилцистеїн (22 г) в  $H_2O$  (0,2 л). Суміш перемішували при  $65$  °C протягом 1 години. У реактор завантажували  $H_2O$  (5,3 л) протягом 1 години, підтримуючи температуру суміші  $60 \pm 5$  °C. Суміш перемішували при  $60$  °C протягом 1,5 годин, охолоджували до  $25$  °C протягом 3 годин і перемішували протягом ночі при  $25$  °C. Продукт виділяли вакуумним фільтруванням і промивали  $H_2O$  (3 об.) і сумішшю 1:1 IPA/ $H_2O$  (2 × 3 об.). Тверду речовину сушили під вакуумом при  $58$  °C з одержанням (9) (616 г, вихід 86 %) у вигляді світло-коричневої твердої речовини.

У тригорлу круглодонну колбу об'ємом 12 л, оснащену механічною верхньопривідною мішалкою, термopарою і отвором подання  $N_2$ , завантажували (9) (488 г) і 4,9 л (10 об.) суміші 1:4 ТГФ/МТБЕ (заздалегідь змішані). Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища ( $24$  °C) протягом 18 годин. Продукт виділяли вакуумним фільтруванням і промивали тверду речовину сумішшю 1:4 ТГФ/МТБЕ (2 × 5 об.), і кондиціювали протягом 2,5 годин. Виділену тверду речовину сушили під вакуумом при  $60$  °C з одержанням (9) (416 г, вихід 85 %) у вигляді коричневої твердої речовини.  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО  $d_6$ -)  $\delta$  8,67 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 6,75 (дд,  $J_1=6,8$  Гц,  $J_2=39,3$  Гц, 2H), 4,73 (с, 2H), 4,38-4,27 (м, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,90-3,82 (м,

1H), 1,88-1,74 (м, 2H), 1,65-1,53 (м, 13H), 1,43-1,28 (м, 11H).

Стадія 7. дигідрохлорид 6-(((1R, 2S)-2-аміноциклогексил)аміно)-7-флуор-4-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-1H-піроло[3,4-с]піридин-3(2H)-ону (10).

У реактор об'ємом 50 л із скляною сорочкою завантажували (9) (708 г), MeCN (12 л, 17 об.) і смолу THMS-05 (70 г, 0,1 мас. %). Суміш нагрівали до 65 °C і перемішували протягом 16 годин. Суміш фільтрували через целіт на скляній фільтрувальній воронці і переносили в реактор об'ємом 30 л через вбудований фільтр з розміром пор 1 мкм. Після завершення фільтрації реактор об'ємом 50 л і фільтр промивали MeCN (2,1 л, 3 об.). Відфільтровану суміш нагрівали до 65 °C з одержанням темного розчину. Суміш охолоджували до 45 °C і завантажували в реакційну суміш 2 н. розчин HCl (2 л, 3 екв.) протягом 1 години. Після додавання порції затравки (10) (2,7 г, 0,5 мас. %) суспендували в MeCN (54 мл) і завантажували в реакційну суміш. Суміш перемішували при 45 °C протягом 1 години, поступово утворювалась суспензія. Суміш нагрівали до 65 °C протягом 1 години і перемішували при 65 °C протягом 1 години, потім охолоджували до 25 °C і перемішували протягом 18 годин. Продукт виділяли вакуумним фільтруванням і промивали тверду речовину MeCN (5 об.), і кондиціонували протягом 1,5 години. Виділену тверду речовину сушили під вакуумом при 60 °C з одержанням (10) (377 г, вихід 69 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO d<sub>6</sub>) δ 8,83 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,88 (ш, 1H), 6,75 (д, J=6,5 Гц, 1H), 4,45-4,34 (м, 6H), 3,89 (с, 3H), 3,67 (м, 1H), 1,91-1,81 (м, 3H), 1,70-1,63 (м, 3H), 1,46-1,45 (м, 2H).

Стадія 8. цитрат 6-(((1R, 2S)-2-аміноциклогексил)аміно)-7-флуор-4-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-1H-піроло[3,4-с]піридин-3(2H)-ону (цитрат Сполуки 1).

У круглодонний реактор об'ємом 12 л, наполовину закритий сорочкою, оснащений механічною верхньопривідною мішалкою, термopарою, зворотним холодильником і отвором подання N<sub>2</sub>, завантажували (10) (275 г), смолу THMS-05 (28 г, 0,1 мас. %) і H<sub>2</sub>O (4,68 л, 17 об.). Суміш нагрівали до 85 °C і перемішували протягом 19 годин. Збирали фільтрувальний пристрій, що містить настільний спечений фільтр і вбудований фільтр з розміром пор 1 мкм, і заздалегідь нагрівали за допомогою води до 85 °C. Суміш центрифугували через обидва фільтри в реактор об'ємом 30 л з сорочкою, заздалегідь нагрітою до 85 °C. Воду (280 мл, 1 об.) завантажували в реактор об'ємом 12 л в якості промивальної рідини і переносили через фільтрувальний пристрій в реактор об'ємом 30 л. Після перенесення температура суміші складала 71 °C і суміш знову нагрівали до 85 °C. Реактор об'ємом 12 л очищали і завантажували в нього одноосновний цитрат натрію (320 г, 2,1 екв.) і H<sub>2</sub>O (830 мл, 3 об.). Суміш нагрівали до 60 °C з одержанням розчину. Розчин одноосновного цитрату натрію переносили в реактор з сорочкою за 5 хвилин. Під час додавання суміш починала кристалізуватися. Суспензію перемішували при 85 °C протягом 2 годин, охолоджували до 25 °C і перемішували протягом 16 годин. Продукт виділяли вакуумним фільтруванням і промивали тверду речовину H<sub>2</sub>O (3 об.) і кондиціонували протягом 3 годин. Виділену тверду речовину сушили під вакуумом при 55 °C з одержанням цитрату Сполуки 1 (297 г, вихід 94 %) у вигляді майже-білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, TFC d-) δ 8,10 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 3,95 (с, 1H), 3,72 (с, 2H), 3,30 (с, 3H), 2,98-2,96 (м, 1H), 2,24 (д, J=16,5 Гц, 2H), 2,17 (д, J=16,5 Гц, 2H), 1,10-0,95 (м, 5H), 0,93-0,76 (м, 3H).

Приклад 2. Синтез цитрата 6-(((1R, 2S)-2-аміноциклогексил)аміно)-7-флуор-4-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-1H-піроло[3,4-с]піридин-3(2H)-ону (цитрату Сполуки 1).

Стадія 1. 2-хлор-3-ціано-4,5-дифлуорпіридину (11).

(1) (100 г, 524 ммоль) розчиняли в DMSO (150 мл) при 25±10 °C в інертній атмосфері. Додавали флуорид калію (36,5 г, 628 ммоль) і промивали DMSO (100 мл). Отриману суспензію перемішували протягом 18 годин при 25±5 °C. До реакційної суміші додавали воду (1,0 л) протягом 2 годин. Отриману суспензію витримували протягом 3 годин, а потім фільтрували. Осад на фільтрі промивали водою (500 мл) і сушили на фільтрі (відцентровому). Вологий осад на фільтрі використали для наступної реакції без додаткової сушки. Отримували 83,0 г сполуки (11) у вигляді білої твердої речовини (91 %). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (м.ч.) 7,90-7,95 (м, 1H).

Стадія 2. 2-хлор-5,6-дифлуорпіридин-3-карбоксамід (12).

До перемішаного розчину ТГФ (138 мл) і води (86 мл) додавали (11) (69,0 г, 395 ммоль) і ацетамід (93,4 г, 1,58 ммоль) при 25±10 °C в інертній атмосфері. Реакційну посудину промивали ТГФ (121 мл). Отриману суміш дегазували, повторюючи вакуумування і заповнення нітрогеном. Додавали хлорид паладію (1,40 г, 7,91 ммоль) і залишали суміш взаємодіяти протягом 6 годин при 60~65 °C. Реакційну суміш охолоджували до 25±10 °C, а потім розбавляли EtOAc (518 мл) і 10 % розчином NaCl (345 мл). Органічний шар відділяли і двічі промивали 10 % розчином NaCl (345 мл). Потім розчинник міняли на EtOAc (155 мл) технологією витіснення розчинника, а потім нагрівали до 55±5 °C. До отриманого розчину додавали н-гептан (690 мл) за 2,5 години при температурі 55±5 °C. Отриману суспензію охолоджували до 20~25 °C протягом 1 години,

витримували при цій температурі протягом 3 годин, а потім фільтрували. Осад на фільтрі промивали н-гептаном (138 мл) і сушили *in vacuo* при  $40 \pm 10$  °C протягом 3 годин. Отримували 64,2 г сполуки (12) у вигляді майже-білої твердої речовини (84 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (м.ч.) 6,34 (ш с, 1H), 6,80 (ш с, 1H), 8,25 (т, J=8,4 Гц, 1H).

5 Стадія 3. 4-хлор-6,7-дифлуор-1-гідрокси-1H-піроло[3,4-с]піридин-3(2H)-он (13).

До охолодженого ( $-5 \pm 5$  °C) розчину LiHMDS (1,0 М в ТГФ, 46,7 мл, 46,7 ммоль) додавали заздалегідь змішаний розчин (12) (30,0 г, 156 ммоль) і 4-формілморфоліну (17,2 мл, 171 ммоль) в ТГФ (150 мл) за 1,5 години при  $-5 \pm 5$  °C в інертній атмосфері. Вміст промивали ТГФ (15 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин при  $-5 \pm 5$  °C, а потім переносили в заздалегідь охолоджену ( $0 \sim 5$  °C) і добре перемішану суміш ізопропілацетату (IPAc, 510 мл) і 2 М водн. розчину HCl (630 мл) з такою швидкістю, щоб внутрішня температура залишалася нижче 5 °C (протягом близько 30 хвилин). Отриману суміш перемішували протягом 15 хвилин при  $-5 \pm 5$  °C, а потім залишали стояти при  $25 \pm 10$  °C. Органічний шар відділяли і двічі промивали 10 % розчином NaCl (300 мл). Розчинник міняли на IPAc (150 мл) технологією витіснення розчинника. До отриманої суспензії додавали н-гептан (300 мл) за 1 годину при  $20 \sim 25$  °C. Отриману суспензію витримували при вказаній температурі протягом 3 годин, а потім фільтрували. Осад на фільтрі промивали н-гептаном (60 мл) і сушили *in vacuo* при  $40 \pm 10$  °C протягом 3 годин. Отримували 29,9 г сполуки (13) у вигляді майже-білої твердої речовини (87 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  (м.ч.) 6,12 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,97 (д, J=9,5 Гц, 1H), 9,48 (с, 1H).

20 Стадія 4. 4-хлор-6,7-дифлуор-1H-піроло[3,4-с]піридин-3(2H)-он (14).

До нагрітої ( $55 \pm 5$  °C) суспензії (13) (27,0 г, 122 ммоль) в трифлуороцтовій кислоті (108 мл) додавали триетилсилан (97,5 мл, 612 ммоль) за 3 години при вказаній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при  $55 \pm 5$  °C, а потім охолоджували до  $0 \pm 5$  °C. До суміші додавали МТБЕ (702 мл) протягом 2 годин при  $0 \pm 5$  °C. Отриману суспензію витримували протягом 2 годин при вказаній температурі, а потім фільтрували. Осад на фільтрі промивали МТБЕ (81 мл) і сушили *in vacuo* при  $40 \pm 10$  °C протягом 3 годин. Отримували 20,8 г сполуки (14) у вигляді майже-білої твердої речовини (83 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  (м.ч.) 4,57 (с, 2H), 9,10 (ш с, 1H).

30 Стадія 5. трет-бутил-((1S, 2R)-2-((4-хлор-7-флуор-3-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-6-іл)аміно)циклогексил)карбамат (15).

Суміш 1:1 солі (2S)-гідрокси(феніл)оцтової кислоти і трет-бутил-[(1S, 2R)-2-аміноциклогексил]карбамату (18,8 г, 51,3 ммоль), який може бути отриманий так, як описано в патенті США 8440689, повний опис якого включений в цей документ за допомогою посилання, суспендували в МТБЕ (75 мл) при  $25 \pm 10$  °C в інертній атмосфері при перемішуванні. Потім додавали воду (94 мл) і 2 М водн. розчин NaOH (51,3 мл). Отриману суміш енергійно перемішували протягом 30 хвилин при  $25 \pm 10$  °C, а потім залишали стояти. Фази розділяли, а водний шар екстрагували МТБЕ (75 мл). Органічні шари об'єднували і послідовно промивали водою (75 мл) і 5 % розчином NaCl (75 мл). У цей момент вибирали один з двох альтернативних способів: (А) Розчинник міняли на DMAc (50 мл) технологією витіснення розчинника, і отриманий розчин в DMAc використали для наступної реакції без додаткового очищення; чи (В) Розчин випаровували досуха під високим вакуумом з одержанням (6) у вигляді безбарвної маслянистої речовини, яку використали для наступної реакції без додаткового очищення.

45 Розчин (6) в DMAc (50 мл), отриманий вище, розбавляли DMAc (30 мл) в інертній атмосфері при  $25 \pm 10$  °C, потім додавали (14) (10,0 г, 48,9 ммоль) при перемішуванні при  $30 \pm 15$  °C і промивали вміст DMAc (20 мл). Після перемішування протягом 10 хвилин при вказаній температурі додавали триетиламін (8,18 мл, 58,7 ммоль). Отриману суміш піддавали реакції протягом 30 хвилин при  $30 \pm 15$  °C, залишали взаємодіяти протягом 5 годин при  $65 \pm 5$  °C, а потім охолоджували до  $50 \pm 5$  °C. До реакційної суміші додавали воду (70 мл) протягом 30 хвилин при 50  $\pm$  5 °C. Після витримання при цій температурі протягом 3 годин додавали ще одну порцію води (70 мл) протягом 30 хвилин. Отриману суспензію витримували протягом 30 хвилин при  $50 \pm 5$  °C і протягом ночі при  $25 \pm 10$  °C, а потім фільтрували. Осад на фільтрі промивали заздалегідь змішаним розчином DMAc- вода (1:4, 50 мл) і водою (100 мл, x2). Отриману вологу тверду речовину сушили *in vacuo* при  $40 \pm 10$  °C протягом 3 годин. Отримували 17,2 г сполуки (15) у вигляді сірої твердої речовини (88 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  (м.ч.) 1,10-1,85 (м, 8H), 1,36 (с, 9H), 3,83 (ш с, 1H), 4,09 (ш с, 1H), 4,34 (с, 2H), 6,68 (ш д, J=7,5 Гц, 1H), 6,83 (ш д, J=7,0 Гц, 1H), 8,39 (с, 1H).

Стадія 6. трет-бутил-((1S, 2R)-2-((7-флуор-4-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-3-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-6-іл)аміно)циклогексил)карбамат (16).

60 До перемішаного розчину 2-бутанолу (120 мл) і води (90 мл) додавали (15) (30,0 г, 75,2

ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)-1Н-піразол (22,0 г, 105 ммоль) і карбонат калію (22,9 г, 166 ммоль) в інертній атмосфері при  $25 \pm 10$  °С. Потім вміст промивали 2-бутанолом (30 мл). Отриману суміш дегазували, повторюючи вакуумування і заповнення нітрогеном. Додавали  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (528 мг, 0,75 ммоль, 1 мол. %) і промивали вміст 2-бутанолом (30 мл). Знову проводили дегазування. Отриману суміш нагрівали до  $95 \pm 10$  °С і залишали взаємодіяти протягом 4 годин при вказаній температурі. Реакційну суміш охолоджували до  $60 \pm 10$  °С і при цій температурі однією порцією додавали розчин L-цистеїну (911 мг, 7,52 ммоль) у воді (270 мл). Після перемішування протягом 1 години додавали н-гептан (360 мл) протягом 1 години при  $60 \pm 10$  °С. Отриману суспензію охолоджували до  $25 \pm 5$  °С протягом 1 години, витримували протягом 18 годин при цій температурі і фільтрували. Осад на фільтрі промивали заздалегідь змішаним розчином н-гептану і 2-бутанолу (5:1, 90 мл) і водою (150 мл). Отриману вологу тверду речовину сушили *in vacuo* при  $50 \pm 10$  °С протягом 10 годин. Отримували 28,4 г сполуки (16) у вигляді брудно-білої твердої речовини (85 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  (м.ч.) 1,10-1,85 (м, 8Н), 1,34 (с, 9Н), 3,87 (ш с, 1Н), 3,89 (с, 3Н), 4,28 (ш с, 1Н), 4,35 (с, 2Н), 6,44 (ш д,  $J=6,5$  Гц, 1Н), 6,72 (ш д,  $J=7,5$  Гц, 1Н), 8,27 (с, 2Н), 8,77 (с, 1Н).

Стадія дигідрохлорид 7. 6-(((1R, 2S)-2-аміноциклогексил)аміно)-7-флуор-4-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-1Н-піроло[3,4-с]піридин-3(2Н)-ону (10).

До розчину ТГФ (1500 мл) і води (200 мл) додавали (16) (50,0 г, 113 ммоль) і смолу, що уловлює паладій (5 г), в інертній атмосфері. Вміст промивали ТГФ (50 мл) і нагрівали отриману суміш до  $65 \pm 5$  °С і перемішували протягом 3 годин. Смолу фільтрували і промивали ТГФ (100 мл), а фільтрат і промивальні розчини об'єднували. Розчинник міняли на ацетонітрил (500 мл) технологією витіснення розчинника. Отриману суспензію розбавляли ацетонітрилом (1000 мл) і нагрівали до  $45 \pm 5$  °С при перемішуванні в інертній атмосфері. Потім додавали 4 М розчин  $\text{HCl}$  (84,4 мл, 338 ммоль) за 40 хвилин і нагрівали отриману суміш до  $65 \pm 5$  °С, і перемішували протягом 5 годин. Отриману суспензію охолоджували до  $25 \pm 5$  °С, витримували протягом ночі при цій температурі при перемішуванні, а потім фільтрували. Осад на фільтрі промивали ацетонітрилом (250 мл). Отриману вологу тверду речовину сушили *in vacuo* при  $50 \pm 10$  °С протягом 3 годин. Отримували 51,3 г сполуки (10) у вигляді брудно-білої твердої речовини (105 %). Вказана сполука містила 1,5-2 екв. зв'язаної води.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  (м.ч.) 1,45 (д,  $J=7,6$  Гц, 2Н), 1,68 (д,  $J=7,6$  Гц, 3Н), 1,79-1,92 (м, 2Н), 1,92-1,99 (м, 1Н), 3,65 (ш с, 1Н), 3,89 (с, 3Н), 4,37 (д,  $J=3,8$  Гц, 2Н), 4,44 (ш с, 1Н), 6,80 (д,  $J=5,7$  Гц, 1Н), 8,10 (ш с, 3Н), 8,30 (с, 1Н), 8,36 (ш с, 1Н), 8,83 (с, 1Н).

Стадія 8. цитрат 6-(((1R, 2S)-2-аміноциклогексил)аміно)-7-флуор-4-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-1Н-піроло[3,4-с]піридин-3(2Н)-ону (цитрат Сполуки 1).

До суспензії (10) (10,0 г, 23,0 ммоль) у воді (170 мл) додавали смолу, що поглинає паладій (1,0 г), при  $25 \pm 10$  °С. Отриману суміш нагрівали до  $85 \pm 5$  °С і перемішували протягом 15 годин при цій температурі. Смолу фільтрували і промивали гарячою водою (10 мл). Фільтрат і промивальні розчини об'єднували, охолоджували до  $50 \pm 5$  °С, а потім розбавляли ТГФ (60 мл). До отриманої суміші додавали 4 М розчин  $\text{NaOH}$  (12,1 мл, 48,2 ммоль) за 15 хв. при  $50 \pm 5$  °С при перемішуванні. Після перемішування протягом 5 хвилин додавали розчин моногідрату лимонної кислоти (10,1 г, 48,2 ммоль) у воді (20 мл) протягом 4 годин при  $50 \pm 5$  °С. Отриману суспензію перемішували при  $50 \pm 5$  °С протягом 3 годин, а потім при  $25 \pm 5$  °С протягом 19 годин. Суспензію фільтрували і промивали осад на фільтрі заздалегідь змішаним розчином ТГФ-вода (1:1, 30 мл). Отриману вологу тверду речовину сушили *in vacuo* при  $50 \pm 10$  °С протягом 18 годин. Отримували 10,2 г цитрату Сполуки 1 у вигляді білої твердої речовини (86 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  (м.ч.) 1,42-1,50 (м, 2Н), 1,57-1,65 (м, 1Н), 1,65-1,73 (м, 2Н), 1,78-1,92 (м, 3Н), 2,50 (дд,  $J=15$ , 15 Гц, 4Н), 3,66 (ш с, 1Н), 3,89 (с, 3Н), 4,37 (д,  $J=5,0$  Гц, 2Н), 4,44 (ш с, 1Н), 6,74 (д,  $J=6,6$  Гц, 1Н), 8,29 (с, 1Н), 8,36 (ш с, 1Н), 8,83 (с, 1Н).

Приклад 3. Синтез дигідрохлориду 6-(((1R, 2S)-2-аміноциклогексил)аміно)-7-флуор-4-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-1Н-піроло[3,4-с]піридин-3(2Н)-ону (дигідрохлориду Сполуки 1).

Стадія 1. трет-бутил-4-хлор-6,7-дифлуор-3-оксо-1Н-піроло[3,4-с]піридин-2(3Н)-карбоксилат (17).

До охолодженої ( $5 \pm 5$  °С) суспензії (14) (500 мг, 2,44 ммоль) в дихлорметані (2 мл) додавали триетиламін (0,68 мл, 4,89 ммоль) і 4-диметиламінопіридин (6,0 мг, 0,049 ммоль) при перемішуванні при кімнатній температурі. Додавали розчин  $(\text{Woc})_2\text{O}$  (0,63 мл, 2,93 мл) в дихлорметані (0,5 мл) протягом 20 хвилин і промивали дихлорметаном (0,5 мл). Отриману суміш нагрівали до  $25 \pm 5$  °С і перемішували протягом 24 годин при вказаній температурі. Потім додавали 2-пропанол (20 мл) протягом 30 хвилин. Отриману суспензію витримували протягом 5 годин, а потім фільтрували. Осад на фільтрі промивали 2-пропанолом (1,0 мл x 3). Отриману вологу тверду речовину сушили *in vacuo* при  $40 \pm 10$  °С протягом 2 годин. Отримували 562 мг



сполуки (17) у вигляді блідо-рожевої твердої речовини (75 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  (м.ч.) 1,53 (с, 9H), 4,94 (с, 2H).

Стадія 2. трет-бутил-6-(((1R, 2S)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклогексил)аміно-4-хлор-7-флуор-3-оксо-1H-піроло[3,4-с]піридин-2(3H)-карбоксилат (7).

До розчину (6) (неочищена масляниста речовина, 373 мг, 1,74 ммоль) в 2-пропанолі (2,3 мл) додавали (17) (500 мг, 1,64 ммоль) і N-метилморфолин (0,22 мл, 1,97 ммоль) при  $25\pm 5^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш нагрівали до  $65\pm 5^\circ\text{C}$  і перемішували протягом 18 годин при цій температурі. Додавали воду (4 мл) протягом 40 хвилин. Отриману суспензію витримували протягом 1 години при  $65\pm 5^\circ\text{C}$  і протягом 3 годин при  $25\pm 5^\circ\text{C}$ . Після фільтрації суспензії, залишок на фільтрі промивали заздалегідь змішаним розчином 2-пропанолу і води (1:2, 2 мл) і водою (2 мл). Отриману вологу тверду речовину сушили *in vacuo* при  $40\pm 10^\circ\text{C}$  протягом 6 годин. Отримували 690 мг сполуки (7) у вигляді білої твердої речовини (84 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  (м.ч.) 1,10-1,81 (м, 8H), 1,36 (ш с, 9H), 1,50 (с, 9H), 3,83 (ш с, 1H), 4,12 (ш с, 1H), 4,72 (с, 2H), 6,68 (ш д,  $J=7,5$  Гц, 1H), 7,18 (ш д,  $J=5,5$  Гц, 1H).

Стадія 3. трет-бутил-6-(((1R, 2S)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклогексил)-аміно-7-флуор-4-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-3-оксо-1H-піроло[3,4-с]піридин-2(3H)-карбоксилат (9).

До розчину DMAc (2,0 мл) і води (0,14 мл) додавали (7) (500 мг, 1,00 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол (250 мг, 1,20 ммоль) і карбонат калію (277 мг, 2,00 ммоль) в інертній атмосфері при  $25\pm 10^\circ\text{C}$ . Отриману суміш дегазували повторним вакуумуванням і заповненням нітрогеном. Потім додавали дихлорид 1,1'-біс(ди-трет-бутилфосфіно)фероценпаладію (каталізатор Pd-118, 6,5 мг, 0,010 ммоль, 1 мол. %) і промивали вміст розчином DMAc (0,5 мл) і водою (0,04 мл). Знову проводили дегазування. Отриману суміш нагрівали до  $85\pm 5^\circ\text{C}$  і перемішували протягом 3 годин при вказаній температурі. Реакційну суміш охолоджували до  $60\pm 5^\circ\text{C}$  і однією порцією додавали розчин N-ацетил L-цистеїну (16 мг, 0,10 ммоль) у воді (0,15 мл) при вказаній температурі. Після перемішування протягом 1 години додавали воду (4 мл) за 1 годину при  $60\pm 5^\circ\text{C}$ . Отриману суспензію перемішували протягом 1 години при  $60\pm 5^\circ\text{C}$ , а потім протягом 18 годин при  $25\pm 5^\circ\text{C}$ . Після фільтрації пульпи на фільтрі промивали водою (1,5 мл) і заздалегідь змішаним розчином 2-пропанол-вода (1:1, 1,5 мл, x2). Отриману вологу тверду речовину сушили *in vacuo* при  $40\pm 10^\circ\text{C}$  протягом 5 годин. Отримували 554 мг сполуки (9) у вигляді коричневої твердої речовини (102 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  (м.ч.) 1,34 (с, 9H), 1,47-1,57 (м, 13H), 1,58-1,66 (м, 2H), 1,72-1,86 (м, 2H), 3,86 (ш с, 1H), 3,91 (с, 3H), 4,31 (ш с, 1H), 4,73 (с, 2H), 6,71 (д,  $J=10$  Гц, 1H), 6,79 (д,  $J=10$  Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,67 (с, 1H).

Стадія 4. дигідрохлорид 6-(((1R, 2S)-2-аміноциклогексил)аміно)-7-флуор-4-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-1H-піроло[3,4-с]піридин-3(2H)-ону (10).

(9) (10,0 г, 18,4 ммоль) суспендували в ацетонітрилі (200 мл) і нагрівали до  $50\pm 5^\circ\text{C}$  при перемішуванні. Потім додавали 4 M розчин HCl (13,8 мл, 55,1 ммоль) за 14 хвилин. Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при  $50\pm 5^\circ\text{C}$ , а потім протягом 16 годин при  $70\pm 5^\circ\text{C}$ . Отриману суспензію охолоджували до  $25\pm 5^\circ\text{C}$ , витримували протягом 5 годин при цій температурі і фільтрували. Осад на фільтрі промивали ацетонітрилом (30 мл). Отриману вологу тверду речовину сушили *in vacuo* при  $50\pm 10^\circ\text{C}$  протягом 18 годин. Отримували 8,04 г вказаної в заголовку сполуки у вигляді брудно-білої твердої речовини (105 %). Встановлено, що вказана сполука містила 1,5-2 екв. зв'язаної води.

Приклад 4. Синтез цитрата 6-(((1R, 2S)-2-аміноциклогексил)аміно)-7-флуор-4-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-1H-піроло[3,4-с]піридин-3(2H)-ону (цитрату Сполуки 1)

Стадія 1. трет-бутил-((1S, 2R)-2-((6-хлор-5-ціано-3-флуорпіридин-2-іл)аміно)-циклогексил)карбамат (19).

До розчину (18), який може бути отриманим так, як описано в патенті США 8440689, повний опис якого включений в цей документ за допомогою посилання (102,5 г, 1,2 екв.), в IPA (228 мл) при кімнатній температурі додавали DMSO (152 мл), DPEA (97,3 мл, 1,4 екв.) і (1) (76,11 г, 0,399 моль). Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 25 хвилин і поступово нагрівали до  $70^\circ\text{C}$  протягом 40 хвилин, після чого перемішували при  $70^\circ\text{C}$  протягом 2 годин. Потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розбавляли IPA (152 мл) і  $\text{H}_2\text{O}$  (76 мл). У отриманий розчин вносили затравку і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години з одержанням густої суспензії.  $\text{H}_2\text{O}$  (228 мл) додавали при кімнатній температурі протягом 40 хвилин, і отриману суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хвилин.  $\text{H}_2\text{O}$  (76 мл) додавали протягом 30 хвилин, потім перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Тверду речовину збирали фільтруванням, промивали сумішшю 2:3 (об/об) IPA/ $\text{H}_2\text{O}$  (532 мл) і сушили у вакуумній печі з одержанням 140,82 г (19) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. Вихід виділеного продукту

склав 96 %.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 500 МГц):  $\delta$  (м.ч.) 1,14-1,25 (м, 2H), 1,35 (с, 9H), 1,45-1,65 (м, 4H), 1,70-1,80 (м, 2H), 3,87 (ш с, 0,85H), 3,98 (ш с, 0,30H), 4,08 (ш с, 0,85H), 6,32 (ш с, 0,15H), 6,67 (д,  $J=7,9$  Гц, 0,85H), 7,49 (д,  $J=5,7$  Гц, 0,85H), 7,79 (ш с, 0,15H), 7,95 (д,  $J_{\text{HF}}=10,4$  Гц, 1H).

Стадія 2. (3aR, 7aS)-трет-бутил-3-(6-хлор-5-ціано-3-флуорпіридин-2-іл)октагідро-1H-бензо[d]імідазол-1-карбоксилат (20).

Суміш (19) (140,14 г, 0,380 моль), MeCN (700,7 мл), параформальдегіду (22,82 г, 2 екв.) і мурашиної кислоти (57,35 мл, 4 екв.) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, а потім нагрівали до 60 °C, а потім перемішували при 60 °C протягом 16 годин. Потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури з подальшим додаванням  $\text{H}_2\text{O}$  (140,1 мл). У отриманий розчин вносили затравку і перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин з одержанням шару приманки. Додавали  $\text{H}_2\text{O}$  (560,6 мл) при кімнатній температурі протягом 1,5 годин і перемішували отриману суспензію при кімнатній температурі протягом 3,5 годин. Тверду речовину збирали фільтруванням, промивали сумішшю 2:3(об./об.) MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$  (560 мл) і сушили у вакуумній печі з одержанням 136,31 г (20) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. Вихід виділеного продукту склав 94 %.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 500 МГц):  $\delta$  (м.ч.) 1,31-1,39 (м, 1H), 1,43-1,50 (м, 2H), 1,50 (с, 9H), 1,56-1,72 (м, 3H), 1,86-1,93 (м, 1H), 2,43 (ш с, 1H), 4,91 (дд,  $J=8,5$ , 1,3 Гц, 1H), 5,11 (д,  $J=6,9$  Гц, 1H), 7,38 (д,  $J=11,7$  Гц, 1H).

Стадія 3. (3aR, 7aS)-трет-бутил-3-(5-карбамоіл-6-хлор-3-флуорпіридин-2-іл)октагідро-1H-бензо[d]імідазол-1-карбоксилат (21).

До перемішаної суміші (20) (131,79 г, 0,3461 моль), IPA (659 мл), ДМСО (264 мл) і  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (35,88 г, 0,75 екв.) при кімнатній температурі додавали пероксид водню (30 %, 53,0 мл, 1,5 екв.) протягом 30 хвилин, підтримуючи внутрішню температуру від 16 °C до 23 °C (екзотермічна реакція). Після перемішування при 17-18 °C протягом 40 хвилин реакційну суміш залишили нагріватися до 26 °C протягом 80 хвилин (помірно екзотермічна реакція). Реакційну суміш додатково перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин і додавали  $\text{H}_2\text{O}$  (527 мл) протягом 5 хвилин, підтримуючи температуру суміші від 23 °C до 28 °C (екзотермічна реакція). У отриманий каламутний розчин вносили затравку і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години з одержанням шару затравки.  $\text{H}_2\text{O}$  (791 мл) додавали при кімнатній температурі протягом 1 години і охолоджували отриману суспензію до 4 °C, потім перемішували при 4 °C протягом 20 хвилин. Тверду речовину збирали фільтруванням, промивали сумішшю 1:3 (об./об.) IPA/ $\text{H}_2\text{O}$  (395 мл), висушували з відсмоктуванням при кімнатній температурі і додатково сушили у вакуумній печі (40 °C) протягом 4 годин з одержанням 135,25 г (21) у вигляді безбарвної твердої речовини. Вихід виділеного продукту склав 98 % (без коригування).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 500 МГц):  $\delta$  (м.ч.) 1,30-1,38 (м, 1H), 1,43-1,47 (м, 2H), 1,50 (с, 9H), 1,55-1,60 (м, 1H), 1,66-1,74 (м, 2H), 1,83-1,90 (м, 1H), 2,36 (ш с, 1H), 4,00 (дт,  $J=5,4$ , 5,0 Гц, 1H), 4,40 (дт,  $J=7,9$ , 5,7 Гц, 1H), 4,90 (дд,  $J=7,9$ , 1,3 Гц, 1H), 5,08 (д,  $J=6,9$  Гц, 1H), 5,95 (ш с, 1H), 7,05 (ш с, 1H), 7,98 (д,  $J=12,9$  Гц, 1H).

Стадія 4. (3aR, 7aS)-трет-бутил-3-(4-хлор-7-флуор-1-гідрокси-3-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-6-іл)октагідро-1H-бензо[d]імідазол-1-карбоксилат (22).

До розчину LiHMDS (1035 мл, 1,0 М, 3,3 екв.) в ТГФ в атмосфері нітрогену додавали дегазований розчин (22) (125,15 г, 0,3138 моль) і безводного ДМФА (72,89 мл, 3 екв.) в ТГФ (325 мл + 50 мл для промивання) протягом 15 хвилин, протягом яких внутрішня температура збільшувалась з 20 °C до 31 °C без зовнішнього охолодження (помірно екзотермічна реакція). Отриманий розчин перемішували при 25-30 °C протягом 2 годин і виливали в перемішану суміш ТГФ (250,3 мл) і 1 М водного розчину HCl (1,41 мл, 4,5 екв.) протягом 40 хвилин, підтримуючи температуру нижче 10,5 °C (екзотермічна реакція). Після додавання ізопропілацетату (375 мл) отриманий двофазний розчин залишали нагріватися до кімнатної температури при перемішуванні, потім додавали ізопропілацетат (375 мл). Органічний шар відділяли, розбавляли ізопропілацетатом (375 мл) і промивали 5 % водним розчином NaCl (625 мл). У розчині міняли розчинник на ізопропілацетат на ротаційному випарнику, додаючи, в цілому, 1,2 л ізопропілацетату. Нетто-масу отриманої суспензії доводили до 789 г додаванням ізопропілацетату. Гептан (1,0 л) додавали протягом 1,5 годин і отриману суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Потім додавали гептан (251 мл, 2 об.) при кімнатній температурі протягом 20 хвилин і перемішували суспензію при кімнатній температурі протягом 1 години. Тверду речовину збирали фільтруванням, промивали сумішшю 1:2 (об./об.) ізопропілацетат/гептан (625 мл) і сушили з відсмоктуванням при кімнатній температурі з одержанням 111,8 г (22) у вигляді суміші діастереомерів (1:1). Вихід виділеного продукту склав 84 %.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 500 МГц):  $\delta$  (м.ч.) 1,25-1,40 (м, 3H), 1,44 (с, 9H), 1,45-1,51 (м, 1H), 1,53-1,70 (м, 2H), 1,74-1,82 (м, 1H), 2,27 (ш с, 1H), 3,95-3,99 (м, 1H), 4,36-4,41 (м, 1H), 4,84-4,87 (м, 1H), 4,96 (дд,  $J=7,6$ , 1,9 Гц, 0,5H), 4,98 (дд,  $J=7,9$ , 2,2 Гц, 0,5H), 5,96 (ш с, 0,5H),

5,98 (ш с, 0,5H), 6,60 (д, J=9,5 Гц, 0,5H), 6,69 (д, J=9,1 Гц, 0,5H), 8,95 (ш с, 1H).

Стадія 5. (3aR, 7aS)-трет-бутил-3-(4-хлор-7-флуор-3-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-6-іл)октагідро-1H-бензо[d]імідазол-1-карбоксилат (23).

До розчину (22) (111,01 г, 0,260 моль) в ТГФ (555 мл) при 5 °С додавали 4 -  
 5 диметиламінопіридин (DMAP)(635 мг, 0,02 екв.), піридин (27,3 мл, 1,3 екв.) і  $\text{As}_2\text{O}$  (27,0 мл, 1,1 екв.), підтримуючи внутрішню температуру нижче 5 °С. Отриманий каламутний розчин перемішували при 0-5 °С протягом 1 години. Потім реакційну суміш розбавляли метил-трет-бутиловим етером (MTBE)(555 мл), підтримуючи внутрішню температуру нижче 5 °С, і гасили додаванням 5 % водного розчину  $\text{NaCl}$  (333 мл). Отриманий двофазний розчин залишали нагріватися до кімнатної температури протягом 10 хвилин при перемішуванні, потім перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Органічний шар відділяли і промивали 5 % водним розчином  $\text{NaCl}$  (333 мл) і 15 % водним розчином лимонної кислоти (333 мл). Розчин азеотропно сушили на ротаційному випарнику, додаючи, в цілому, 3,8 л ТГФ. Нетто-масу розчину доводили до 802 г додаванням ТГФ. Розчин охолоджували до 3 °С і додавали  
 10 сухий DMAP (111 мл).  $\text{NaBH}_4$  (11,8 г, 1,2 екв.) додавали чотирма порціями протягом 36 хвилин (екзотермічна реакція), підтримуючи внутрішню температуру нижче 8,5 °С. Отриману суміш перемішували при 0-5 °С протягом 3,5 годин. Додавали  $\text{NaBH}_4$  (0,49 г, 0,05 екв.) і додатково перемішували реакційну суміш при 0-5 °С протягом 45 хвилин. Реакцію гасили обережним додаванням 5 % водного розчину  $\text{NaCl}$  (333 мл) протягом 7 хвилин, підтримуючи внутрішню  
 20 температуру нижче 15 °С (екзотермічна реакція з виділенням газу). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі до припинення виділення газу (20-30 хвилин). Водний шар відкидали. Органічний шар розбавляли IPA (555 мл) і концентрували на ротаційному випарнику до об'єму близько 777 мл з одержанням розбавленої суспензії. Потім в отриманій суспензії міняли розчинник на IPA, додаючи, в цілому, 888 мл IPA. Нетто-масу отриманої суспензії доводили до 634 г додаванням IPA. Додавали  $\text{H}_2\text{O}$  (333 мл) при кімнатній температурі  
 25 протягом 1 години і перемішували отриману суспензію при кімнатній температурі протягом 20 годин. Тверду речовину збирали фільтруванням, промивали сумішшю 1:1 (об./об.) IPA/ $\text{H}_2\text{O}$  (444 мл), сушили у вакуумній печі з одержанням 96,4 г (23). Вихід виділеного продукту склав 90 %.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 500 МГц):  $\delta$  (м.ч.) 1,25-1,40 (м, 3H), 1,44 (с, 9H), 1,45-1,51 (м, 1H), 1,60-1,72 (м, 2H), 1,75-1,82 (м, 1H), 2,25 (ш с, 1H), 3,97 (к, J=5,0 Гц, 1H), 4,36 (дт, J=6,9, 6,3 Гц, 1H), 4,40 (с, 2H), 4,84 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,97 (дд, J=7,6, 1,9 Гц, 1H), 8,56 (ш с, 1H).

Стадія 6. (3aR, 7aS)-трет-бутил-3-(2-(трет-бутоксикарбоніл)-4-хлор-7-флуор-3-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-6-іл)октагідро-1H-бензо[d]імідазол-1-карбоксилат (24).

До перемішаного розчину (23) (93,38 г, 0,2267 моль) в ТГФ (654 мл) при 3 °С додавали  
 35 DMAP (1,38, 0,05 екв.) і розчин  $(\text{Boc})_2\text{O}$  (51,95 г, 1,05 екв.) у ТГФ (80 мл + 13 мл для промивання) протягом 1 години. Отриманий рожевуватий каламутний розчин перемішували при 0 °С протягом 40 хвилин. Реакційну суміш розбавляли IPA і міняли розчинник на IPA на ротаційному випарнику, додаючи, в цілому, 1,3 л IPA. Нетто-масу розчину доводили до 556 г додаванням IPA. Потім в розчин вносили затравку (115 мг) і перемішували при кімнатній температурі  
 40 протягом 1 години з одержанням шару затравки. Додавали  $\text{H}_2\text{O}$  (560 мл) протягом 1 години і перемішували отриману суспензію при кімнатній температурі протягом 17 годин. Тверду речовину збирали фільтруванням, промивали сумішшю 1:2 (об./об.) IPA/ $\text{H}_2\text{O}$  (466 мл) і сушили з відсмоктуванням при кімнатній температурі протягом 3 годин з одержанням 108,62 г (24) у вигляді твердої речовини від майже-білого до блідо-рожевуватого кольору. Вихід виділеного продукту склав 94 %.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 500 МГц):  $\delta$  (м.ч.) 1,27-1,41 (м, 4H), 1,44 (с, 9H), 1,51 (с, 9H), 1,58-1,70 (м, 2H), 1,78-1,84 (м, 1H), 2,31 (ш с, 1H), 3,97 (дт, J=5,4, 5,0 Гц, 1H), 4,39-4,43 (м, 1H), 4,76 (с, 2H), 4,88 (д, J=7,3 Гц, 1H), 5,02 (дд, J=7,9, 2,5 Гц, 1H).

Стадія 7. (3aR, 7aS)-трет-бутил-3-(2-(трет-бутоксикарбоніл)-7-флуор-4-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-3-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-6-іл)октагідро-1H-бензо[d]імідазол-1-

50 карбоксилат (25).  
 У колбу, що містить (24) (105,16 г), додавали DMAP/ $\text{H}_2\text{O}$  (525,8 мл/36,8 мл, заздалегідь змішані),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (56,89 г, 2 екв.) і (8) (51,38 г, 1,2 екв.). Отриману суспензію дегазували, повторюючи цикл вакуумування і заповнення  $\text{N}_2$ , потім додавали дихлор[1,1'-біс(ди-трет-бутилфосфіно)фероцен]паладій (939 мг, 0,7 мол. %). Суміш знову дегазували (x5) і поступово нагрівали до 80 °С протягом 20 хвилин, потім нагрівали до 80 °С протягом 70 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до 5 °С і розбавляли EtOAc (1050 мл). Додавали  $\text{H}_2\text{O}$  (735 мл), підтримуючи температуру суміші нижче 25 °С (екзотермічна реакція). Органічний шар відділяли, промивали  $\text{H}_2\text{O}$  (525 мл), фільтрували через шар целіту (промивали 150 мл EtOAc) і міняли розчинник на IPA на ротаційному випарнику, додаючи, в цілому, 1,5 л IPA. Нетто-масу розчину доводили до 775 г додаванням IPA. Розчин нагрівали до 45 °С і додавали  $\text{H}_2\text{O}$  (420 мл)  
 60

протягом 5 хвилин. У отриманий розчин вносили затравку (115 мг) і перемішували при 45 °С протягом 1,5 годин з одержанням шару затравки. Додавали H<sub>2</sub>O (630 мл) при 45 °С протягом 1 години і залишали отриману суміш охолоджуватися до кімнатної температури, потім перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Тверду речовину збирали  
 5 фільтруванням, промивали сумішшю 2:3 (об./об.) IPA/H<sub>2</sub>O (525 мл) і сушили у вакуумній печі з одержанням 106,15 г сполуки (25). Вихід виділеного продукту склав 93 %. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 МГц): δ (м.ч.) 1,45 (с, 9H), 1,53 (с, 9H), 1,31-1,65 (м, 4H), 1,67-1,76 (м, 2H), 1,81-1,88 (м, 1H), 2,24 (ш с, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,99 (к, J=5,3 Гц, 1H), 4,44-4,49 (м, 1H), 4,75 (с, 2H), 4,91 (д, J=7,0 Гц, 1H), 5,06 (дд, J=7,9, 2,2 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,69 (с, 1H).

10 Стадія 8. трифлуорацетат 6-(((1R, 2S)-2-аміноциклогексил)аміно)-7-флуор-4-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-1H-піроло[3,4-с]піридин-3(2H)-ону (26).

У колбу, що містить (25) (2,00 г), додавали ТФК (8,00 мл, 30 екв.) без перемішування. Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин з одержанням однорідного розчину. Після охолодження до 4 °С по краплях додавали розчин моногідрату  
 15 гідразину (1,74 мл, 10 екв.) в EtOH (6,0 мл) протягом 10 хвилин, потім повільно додавали 8 н. водний розчин NaOH (11,2 мл, 25 екв.) протягом 10 хвилин, підтримуючи внутрішню температуру нижче 10 °С. Отриманий каламутний розчин поступово нагрівали до 55 °С протягом 15 хвилин і додатково перемішували при 52-57 °С протягом 6,5 годин. Отриману суспензію залишали охолоджуватися до кімнатної температури і перемішували при кімнатній  
 20 температурі протягом 1 години. Тверду речовину збирали фільтруванням, промивали 20 % EtOH/H<sub>2</sub>O (12 мл) і сушили з відсмоктуванням на повітрі при кімнатній температурі протягом 3 годин з одержанням (26) (1,57 г). Вихід виділеного продукту склав 97 % (з поправкою на чистоту продукту). <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 МГц): δ (м.ч.) 1,42-1,50 (м, 2H), 1,60-1,73 (м, 3H), 1,80-1,95 (м, 3H), 3,66-3,70 (м, 1H), 3,89 (с, 3H), 4,37 (д, J=17,7 Гц, 1H), 4,38 (д, J=17,7 Гц, 1H), 4,45-4,50 (м, 1H), 6,78 (д, J=6,6 Гц, 1H), 7,88 (ш с, 3H), 8,30 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,82 (с, 1H).

25 Стадія 9. 6-(((1R, 2S)-2-аміноциклогексил)аміно)-7-флуор-4-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-1H-піроло[3,4-с]піридин-3(2H)-он (цитрат Сполуки 1).

Суспензію (26) (1,00 г, 76,4 мас. % у перерахунку на вільну основу) в 40 % MeCN/H<sub>2</sub>O (20,0 мл) нагрівали до 72-74 °С протягом 30 хвилин з одержанням прозорого розчину, що містить  
 30 невелику кількість чорних частинок. Розчин відфільтрували в гарячому стані в окрему колбу через шприц-фільтр (промивали 2 мл 40 % MeCN/H<sub>2</sub>O). Об'єднаний фільтрат знову нагрівали до 70 °С, а потім охолоджували до 55 °С з одержанням розбавленої суспензії. Додавали розчин моногідрату дигідроцитрату натрію (0,618 г, 1,2 екв., розчиненого при високій температурі) в H<sub>2</sub>O (2,0 мл) протягом 5 хвилин. Отриману суспензію перемішували при 55-57 °С протягом 2  
 35 годин, поступово охолоджували до 4 °С протягом 4 годин і перемішували при 1-4 °С протягом 2 годин. Тверду речовину збирали фільтруванням, промивали H<sub>2</sub>O (10 мл і 6 мл) і сушили з відсмоктуванням з одержанням цитрату Сполуки 1 (1,09 г). Вихід виділеного продукту склав 92 % (з поправкою на чистоту реагентів і продукту). <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 МГц): δ (м.ч.) 1,42-1,50 (м, 2H), 1,58-1,73 (м, 3H), 1,79-1,95 (м, 3H), 2,49 (д, J=15,1 Гц, 2H), 2,55 (д, J=15,1 Гц, 2H),  
 40 3,65-3,69 (м, 1H), 3,89 (с, 3H), 4,38 (д, J=17,7 Гц, 1H), 4,39 (д, J=17,7 Гц, 1H), 4,43-4,49 (м, 1H), 6,75 (д, J=6,6 Гц, 1H), 8,29(с, 1H), 8,35(с, 1H), 8,82(с, 1H), 9,61 (ш с, 5H).

Приклад 5. Синтез цитрата 6-(((1R, 2S)-2-аміноциклогексил)аміно)-7-флуор-4-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-1H-піроло[3,4-с]піридин-3(2H)-ону (цитрату Сполуки 1).

45 Стадія 1. 6-(((1R, 2S)-2-аміноциклогексил)аміно)-7-флуор-4-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-1H-піроло[3,4-с]піридин-3(2H)-он (27, вільна основа Сполуки 1).

У колбу, що містить (25) (2,00 г), додавали ТФК (8,00 мл, 30 екв.) без перемішування. Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин з одержанням однорідного розчину. Після охолодження до 4 °С по краплях додавали розчин моногідрату  
 50 гідразину (1,74 мл, 10 екв.) в EtOH (2,0 мл) протягом 20 хвилин, потім повільно додавали 8 н. водний розчин NaOH (11,2 мл, 25 екв.) протягом 15 хвилин, підтримуючи внутрішню температуру нижче 10 °С (обидва додавання були екзотермічними). Отриманий каламутний розчин поступово нагрівали до 58 °С протягом 15 хвилин і додатково перемішували при 58-60 °С протягом 22 годин. Суспензію залишали охолоджуватися до 41 °С і по краплях додавали  
 55 8 н. водний розчин NaOH (1,7 мл, 3,8 екв.) протягом 5 хвилин при тій же температурі з одержанням каламутного розчину, який знову ставав суспензією через хвилину. Після витримки суспензії при 41 °С протягом 20 °С, по краплях додавали 8 н. водний розчин NaOH (0,55 мл, 1,2 екв.) протягом 10 хвилин при тій же температурі. Отриману суспензію перемішували при 41 °С, залишали охолоджуватися до кімнатної температури і перемішували при кімнатній температурі  
 60 протягом 3 годин з одержанням густої суспензії. Тверду речовину збирали фільтруванням, промивали 5 % EtOH/H<sub>2</sub>O (12 мл) і сушили з відсмоктуванням на повітрі при кімнатній

температурі протягом 5 годин з одержанням (27, вільна основа Сполуки 1) (1,29 г). Вихід виділеного продукту склав 96 % (з поправкою на чистоту продукту).  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 500 МГц):  $\delta$  (м.ч.) 1,32-1,41 (м, 2H), 1,55-1,74 (м, 6H), 3,11-3,15 (м, 1H), 3,31 (ш с, 4H), 3,89 (с, 3H), 4,06-4,12 (м, 1H), 4,35 (с, 2H), 6,38 (д,  $J=6,9$  Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,78 (с, 1H).

5 Стадія 2. 6-(((1R, 2S)-2-аміноциклогексил)аміно)-7-флуор-4-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-1H-піроло[3,4-с]піридин-3(2H)-он (цитрат Сполуки 1).

У колбу об'ємом 50 мл завантажували (27, вільна основа Сполуки 1) (1,00 г, 91,0 мас. %, аналіз 0,910 г) і 95 % EtOH/H<sub>2</sub>O (14,0 мл). Отриману суміш нагрівали до 57 °C з одержанням червоно-пурпурного розчину, який перетворювався на блідо-жовтий розчин, що містить невелику кількість чорних частинок, після витримування при 57 °C протягом 10 хвилин. Розчин додатково перемішували при 57 °C протягом 20 хвилин, а потім нагрівали до 67 °C протягом 20 хвилин. Розчин фільтрували в гарячому вигляді в окрему колбу об'ємом 50 мл через шприц-фільтр (промивали 4 мл суміші 95 % EtOH/H<sub>2</sub>O). Об'єднаний фільтрат нагрівали до 57 °C і по краплях додавали розчин моногідрату лимонної кислоти (0,666 г, 1,2 екв.) в 95 % EtOH/H<sub>2</sub>O (3,0 мл) протягом 10 хвилин. Отриману густу суспензію розбавляли 95 % EtOH/H<sub>2</sub>O (2 мл) для полегшення перемішування і перемішували при 55-60 °C протягом 2 годин. Потім суспензію поступово охолоджували до кімнатної температури протягом 1 години і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Тверду речовину збирали фільтруванням, промивали сумішшю 95 % EtOH/H<sub>2</sub>O (15 мл) і сушили з відсмоктуванням з одержанням цитрату Сполуки 1 (1,36 г). Аналіз ВЕРХ виявив вміст вільної основи 65,9 мас. % (теоретично: 64,2 мас. %). Вихід виділеного продукту склав 98 % (з поправкою на чистоту реагентів і продукту).

Приклад 6. Синтез цитрата 6-(((1R, 2S)-2-аміноциклогексил)аміно)-7-флуор-4-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-1H-піроло[3,4-с]піридин-3(2H)-ону (цитрат Сполуки 1).

25 Стадія 1. гідройодид 6-(((1R, 2S)-2-аміноциклогексил)аміно)-7-флуор-4-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-1H-піроло[3,4-с]піридин-3(2H)-ону (28).

У круглодонну колбу об'ємом 50 мл завантажували (25) (1,00 г), NaI (1,62 г, 6 екв.) і MeCN (7,0 мл). Отриману суміш охолоджували до 0 °C, потім додавали 57 % HI (0,040 мл, 0,17 екв.) і TMSCl (1,37 мл, 6 екв.). Отриману суспензію перемішували при 0 °C протягом 20 хвилин і залишали нагріватися до кімнатної температури, потім перемішували при кімнатній температурі протягом 50 хвилин. Потім реакційну суміш охолоджували до 0 °C і гасили додаванням суміші моногідрату гідразину (1,74 мл, 20 екв.) і H<sub>2</sub>O (10 мл). Отриманий двофазний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 100 хвилин з одержанням розбавленої суспензії. Додавали H<sub>2</sub>O (11 мл) при кімнатній температурі і охолоджували отриману суспензію до 0 °C, і перемішували при тій же температурі протягом 2 годин. Тверду речовину збирали фільтруванням і сушили з відсмоктуванням з одержанням 0,810 г (28) у вигляді майже-білої твердої речовини. Отримували 67,6 мас. % вільної основи по аналізу РХ. Вихід виділеного продукту склав 88 %  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 500 МГц):  $\delta$  (м.ч.) 1,40-1,49 (м, 2H), 1,57-1,70 (м, 3H), 1,76-1,90 (м, 3H), 3,60-3,64 (м, 1H), 3,89 (с, 3H), 4,37 (д,  $J=18,0$  Гц, 1H), 4,39 (д,  $J=18,0$  Гц, 1H), 4,40-4,44 (м, 1H), 6,68 (д,  $J=6,6$  Гц, 1H), 7,23 (ш с, 3H), 8,29 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,82 (с, 1H).

40 Стадія 2. 6-(((1R, 2S)-2-аміноциклогексил)аміно)-7-флуор-4-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-1H-піроло[3,4-с]піридин-3(2H)-он (цитрат Сполуки 1).

У пробірку об'ємом 20 мл завантажували (28) (200 мг, 67,6 мас. % у перерахунку на вільну основу) і H<sub>2</sub>O (3,4 мл) і нагрівали до 80 °C з одержанням суспензії. Додавали розчин моногідрату дигідрогенцитрату натрію (147 мг, 1,6 екв.) в H<sub>2</sub>O (1,2 мл). Отриману суспензію нагрівали до 80 °C протягом 15 хвилин і залишали охолоджуватися до кімнатної температури, потім витримували при кімнатній температурі протягом ночі. Тверду речовину збирали фільтруванням, промивали H<sub>2</sub>O (2 мл) і сушили з відсмоктуванням з одержанням 0,19 г цитрату Сполуки 1 у вигляді дрібного блідо-жовтого порошку. Отримували 66,3 мас. % вільної основи по аналізу РХ. Вихід виділеного продукту склав 93 % (з поправкою).

50 Приклад 7. Синтез дигідрату гідрохлориду 6-(((1R, 2S)-2-аміноциклогексил)аміно)-7-флуор-4-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-1H-піроло[3,4-с]піридин-3(2H)-ону (дигідрат гідрохлориду Сполуки 1).

Стадія 1. Ізопропіл-2,6-дихлор-5-флуорнікотинат (30).

55 До розчину (29) (200 г, 952,43 ммоль) в ТГФ (сухому) (2000 мл) по краплях додавали оксалілхлорид (86 мл, 1000,05 ммоль) і ДМФА (0,696 г, 9,52 ммоль) при 0 °C. Суміш перемішували при 0 °C протягом 30 хвилин, а потім нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 1 години. Потім реакційну суміш концентрували in vacuo. Залишок розчиняли в ТГФ (сухому) (2000 мл) і ізопропанолі (109 мл, 1428,64 ммоль) і додавали піридин (92 мл, 1142,91 ммоль) до розчину при 0 °C. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, а потім гасили 1 н. водним розчином HCl (150 мл) при 0 °C і екстрагували

EtOAc (400 мл), водою (400 мл) і насиченим сольовим розчином (400 мл). Органічний шар відділяли, промивали насиченим сольовим розчином (600 мл x 2), сушили над  $MgSO_4$  і концентрували *in vacuo*. Залишок очищали колонковою хроматографією (NH-силікагель, елюювали 20 % EtOAc в гексані), концентрували і сушили з одержанням (30) (225 г, 894 ммоль, 94 %) у вигляді безбарвної маслянистої речовини.

Стадія 2. Ізопропіл-6-(((1R, 2S)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклогексил)-аміно)-2-хлор-5-флуорнікотинат (31).

До розчину (30) (106 г, 419,96 ммоль) в 2-пропанолі (1,5 л) додавали (18) (108 г, 503,96 ммоль) і N, N-диізопропілетиламін (0,219 л, 1259,89 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом 3,5 днів при нагріванні із зворотним холодильником. Потім реакційний розчинник видаляли *in vacuo* і розчиняли залишок в EtOAc (1000 мл). Розчин промивали 1 н. HCl, насиченим водним розчином  $NaHCO_3$  і насиченим сольовим розчином, сушили над  $Na_2SO_4$  і концентрували *in vacuo*. Отриманий залишок розчиняли в ізопропіловому етері (500 мл) і гексані (100 мл) і вносили в розчин затравку. Отриманий осад збирали фільтруванням і промивали ізопропіловим етером з одержанням (31) (99,6 г, 232 ммоль, 55,2 %).

Стадія 3. (3aR, 7aS)-трет-бутил-3-(6-хлор-3-флуор-5-(ізопропоксикарбоніл) піридин-2-іл)октагідро-1H-бензо[d]імідазол-1-карбоксилат (32).

До розчину ізопропілової сполуки (31) (129,3 г, 300,76 ммоль) в ТГФ (1,4 л) додавали параформальдегід (45,2 г, 1503,79 ммоль) і мурашину кислоту (280 мл, 7300,32 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом 3 годин при нагріванні із зворотним холодильником, а потім нейтралізували 4 н. розчином NaOH (1,8 л) при 25 °C. Органічний шар відділяли і екстрагували водний шар EtOAc (x 500 мл). Об'єднані органічні шари промивали 0,5 н. NaOH (1 л), насиченим сольовим розчином (1 л), сушили над  $Na_2SO_4$  і концентрували *in vacuo* з одержанням (32), яку використали для наступної реакції без додаткового очищення.

Стадія 4. 6-((3aS, 7aR)-3-(трет-бутоксикарбоніл)октагідро-1H-бензо[d]імідазол-1-іл)-2-хлор-5-флуорнікотинова кислота (33).

До розчину (32) (300,76 ммоль) в суміші ТГФ (600 мл), MeOH (600 мл) і води (150 мл) додавали 4 М розчин гідроксиду літію (113 мл, 451,14 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при тій же температурі протягом 1 дня. Потім суміш розбавляли EtOAc (500 мл), підкисляли 1 н. розчином HCl (400 мл) і екстрагували EtOAc. Органічний шар промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над  $Na_2SO_4$  і концентрували *in vacuo*. Неочищений продукт промивали ізопропіловим етером і збирали фільтруванням з одержанням (33) (111,9 г, 280 ммоль, 93 % з 2 стадій) у вигляді білої твердої речовини.

Стадія 5. (3aR, 7aS)-трет-бутил-3-(4-хлор-7-флуор-1-гідрокси-3-оксо-1,3-дигідрофуоро[3,4-c]піридин-6-іл)октагідро-1H-бензо[d]імідазол-1-карбоксилат (34).

До розчину н-бутиллітію (419 мл, 670,46 ммоль) в ТГФ (сухому) (1120 мл) додавали розчин діізопропіламіну (96 мл, 684,43 ммоль) в ТГФ (сухому) (110 мл) при - 40 °C в атмосфері  $N_2$ . Потім суміш перемішували при -40 °C протягом 10 хвилин. До реакційної суміші додавали розчин (33) (111,7 г, 279,36 ммоль) в ТГФ (сухому) (670 мл) при - 40 °C. Суміш перемішували при - 25 °C протягом 30 хвилин. До реакційної суміші додавали ДМФ (87 мл, 1117, 43 ммоль) при - 60 °C і перемішували суміш при -40 °C протягом 1 години. Потім реакційну суміш виливали в 1 н. розчин HCl (1680 мл) при 0 °C і екстрагували EtOAc (600 мл). Органічний шар відділяли і екстрагували водний шар EtOAc (400 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над  $MgSO_4$  і концентрували *in vacuo*. Залишок очищали колонковою хроматографією (силікагель, елюювали 50 % EtOAc в гексані) і концентрували *in vacuo*. Потім залишок кристалізували з 25 % EtOAc в гексані (480 мл) з одержанням (34) (109 г, 255 ммоль, 91 %) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

Стадія 6. (3aR, 7aS)-трет-бутил-3-(4-хлор-2-(2,4-диметоксибензил)-7-флуор-3-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-c]піридин-6-іл)октагідро-1H-бензо[d]імідазол-1-карбоксилат (35).

До розчину 2,4-диметоксибензиламіну (33,2 мл, 220,87 ммоль) в MeOH (1100 мл) і AcOH (11,11 мл) додавали (34) (90 г, 210,35 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш перемішували на водяній бані протягом 2 годин. Потім невеликими частинами додавали ціаноборгідрид натрію (26,4 г, 420,70 ммоль). Суміш перемішували ще 2 години. Потім суміш гасили водою (360 мл) і насиченим сольовим розчином (360 мл). Суміш екстрагували EtOAc (500 мл x3) і промивали об'єднані органічні шари насиченим сольовим розчином, сушили над  $Na_2SO_4$  і концентрували *in vacuo* і використовували для наступної реакції без додаткового очищення.

До розчину (3aR, 7aS)-трет-бутил-3-(4-хлор-2-(2,4-диметоксибензил)-7-флуор-3-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-c]піридин-6-іл)октагідро-1H-бензо[d]імідазол-1-карбоксилату (210,35 ммоль) в ДМФА (1,2 л) додавали гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (EDCI, 54,4 г, 283,97 ммоль) і гідрат 1-гідроксибензотриазолу (HOBt, 43,5 г, 283,97 ммоль) при

кімнатній температурі. Суміш перемішували при тій же температурі протягом ночі. Суміш гасили водою (1,2 л) і екстрагували EtOAc (1,2 л x 2). Органічний шар відділяли, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували in vacuo. Залишок промивали ізопропіловим етером з одержанням (35) (105,7 г, 188 ммоль, 90 % з 2 стадій).

5 Стадія 7. (3aR, 7aS)-трет-бутил-3-(2-(2,4-диметоксибензил)-7-флуор-4-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-3-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-c]піридин-6-іл)октагідро-1H-бензо[d]імідазол-1-карбоксилат (36).

До розчину (35) (155,9 г, 277,87 ммоль) в диметоксиетані (DME, 1500 мл) і воді (750 мл) додавали (8) (69,4 г, 333,45 ммоль), карбонат натрію (70,7 г, 666,90 ммоль) і транс-дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій (7,80 г, 11,11 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при 90 °C в атмосфері Ar протягом 4 годин. Потім реакційну суміш обробляли EtOAc (1000 мл) і водою (500 мл) і екстрагували суміш EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали 1 н. водним розчином NaOH і насиченим сольовим розчином і сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Розчин пропускали через шар NH силікагелю для видалення залишку Pd і концентрували фільтрат in vacuo з одержанням сполуки (36), яку використали для наступної реакції без додаткового очищення.

Стадія 8. трифлуорацетат 6-(((1R, 2S)-2-аміноциклогексил)аміно)-7-флуор-4-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-1H-піроло[3,4-c]піридин-3(2H)-ону (26).

20 (36) (171 г, 281,86 ммоль) розчиняли в трифлуороцтовій кислоті (860 мл, 11162,63 ммоль) і воді (9 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при нагріванні із зворотним холодильником протягом ночі. Потім видаляли реакційний розчинник in vacuo з одержанням сполуки (26), яку використали для наступної реакції без додаткового очищення.

Стадія 9. трет-бутил-((1S, 2R)-2-((7-флуор-4-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-3-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-c]піридин-6-іл)аміно)циклогексил)карбамат (16).

25 До розчину (26) (95 г, 207,24 ммоль) в ДМФА (950 мл) додавали триетиламін (43,2 мл, 310,86 ммоль) і Вос<sub>2</sub>O (52,4 мл, 227,96 ммоль) при 0 °C. Після перемішування при 0 °C протягом 10 хвилин реакційну суміш обробляли EtOAc (1 л), 1 М лимонною кислотою (210 мл) і водою (1 л). Органічний шар відділяли, промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Розчин пропускали через силікагель (500 г) і промивали силікагель EtOAc. Елюат концентрували in vacuo, а залишок промивали ізопропіловим етером. Потім залишок розчиняли в ТГФ (2100 мл) і MeOH (700 мл) і додавали 1 н. гідроксид натрію (370 мл, 370,00 ммоль) при кімнатній температурі. Після перемішування при тій же температурі протягом 30 хвилин реакційну суміш обробляли EtOAc і насиченим сольовим розчином і відділяли органічний шар. Водний шар екстрагували EtOAc (x2), а об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували in vacuo. Залишок суспендували в ацетоні (1100 мл) і воді (220 мл). Суміш перемішували при нагріванні із зворотним холодильником протягом 6 годин і фільтрували через фільтрувальний папір. Осад промивали ізопропіловим етером з одержанням (16) (64,3 г, 145 ммоль, 86 %).

40 Стадія 10. дигідрат гідрохлориду 6-(((1R, 2S)-2-аміноциклогексил)аміно)-7-флуор-4-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-1H-піроло[3,4-c]піридин-3(2H)-ону (дигідрат гідрохлориду Сполуки 1).

45 (16) (146,5 г, 329,58 ммоль) в 2-пропанолі (1450 мл) нагрівали до 70 °C, після чого додавали 2 М хлороводневу кислоту (675 мл, 1350,00 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 65 °C протягом 3 годин, а потім охолоджували на льодяній бані протягом 1 години. Отриману тверду речовину фільтрували, промивали холодним ізопропанолом і сушили в потоці повітря з одержанням дигідрату гідрохлориду Сполуки 1 (132,3 г, 317 ммоль, 96 %). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, d<sub>6</sub>-ДМСО) δ (м.ч.) 1,36-2,02 (м, 8H), 3,62-3,71 (м, 1H), 3,89 (с, 3H), 4,32-4,53 (м, 3H), 6,79 (д, J=6,4 Гц, 1H), 7,96 (ш с, 3H), 8,37 (с, 1H), 8,84 (с, 1H).

Приклад 8. Синтез 6-(((1R, 2S)-2-аміноциклогексил)аміно)-7-флуор-4-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-1H-піроло[3,4-c]піридин-3(2H)-ону (вільна основа Сполуки 1).

50 Стадія 1. У круглодонну колбу об'ємом 1 л, оснащену верхньопривідною мішалкою, завантажували цитрат Сполуки 1, MeCN (120 мл, 6 об.) і воду (46 мл). Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 5 хвилин, потім додавали NaOH (2 н., 74 мл, 4 екв.) протягом 5 хвилин з одержанням світло-помаранчевої суспензії. Суміш перемішували і нагрівали до 60 °C протягом 1 години з одержанням помаранчевого розчину. Додавали воду 55 протягом 20 хвилин при 60 °C і перемішували реакційну суміш при 60 °C протягом 20 хвилин, і охолоджували до температури навколишнього середовища протягом 2 годин. Суспензію витримували при температурі навколишнього середовища протягом 16 годин і фільтрували. Тверду речовину промивали водою (50 мл) і сушили під вакуумом протягом 16 годин з одержанням вільної основи Сполуки 1 у вигляді яскраво-рожевої твердої речовини (11,4 г, вихід 60 88 %) <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 500 МГц): δ (м.ч.) 1,32-1,41 (м, 2H), 1,55-1,74 (м, 6H), 3,11-3,15 (м, 1H),

3,31 (ш с, 4Н), 3,89 (с, 3Н), 4,06-4,12 (м, 1Н), 4,35 (с, 2Н), 6,38 (д, J=6,9 Гц, 1Н), 8,24 (с, 1Н), 8,25 (с, 1Н), 8,78 (с, 1Н).

Загальні способи - Порошкова рентгенівська дифракція (ПРД)

Діаграми порошкової рентгенівською дифракції отримували на дифрактометрі Bruker AXS C2 GADDS, використовуючи випромінювання  $\text{CuK}\alpha$  (40 кВ, 40 мА), автоматизовану XYZ платформу, лазерний відеомікроскоп для автоматичного розташування зразка і 2-мірний детектор площі HiStar. Рентгенівська оптика складалася з одного багат шарового дзеркала Göbel, сполученого з точковим коліматором розміром 0,3 мм. Кожного тижня проводили перевірку характеристик, використовуючи сертифікований стандарт корунду NIST 1976 (пласка пластина).

Розходження пучка, тобто ефективний розмір рентгенівського променя на зразку складав близько 4 мм. Використали режим безперервного  $\theta$ - $\theta$  сканування з відстанню між зразком і детектором 20 см, внаслідок чого отримували ефективний діапазон  $2\theta$   $3,2^\circ$  -  $29,7^\circ$ . Як правило, зразок опромінювали рентгенівським пучком протягом 120 секунд. Для збору даних використовували програмне забезпечення GADDS для XP/2000 4.1.36 і дані аналізували і представляли за допомогою Diffrac Plus EVA версії v13.0.0.2 або версії v15.0.0.0.

Зразки, що досліджували в умовах навколишнього середовища, отримували у формі плоских пластинок з використанням порошку в отриманому вигляді, без подрібнення. Близько 1-2 мг зразка злегка пресували на предметному склі з одержанням пласкої поверхні.

Зразки, що досліджували не в умовах навколишнього середовища, закріплювали на кремнієвій пластині за допомогою теплопровідної сполуки. Потім зразок нагрівали до відповідної температури із швидкістю  $20^\circ\text{C}/\text{хв.}$ , а потім ізотермічно витримували протягом 1 хвилини перед початком збору даних.

У альтернативному варіанті діаграми порошкової рентгенівською дифракції отримували на дифрактометрі Bruker D8, використовуючи випромінювання  $\text{CuK}\alpha$  (40 кВ, 40 мА), гоніометр  $\theta$  -  $2\theta$  і дивергенцію V4 і приймальних щілин, Ge монохроматор і детектор Lynxeye. Перевіряли характеристики приладу, використовуючи сертифікований стандарт корунду (NIST 1976). Для збору даних використовували програмне забезпечення Diffrac Plus XRD Commander версії v2.6.1 і дані аналізували і представляли за допомогою Diffrac Plus EVA версії v13.0.0.2 або версії v15.0.0.0.

Зразки досліджували в умовах навколишнього середовища у формі плоских пластинок з використанням порошку в отриманому виді. Зразок обережно упаковували в поглиблення, вирізане у відполірованій кремнієвій пластині з нульовим рівнем шуму (510). Під час аналізу зразок обертати в його площині. Деталі збору даних: кутовий діапазон: від  $2$  до  $42^\circ 2\theta$ ; розмір кроку:  $0,05^\circ 2\theta$ ; і час збирання даних:  $0,5$  с/стадія.

Диференціальна скануюча калориметрія (ДСК)

Дані ДСК отримували на приладі TA Instruments Q2000, оснащеному автоматичним пробовідбірником в 50 положеннях. Калібрування теплоємності проводили із застосуванням сапфіра, а калібрування енергії і температури проводили із застосуванням сертифікованого індію. Як правило,  $0,5$ - $3$  мг кожного зразка в алюмінієвому тиглі з точковим отвором нагрівали із швидкістю  $10^\circ\text{C}/\text{хв.}$  від  $25^\circ\text{C}$  до  $270^\circ\text{C}$ . Над зразком постійно пропускали сухий нітроген із швидкістю  $50$  мл/хв.

ДСК з модуляцією температури проводили із застосуванням базової швидкості нагрівання  $2^\circ\text{C}/\text{хв.}$  і параметрів модуляції температури  $\pm 0,318^\circ\text{C}$  (амплітуда) кожні 60 секунд (період).

В якості програмного забезпечення системи управління приладу використали Advantage для Q Series версії v2.8.0.394 і Thermal Advantage версії v5.2.6, і дані аналізували за допомогою Universal Analysis версії 4.7A або версії 4.4A.

Дані ДСК отримували на приладі Mettler DSC 823E, оснащеному автоматичним пробовідбірником в 34 положеннях. Проводили калібрування енергії і температури приладу, використовуючи сертифікований індій. Як правило,  $0,5$ - $3$  мг кожного зразка в алюмінієвому тиглі з точковим отвором нагрівали із швидкістю  $10^\circ\text{C}/\text{хв.}$  від  $25^\circ\text{C}$  до  $270^\circ\text{C}$ . Над зразком постійно пропускали нітроген із швидкістю  $50$  мл/хв.

В якості програмного забезпечення для управління приладом і аналізу даних використали STARe версії v9.20.

Термогравіметричний аналіз (ТГА)

Дані ТГА отримували на приладі Mettler TGA/SDTA 851e, оснащеному автоматичним пробовідбірником в 34 положеннях. Проводили калібрування температури приладу, використовуючи сертифікований індій. Як правило,  $5$ - $30$  мг кожного зразка завантажували в заздалегідь зважений алюмінієвий тигель і нагрівали із швидкістю  $10^\circ\text{C}/\text{хв.}$  від температури навколишнього середовища до  $300^\circ\text{C}$ . Над зразком постійно пропускали нітроген із швидкістю



50 мл/хв.

В якості програмного забезпечення для управління приладом і аналізу даних використали STARe версії v9.20.

Гравіметрична сорбція пари (ГСП)

Ізотерми сорбції отримували за допомогою аналізатора поглинання вологи DVS Intrinsic компанії SMS, керованого програмним забезпеченням DVS Intrinsic версії v1.0.0.30. Температуру зразка підтримували при 25 °C за допомогою системи управління приладу. Вологість контролювали змішуванням потоків сухого і вологого нітрогену із загальною швидкістю потоку 200 мл/хв. Відносну вологість вимірювали за допомогою зонду Rotronic (динамічний діапазон 1,0-100 % BB), що калібрувався, розташованого біля зразка. Постійно вимірювали зміну маси (релаксацію маси) зразка залежно від % BB за допомогою мікровагів (точність  $\pm 0,005$  мг).

Як правило, 5-20 мг зразка поміщали в тарований кошик, виконаний з сітки з нержавіючої сталі, в умовах навколишнього середовища. Зразки завантажували і вивантажували при 40 % BB і 25 °C (звичайні кімнатні умови). Здійснювали ізотерму сорбції вологи, як описано нижче (2 сканування з одержанням 1 повного циклу). Стандартну ізотерму проводили при 25 °C з інтервалами 10 % BB в діапазоні 0-90 % BB, Аналіз даних здійснювали в Microsoft Excel, використовуючи DVS Analysis Suite версії v6.0.

Параметри здійснення способу для експериментів на приладі DVS Intrinsic компанії SMS

Параметри	Значення
Адсорбція - сканування 1	40-90
Десорбція / адсорбція - сканування 2	90-0, 0-40
Інтервали (% BB)	10
Кількість сканувань	2
Швидкість потоку (мл/хв.)	200
Температура (°C)	25
Стабільність (°C/хв.)	0,2
Час сорбції (годин)	після закінчення 6 годин

Зразок витягали після завершення ізотерми і повторно аналізували за допомогою ПРД.

Приклад 9. Характеристика кристалічної форми цитрату Сполуки 1 ("Форма 1")

Характеристичні дані записували для цитрату Сполуки 1, отриманого так, як описано вище.

Аналіз ДСК показав одну-єдину ендотермічну подію, тоді як термограма ТГФ показала відсутність втрати маси до початку розкладання. Речовина була не гігроскопічною.

Дані ПРД з високою роздільною здатністю (Фіг. 1) продемонстрували, що речовина є кристалічною, речовина, позначена як Форма 1. Отримані термічні дані (Фіг. 2 і 3) дозволяють припустити, що вказана форма була не сольватованим зразком без істотної втрати маси, спостережуваної при нагріванні зразка в ТГА. Початок розкладання спостерігали при 226,9 °C на ТГА, що узгоджується з початком плавлення на ДСК (233,4 °C).

Аналіз ГСП (Фіг. 4) показав, що речовина не була гігроскопічною при дії вологи (різні рівні BB). Спостерігали ледве помітну зміну маси менше 0,3 % в діапазоні BB 0-90 %, що вказує на наявність поверхневої вологи на речовині. Зміну форми не спостерігали після аналізу ГСП, а також після зберігання при 40 °C/75 % BB і 25 °C/97 % BB протягом 1 тижня.

Зразок Форми 1 досліджували рентгенівською дифракцією монокристала. Аналіз показав, що Форма 1 є моноклінною кристалічною системою просторової групи  $P2_1$  з об'ємом  $1175(5) \text{ \AA}^3$  і наступними розмірами елементарної комірки:

$a=9,35(3) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$
$b=6,697(17) \text{ \AA}$	$\beta = 92,90(2)^\circ$
$c=18,79(5) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$

Приклад 10. Аморфний цитрат Сполуки 1 ("Форма 2")

Форму 1 розчиняли у воді (50 мл) при кімнатній температурі і фільтрували розчин для видалення можливих кристалів-затравок. Систему заморожували над сухим льодом/ацетоном і залишали для сушки заморожуванням. Отриману тверду речовину досліджували за допомогою ПРД, і було виявлене, що вона по суті не є дифракційною (відсутність брегівських піків, Фіг. 5).

Вказана партія аморфного цитрату Сполуки 1 містила близько 3,3 % води, що спостерігали по втраті маси на ТГА (Фіг. 7). Крива ДСК демонструє наявність води нижче 100 °C з подальшим

складним термічним профілем (Фіг. 6). Матеріал, ймовірно, розкладається вище 140 °С (спостерігали на кривих ТГА і ДСК). Аналіз ГСП показав, що матеріал адсорбує вологу у великій кількості в діапазоні ВВ 40-80 % (9 % мас./мас.) і піддається кристалізації при ВВ вище 80 % (Фіг. 8). Вказана повторна кристалізація супроводжується втратою маси 7 % при ВВ між 80 % і 90 %. Аморфний матеріал після дії води аналізували за допомогою ПРД і виявили перетворення на Форму 1.

Приклад 11. Характеристика кристалічної форми гідрохлориду Сполуки 1 ("Форма 3")

Характеристичні дані записували для дигідрату гідрохлориду Сполуки 1, отриманого так, як описано вище. Дані ПРД з високою роздільною здатністю (Фіг. 9) продемонстрували, що речовина є кристалічною, речовина, позначена як Форма 3. Отримані термічні дані (Фіг. 10 і 11) дозволяють припустити, що вказана форма була дигідратом, оскільки спостерігали втрату маси 8,4 % в діапазоні 50-120 °С за даними ТГА, що еквівалентно 2 моль води. Дані ДСК містили широку ендотерму з початком при 98,3 °С, що узгоджується із втратою маси, що спостерігається. Аналіз Карла Фішера підтвердив, що зразок фактично був дигідратом, що містить 8,4 % води. Іонна хроматографія показала, що матеріал є моногідрохлоридною сіллю (0,91 екв.).

Аналіз ГСП (Фіг. 12) показав, що речовина була схильна до дегідратації при ВВ менше 20 %. При ВВ 0-20 % спостерігали зміну маси близько ~6,5 %, що вказує на можливість видалення води з кристалічної решітки. Кількість води, видаленої при зниженні ВВ зразка до 0 %, не дорівнювала повному еквіваленту дигідрату. Це може бути обумовлено тим фактом, що система не досягла рівноваги через 360 хвилин. Якщо витримувати речовину на вказаній кінцевій стадії протягом тривалішого часу висушування, то ймовірно, що речовина втратить повну кількість води. Під час першого сканування сорбції кристалічну речовину піддавали поглинанню води, при цьому повернення початкової маси спостерігали після досягнення ВВ 90 %. Вказане явище було зворотним, незважаючи на відмінності на кривій ізотерми, спостережувані в першому скануванні сорбції. Зміну форми не спостерігали після аналізу ГСП, а також після зберігання при 40 °С/75 % ВВ і 25 °С/97 % ВВ протягом 1 тижня.

Зразок Форми 3 досліджували рентгенівською дифракцією монокрystalа. Результати представлені в Таблиці 14. Аналіз показав, що Форма 3 є кристалом просторової групи P2(1) 2(1) 2(1) з об'ємом 1916,81(17) Å<sup>3</sup> і наступними розмірами елементарної комірки:

a=7,1149(4)Å	α = 90°
b=15,6028(8)Å	β = 90°
c=17,2666(8)Å	γ = 90°

Визначення структури проводили прямим методом найменших квадратів в повноматричному наближенні по  $F^2$  із заданням маси  $w^{-1} = \sigma^2(F_o^2) + (0,0319P)^2 + (0,9419P)$ , де  $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$ , анізотропні параметри переміщення, емпіричною поправкою на поглинання з використанням сферичних гармонік, реалізованих в алгоритмі масштабування SCALE3 ABSPACK, абсолютного структурного параметра = -0,027(19). Кінцевий  $wR^2 = \{\sum[w(F_o^2 - F_c^2)^2] / \sum[w(F_o^2)^2]\}^{1/2} = 0,096$  для всіх даних, стандартний  $R_1 = 0,0428$  на значеннях  $F$  для 3278 відображень з  $F_o > 4\sigma(F_o)$ ,  $S = 1,053$  для всіх даних і 290 параметрів. Кінцевий  $\Delta/\sigma$  (максимальний) 0,000,  $\Delta/\sigma$  (середній) 0,000. Кінцеве відображення різниці між +0,231 і -0,214 е Å<sup>-3</sup>.

Приклад 12. Дослідження поліморфізму Форми 3

25 мг Форми 3 поміщали в пробірки для ВЕРХ, використовуючи 20 мл розчинника. Вказані значення отримані в результаті оцінки розчинності. Усі суспензії обробляли ультразвуком протягом 5 секунд. Суспензії перемішували при 500 о./хв. при 5 °С протягом шести днів. Тверді речовини, отримані в результаті експерименту, аналізували за допомогою ПРД, а потім сушили у вакуумній печі при 40 °С протягом ночі. Експериментальні результати випробування представлені в Таблиці 14.

Таблиця 16

Розчинник	ПРД
Диметоксиетан	Форма 3
ДМФА	Форма 4
Толуол	Форма 3

Розчинник	ПРД
Бутиронітрил	Форма 3
ДІРЕ	Форма 3
Бутилацетат	Форма 3

Таблиця 16

Розчинник	ПРД
Кумол	Форма 3
ДХМ	Форма 3
1,4-Діоксан	Форма 3
Етилацетат	Форма 3
Ізопропілацетат	Форма 3
ТГФ	Форма 3
ТБМЕ/ДХМ 1:1	Форма 3
Ацетон	Форма 3
МЕК	Форма 3+?
Нітрометан	Форма 3
ДМСО	н/д
NMP	н/д
Етанол	Аморфний
Метанол	Форма 3
MIBK	Форма 3
Анізол	Форма 3

Розчинник	ПРД
Вода	Форма 3
IPA	Форма 3
n-Гептан	Форма 3
Метилацетат	Форма 3
Диметоксиетан / 5 % води	Форма 3
ДМФА / 5 % води	Форма 4
1,4-Діоксан / 5 % води	Форма 3
Ацетон / 5 % води	Форма 3
Етанол / 5 % води	Форма 4
Метанол / 5 % води	Форма 3
IPA / 5 % води	Форма 3
Ацетонітрил / 5 % води	Форма 3
Ацетонітрил	Форма 5

- 25 мг Форми 3 поміщали в кожну пробірку, використовуючи відповідний об'єм розчинника. Вказані значення отримані в результаті оцінки розчинності. Усі суспензії обробляли ультразвуком протягом 5 секунд. Суспензії перемішували при 500 об./хв., циклічно змінюючи температуру від 25 °С до 50 °С (по 4 години при кожній температурі) протягом шести днів. Отримані розчини залишали випаровуватися при кімнатній температурі. Тверді речовини, отримані в результаті експерименту, аналізували за допомогою ПРД, а потім сушили у вакуумній печі при 40 °С протягом ночі. Експериментальні результати випробування представлені в Таблиці 15.

Таблиця 17

Розчинник	ПРД
Диметоксиетан	Форма 3
ДМФА	Форма 4
Толуол	РЗ
Кумол	Форма 3
ДХМ	Форма 7+?
1,4-Діоксан	Аморфний
Етилацетат	Форма 7
Ізопропілацетат	Форма 3
ТГФ	Форма 3
ТБМЕ	Форма 3
Ацетон	Форма 4
МЕК	Форма 7
Нітрометан	Форма 7
ДМСО	н/д
NMP	н/дд
Етанол	Аморфний

Розчинник	ПРД
Анізол	Форма 3
Бутиронітрил	Форма 4
ДІРЕ	РЗ
Бутилацетат	Форма 3
Вода	н/д
IPA	Форма 4
n-Гептан	Форма 4
Метилацетат	Форма 3
Диметоксиетан / 5 % води	Форма 3
ДМФА / 5 % води	Форма 4
1,4-Діоксан / 5 % води	Форма 3
ТГФ / 5 % води	Форма 3
Ацетон / 5 % води	Форма 3
Етанол / 5 % води	Форма 4
Метанол / 5 % води	Форма 4
IPA / 5 % води	Форма 3

Метанол	Форма 3
MIBK	Форма 3

Ацетонітрил / 5 % води	Форма 3
Ацетонітрил	Форма 3

Приклад 13. Характеристика кристалічної форми гідрохлориду Сполуки 1 ("Форма 4")

Форму 4 отримували, використовуючи 300 мг Форми 3, до якої додавали 20 об. ДМФА. Експериментальну суміш піддавали дозріванню, циклічно змінюючи температуру від 25 °C до 50 °C (цикли по 4 години при кожній температурі протягом 48 годин). Отриману речовину фільтрували і сушили з відсмоктуванням перед визначенням її характеристик.

Аналіз ПРД показав, що Форма 4 може бути відтворена дозріванням суспензії Форми 3 в ДМФА (Фіг. 13). Форму 4 аналізували термічним аналізом (Фіг. 14 і 15). Дані ТГА показали відсутність істотної втрати маси, вказуючи на те, що речовина є безводною. Речовина не змінювала свою форму при зберіганні при 25 °C /97 % ВВ, 40 °C /75 % ВВ, 40 °C /97 % ВВ протягом 10 днів, вказуючи на її стабільність до дії вологи. Профіль розчинності був аналогічний профілю розчинності Форми 3. Форма 4 не є гігроскопічною, що підтверджується даними ГСП (Фіг. 16).

Приклад 14. Характеристика кристалічної форми гідрохлориду Сполуки 1 ("Форма 5")

Форму 5 отримували із застосуванням способу сухого нагрівання. Форму 3 нагрівали до 250 °C і витримували зразок при вказаній температурі протягом 900 хвилин в атмосфері N<sub>2</sub> або Форму 3 нагрівали до 290 °C і витримували при вказаній температурі протягом 10 хвилин в атмосфері N<sub>2</sub>. Виділену тверду речовину аналізували за допомогою ПРД (Фіг. 17).

Було виявлено, що Форма 5 є не сольватованою формою HCl солі. Речовина була безводною, що підтверджено плоскою діаграмою ТГА (Фіг. 19). Речовина мала такий же профіль розчинності, як Форма 4 (11 мг/мл). Речовина не змінювала свою форму під час аналізу ГСП або при зберіганні при 40 °C /97 % ВВ (10 днів), вказуючи на її стабільність до дії вологи (Фіг. 20).

Приклад 15. Характеристика аморфного гідрохлориду Сполуки 1 ("Форма 6")

Форму 3 (41 мг) розчиняли у воді (100 об., 4,1 мл) при кімнатній температурі і фільтрували розчин для видалення можливих кристалів-затравок. Систему заморожували над сухим льодом і ацетоном і залишали для сушки заморожуванням. Отриману тверду речовину досліджували за допомогою ПРД, і було виявлене, що вона не є дифракційною (відсутність брегівських піків).

Аналіз ПРД речовини, отриманої ліофілізацією, показав, що вона є по суті аморфною (Фіг. 21). Широкий пік при близько 8° 2θ не є дифракційним піком, оскільки не спостерігали брегівських піків із застосуванням ПРД з високою роздільною здатністю. Матеріал містив близько 10 % води (за результатами аналізу Карла Фішера), оскільки його не сушили у вакуумній печі. Наявність води підтверджували за допомогою ТГА (Фіг. 23). Температура склування складала більше 200 °C з можливою перекристалізацією, що спостерігалась при 230 °C (Фіг. 22). Аналіз ГСП показав, що матеріал адсорбує вологу і піддається кристалізації при ВВ вище 70 % (Фіг. 24). Аморфний матеріал, схильний до високої вологості, імовірно піддається фазовому переходу, ймовірно з утворенням Форми 9.

Приклад 16. Характеристика кристалічного гідрохлориду Сполуки 1 ("Форма 7")

Безводна Форма 7 була нестабільною до дії вологи і перетворювалася назад в гідратовану форму (Форму 9). Характеристики Форми 7 описували за допомогою ПРД (Фіг. 25). На Формі 7 проводили також термічний аналіз (Фіг. 26 і 27). Дані аналізу ГСП представлені на Фіг. 28.

Приклад 17. Характеристика кристалічного гідрохлориду Сполуки 1 ("Форма 8")

Виявили іншу гідратовану форму (Форма 8). При нагріванні Форми 3 до високої температури (200 °C) отримували гідратовану форму (Форму 8) і одну безводну форму (Форму 5) при 250 °C.

Характеристики Форми 8 описували за допомогою ПРД (Фіг. 29). На Формі 7 проводили також термічний аналіз (Фіг. 30 і 31). Дані аналізу ГСП представлені на Фіг. 32.

Приклад 18. Характеристика кристалічного гідрохлориду Сполуки 1 ("Форма 9")

Аморфний матеріал, якщо витримується в умовах високої вологості, імовірно піддається фазовому переходу, ймовірно з утворенням Форми 9. Безводна Форма 7 була нестабільною до дії вологи і перетворювалася назад в гідратовану форму (Форму 9). Характеристики Форми 9 описували за допомогою ПРД (Фіг. 33). На Формі 7 проводили також термічний аналіз (Фіг. 34 і 35).

Приклад 19. Характеристика кристалічного гідрохлориду Сполуки 1 ("Форма 10")

Форму 3 нагрівали в сухих умовах до 70 °C з одержанням Форми 10. Характеристики Форми 10 описували за допомогою ПРД (Фіг. 36). На Формі 10 проводили також термічний аналіз (Фіг.

37 і 38).

Приклад 20. Характеристика кристалічного гідрохлориду Сполуки 1 ("Форма 11")

Форму 3 нагрівали в сухих умовах до 80 °C з одержанням Форми 11. Характеристики Форми 11 описували за допомогою ПРД (Фіг. 39). На Формі 11 проводили також термічний аналіз (Фіг. 40 і 41).

Приклад 21. Характеристика кристалічної вільної основи Сполуки 1

Вільну основу Сполуки 1 отримували так, як описано вище, і описували характеристики із застосуванням численних технологій для вивчення твердої форми і хімічних властивостей. Було виявлено, що вільна основа Сполуки 1 є сумішшю метанольного сольвату і безводної форми. Термічний аналіз показав, що метанольний сольват десольватується при близько 120 °C, а безводна форма перетворюється на нову безводну форму, Форму 10, при близько 203 °C. В умовах експерименту ГСП і при 40 °C - 75 % ВВ метанольний сольват десольватується, проте безводна форма є стабільною.

Приклад 22. Характеристика кристалічної вільної основи Сполуки 1 ("Форма 12")

Аморфну вільну основу Сполуки 1 отримували, використовуючи близько 500 мг вільної основи Сполуки 1, отриманої так, як описано вище, в якості початкового матеріалу. 24 мл розчину сушили заморожуванням в круглодонній колбі.

Близько 70 мг аморфного матеріалу суспендували в 20 об'ємах трет-бутил-метилового етеру в умовах навколишнього середовища протягом 2 днів, а потім фільтрували і сушили на повітрі на предметному склі до проведення аналізу. Аналіз ПРД підтвердив утворення Форми 12 (Фіг. 42). Було виявлено, що Форма 12 є безводною формою з температурою плавлення 226,5 °C (Фіг. 43). Не спостерігали яких-небудь проблем стабільності при 40 °C/75 %ВВ; проте при 25 °C/97 % ВВ речовина була нестабільною. Аналіз ГСП дозволяє припустити можливе перетворення Форми 12 в гідратовану форму (Фіг. 45). Встановлено, що розчинність вказаної форми у воді складає 0,58 мг/мл (pH 9,41).

Приклад 23. Характеристика кристалічної вільної основи Сполуки 1 ("Форма 13")

Близько 35 мг аморфного матеріалу суспендували в 10 об'ємах 2-метил-ТГФ у присутності невеликої кількості затравки Форми 13 протягом ночі. Суспензію залишали дозрівати в тих же умовах протягом ще одного дня, і аналіз ПРД відфільтрованого і висушеного зразка підтвердив утворення Форми 13 (Фіг. 46). Було встановлено, що Форма 13 є безводною формою. Форма 13 перетворювалася на Форму 12 при більш високих температурах (між 140 і 210 °C). Форма 13 не є гігроскопічною, і в експериментах ГСП не спостерігали її перетворення на гідрати (Фіг. 49). Було виявлено, що форма стабільна при 40 °C/ 75 % ВВ і 25 °C/ 97 % ВВ. Встановлено, що розчинність вказаної форми у воді складає 0,19 мг/мл (pH 9,05).

Приклад 24. Характеристика кристалічної вільної основи Сполуки 1 ("Форма 14")

Близько 50 мг вільної основи Сполуки 1 суспендували в 10 об'ємах ацетонітрилу з 20 % води при 50 °C протягом ночі. Зразок фільтрували і сушили на повітрі, а потім проводили аналіз ПРД, і підтвердили наявність Форми 14, яка є напівгідратом (Фіг. 50). Було виявлено, що Форма 14 піддається дегідратації при близько 55 °C і перетворенню на Форму 12 (Фіг. 51). Форма стабільна при 40 °C/ 75 % ВВ і 25 °C/ 97 % ВВ. При зміні ВВ від 0 до 90 % Форма 14 обмінювала 0,25 екв. води; проте не виявлено змін діаграми ПРД зразка, виділеного після закінчення аналізу ГСП (Фіг. 53).

Приклад 25. Характеристика кристалічної вільної основи Сполуки 1 ("Форма 15")

Близько 60 мг вільної основи Сполуки 1 розчиняли в 100 об'ємах диметоксietану при 50 °C. Отриманий каламутний розчин фільтрували та випарювали насухо при кімнатній температурі. Аналіз ПРД зразка підтвердив утворення Форми 15, яка була моногідратом (Фіг. 54). Було виявлено, що Форма 15 піддається десольватації при 110 °C і перетворенню на Форму 12 при подальшому нагріванні (Фіг. 55). Форма стабільна при 40 °C/ 75 % ВВ і 25 °C/ 97 % ВВ. При зміні ВВ від 0 до 90 % форма обмінювала 0,4 екв. води; проте не виявлено змін діаграми ПРД зразка, виділеного після закінчення аналізу ГСП (Фіг. 57). Встановлено, що розчинність вказаної форми у воді складає 0,71 мг/мл (pH 9,41).

Приклад 26. Характеристика кристалічної вільної основи Сполуки 1 ("Форма 16")

Близько 60 мг вільної основи Сполуки 1 суспендували у воді при кімнатній температурі протягом 4 годин, потім при 50 °C протягом наступних 4 годин, і повторювали вказаний цикл нагрівання/охолодження протягом двох днів. Зразок фільтрували і сушили на повітрі, а потім проводили аналіз ПРД (Фіг. 58). Аналіз підтвердив Форму 16, яка була тригідратом. Було виявлено, що Форма 16 піддається десольватації при близько 37 °C (Фіг. 59). Форма була стабільною при 25 °C і ВВ 30 % і вище, і піддавалася десольватації при ВВ нижче 30 %. Не спостерігали змін діаграми ПРД при 40 °C/ 75 % ВВ і 25 °C/ 97 % ВВ. Встановлено, що розчинність вказаної форми у воді складає 0,13 мг/мл (pH 9,27).

# Приклад 27. Характеристика кристалічної вільної основи Сполуки 1 ("Форма 17")

Близько 50 мг аморфного матеріалу суспендували в 10 об'ємах ТГФ з 5 % води в умовах навколишнього середовища протягом 2 днів, а потім фільтрували і сушили на повітрі на предметному склі, потім проводили аналіз ПРД, який показав присутність суміші Форми 15 і Форми 17. Близько 20 мг отриманої суміші суспендували в 10 об'ємах ТГФ з 5 % води при 25 °С протягом 3 днів, фільтрували і сушили на повітрі, а потім проводили аналіз ПРД (Фіг. 62). Підтверджували, що зразок є Формою 17, яка є моногідратом. Було виявлено, що Форма 17 піддається десольватації при близько 50 °С з подальшою серією перетворень (Фіг. 63). Форма стабільна при 40 °С/ 75 % ВВ і 25 °С/ 97 % ВВ. При зміні ВВ від 0 до 90 % форма обмінювала 0,3 екв. води; проте не виявлено змін діаграми ПРД зразка, виділеного після закінчення аналізу ГСП (Фіг. 65). Встановлено, що розчинність вказаної форми у воді складає 0,18 мг/мл (рН 9,33).

## Приклад 28. Введення цитрату Сполуки 1 (Форма 1)

Пацієнтам віком ≥18 років з поширеними солідними пухлинами/лімфомою, хвороба яких не піддавалася лікуванню стандартними засобами, перорально вводили цитрат Сполуки 1 (Форму 1) щодня (QD, 60-120 мг) циклами по 28 днів. Для визначення максимально переносимої дози продовжували збільшувати дозу за допомогою модифікованого дизайну титрування на підставі дозолімітуючої токсичності або будь-яких несприятливих явищ (НЯ) ≥2 міри, обумовлених прийомом ліків, протягом 1 циклу. Зразки крові для фармакокінетичних аналізів плазми відбирали до введення дози і після введення дози на 1 і 15 день 1 циклу. Проводили оцінку відповіді відповідно до Критерію оцінки об'єктивної відповіді при солідних пухлинах - для солідних пухлин, і відповідно до Критерію міжнародної робочої групи - для лімфоми в інтервалі з 22 дня по 29 день (до введення дози) 2, 4 і 6 циклу, а також кожні 3 цикли в подальшому періоді.

На момент припинення збору даних в дослідженні брали участь 15 пацієнтів (11 пацієнтів з дозою 60 мг, 7 солідних пухлин [4 дифузні великі В-клітинні лімфоми, DLBCL] і 4 пацієнти з дозою 120 мг, усі солідні пухлини); пацієнти, що приймали дозу 60 мг, проходили, в середньому, 2 цикли, а усі пацієнти, що приймали 120 мг, проходили 1 цикл. Дозолімітуюча токсичність в 1 циклі виникла у 1 пацієнта з дозою 60 мг (безсимптомне підвищення аспартатамінотрансферази 3 ступеня) і у 2 пацієнтів з дозою 120 мг (безсимптомне підвищення ліпази 3 і 4 ступеня). НЯ ≥3 ступеня, обумовлені введенням ліків, виникали у 2 (18 %) пацієнтів з дозою 60 мг і 3 пацієнтів (75 %) з дозою 120 мг. Тільки анемію (1 при 60 мг, 2 при 120 мг) і підвищену ліпазу (0 і 2 пацієнти) спостерігали, в цілому, у >1 пацієнта; 3 пацієнти припинили дослідження внаслідок несприятливих явищ (1 при 60 мг, 2 при 120 мг) і 4 пацієнти померли під час дослідження (3 і 1 пацієнт; смерті не пов'язані з досліджуванним препаратом). Фармакокінетичні дані плазми оцінювали у 11 пацієнтів з дозою 60 і 120 мг. Фармакокінетика цитрату Сполуки 1 (Форма 1) характеризувалася швидкою абсорбцією (середнє T<sub>max</sub> 2 години), помірною варіабельністю при рівноважній дії (коефіцієнт варіації 47 % для AUC<sub>0-24</sub> на 15 день), середнє відношення між максимальною і мінімальною концентраціями в рівноважному стані 2,7, і середнє накопичення в 2,7 рази після повторного введення дози протягом 15 днів один раз в добу. З 5 пацієнтів, придатних для оцінки відповіді (4 з DLBCL) на момент припинення дослідження, 2 пацієнти з DLBCL, що приймали дозу 60 мг, продемонстрували ознаки відповіді після 2 циклів, 1 - часткову ремісію і 1 пацієнт - зменшення пухлини на 25 %. Після припинення збору даних 1 пацієнт з DLBCL, що приймав дозу 80 мг, досяг часткової ремісії після 1 циклу.

Очевидно, що введення цитрату Сполуки 1(Форми 1) в дозі 60 мг один раз на добу має прийнятний рівень безпеки і прийнятний фармакокінетичний профіль. Фармакокінетичні результати обґрунтовують пероральне і тривале введення цитрату Сполуки 1 (Форма 1) один раз на добу.

## Приклад 29 Рецепттури таблеток

Отримували наступні пероральні лікарські форми, використовуючи спосіб вологого гранулювання:

	Таблетка 20 мг (мг)	Таблетка 60 мг (мг)	Таблетка 100 мг (мг)
Сполука 1 (Форма 1)	20 (31,16)	60 (93,48)	100 (155,8)
D-Маніт	44,34	133,02	221,7
Мікрокристалічна целюлоза (Ceolus PH101)	5	15	25
Гідроксипропілцелюлоза (HPC-L)	3	9	15
Натрію крахмалгліколят (Primojel)	5	15	25

	Таблетка 20 мг (мг)	Таблетка 60 мг (мг)	Таблетка 100 мг (мг)
Мікрокристалічна целюлоза (Ceolus KG802)	10	30	50
Стеарат магнію	1,5	4,5	7,5
Маса серцевини таблетки	100	300	500
Опадру червоний	2	6	9
Опадру жовтий	2	6	9
Маса таблетки з оболонкою	104	312	518

#### Патентна і наукова

Джерела інформації, згадана в цьому документі, визначає рівень знань, доступний фахівцям в цій області техніки. Якщо не вказане інше, всі технічні і наукові терміни, використовувані в цьому документі, мають таке ж значення, як загальнодоступне фахівцям в цій області техніки, до якої відноситься даний винахід. Видані патенти, заявки і посилання, що цитуються в цьому документі, включені в цей документ за допомогою посилання в такому ж об'ємі, начебто кожен з них був спеціально і окремо включений за допомогою посилання. У разі виникнення протиріч слід керуватися даним описом, включаючи визначення.

Попри те, що описані декілька варіантів реалізації даного винаходу, очевидно, що запропоновані базові приклади можуть бути змінені, забезпечуючи інші варіанти реалізації винаходу, в яких використовують сполуки, способи і т.д. даного винаходу. Таким чином, слід розуміти, що в запропонованому описі об'єм даного винаходу представлений лише як приклад, і він не обмежується конкретними варіантами реалізації винаходу.

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Кристалічна форма цитрату 6-((1R,2S)-2-аміноциклогексиламіно)-7-флуор-4-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-1H-піроло[3,4-c]піридин-3(2H)-ону, яка характеризується діаграмою порошкової рентгенівської дифракції (ПРД), одержаною із використанням випромінювання  $\text{CuK}\alpha$ , що містить піки при кутах  $2\theta$  9,4, 16,6, 17,4, 18,9, 19,2 і  $20,7^\circ \pm 0,2$  градуса.

2. Кристалічна форма за п. 1, що характеризується діаграмою ПРД, одержаною із використанням випромінювання  $\text{CuK}\alpha$ , що містить піки при кутах  $2\theta$  4,7, 9,4, 16,6, 17,4, 18,9, 19,2, 20,7 і  $23,0^\circ \pm 0,2$  градуса.

3. Кристалічна форма за п. 1, що характеризується діаграмою ПРД, одержаною із використанням випромінювання  $\text{CuK}\alpha$ , що містить піки при кутах  $2\theta$  4,7, 9,4, 13,0, 13,8, 14,1, 16,6, 17,4, 18,4, 18,9, 19,2, 20,7, 23,0, 23,3, 23,6 і  $25,0^\circ \pm 0,2$  градуса.

4. Кристалічна форма за будь-яким з пп. 1-3, яка **відрізняється** тим, що кристалічна форма не є гігроскопічною.

5. Фармацевтична композиція для лікування раку, що містить кристалічну форму за будь-яким з пп. 1-3 і один або більше фармацевтично прийнятних носіїв.

6. Фармацевтична композиція за п. 5, що придатна для перорального введення.

7. Фармацевтична композиція за п. 6, що є лікарською формою, вибраною з капсули і таблетки.

8. Фармацевтична композиція за п. 7, яка **відрізняється** тим, що лікарська форма є таблеткою.

9. Спосіб лікування раку, що включає введення пацієнтові, що страждає на рак, кристалічної форми за будь-яким з пп. 1-4.

10. Спосіб лікування раку, що включає введення суб'єктові, що страждає на рак, фармацевтичної композиції за будь-яким з пп. 5-8.

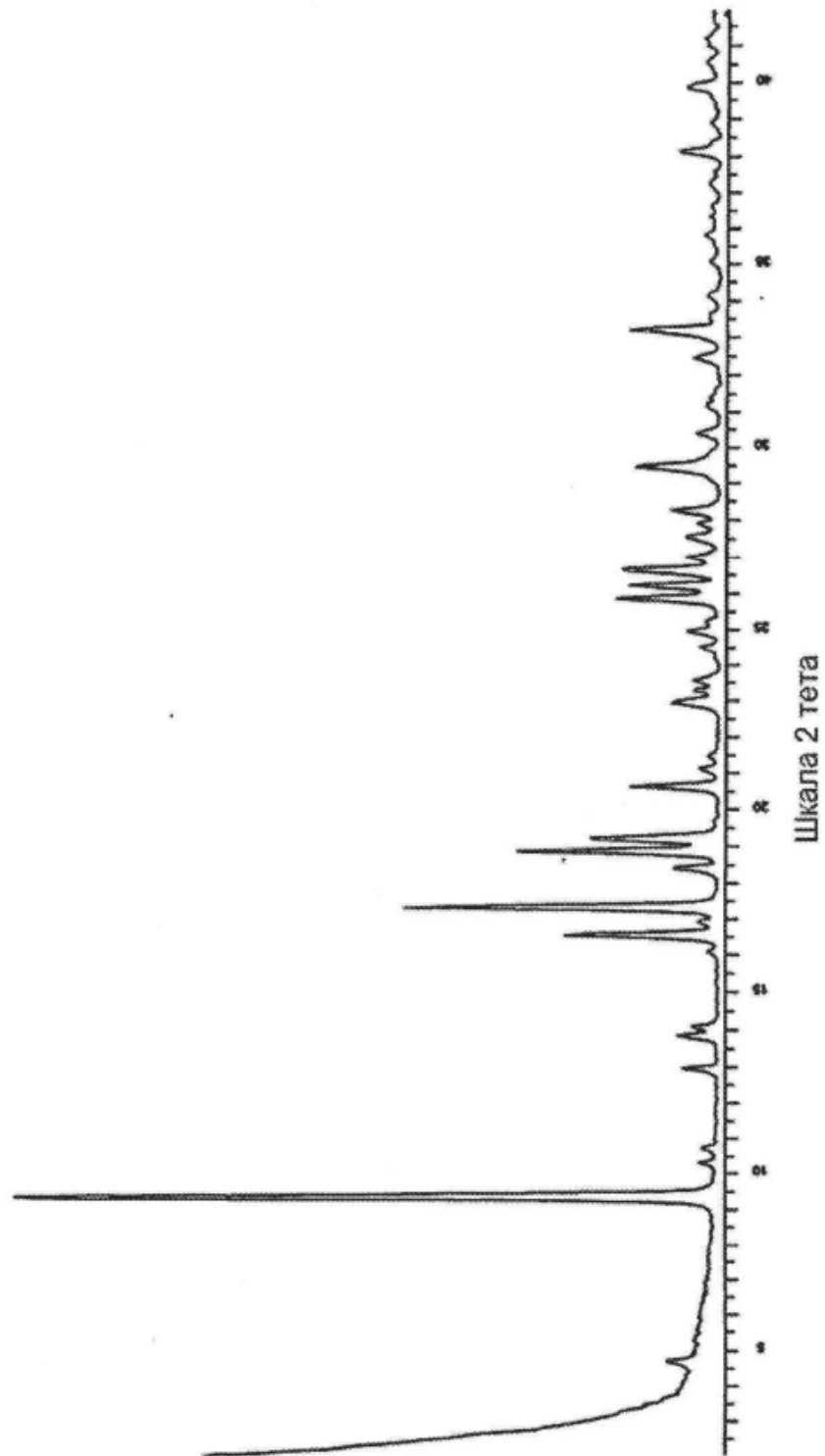
11. Спосіб за п. 9 або 10, який **відрізняється** тим, що рак є лейкозом або лімфомою.

12. Спосіб за п. 9 або 10, який **відрізняється** тим, що рак вибраний з індолентної неходжкінської лімфоми (iNHL), периферичної Т-клітинної лімфоми (PTCL), дифузної В-великоклітинної лімфоми (DLBCL), фолікулярної лімфоми (FL), мантийноклітинної лімфоми (MCL), хронічного лімфоцитарного лейкозу (CLL), гострого мієлоїдного лейкозу (AML), мієлодиспластичного синдрому (MDS), карциноми носоглотки, карциноми шлунка, раку молочної залози, раку яєчників, раку легенів і лімфопроліферативного розладу після трансплантації (PT-LPD).

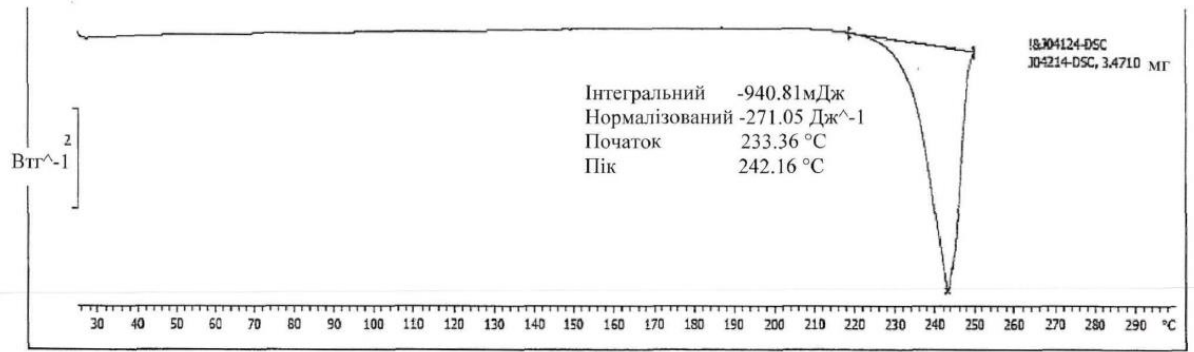
13. Спосіб за п. 9 або 10, який **відрізняється** тим, що рак вибраний з індолентної неходжкінської лімфоми (iNHL), мантийноклітинної лімфоми, лімфопроліферативного розладу після трансплантації (PT-LPD), дифузної В-великоклітинної лімфоми (DLBCL), хронічного лімфоцитарного лейкозу (CLL) і гострого мієлоїдного лейкозу (AML).

14. Спосіб за п. 9 або 10, який **відрізняється** тим, що рак вибраний з дифузної В-великоклітинної лімфоми (DLBCL) і гострого мієлоїдного лейкозу (AML).

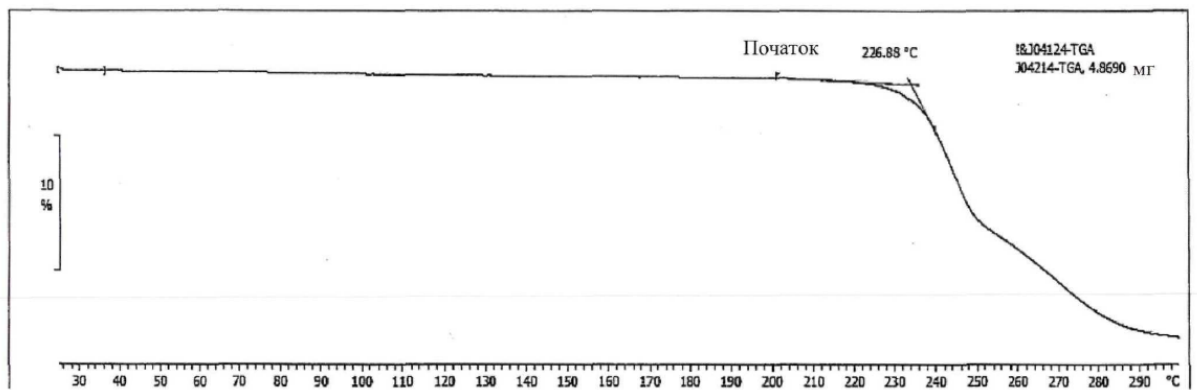
Фіг. 1



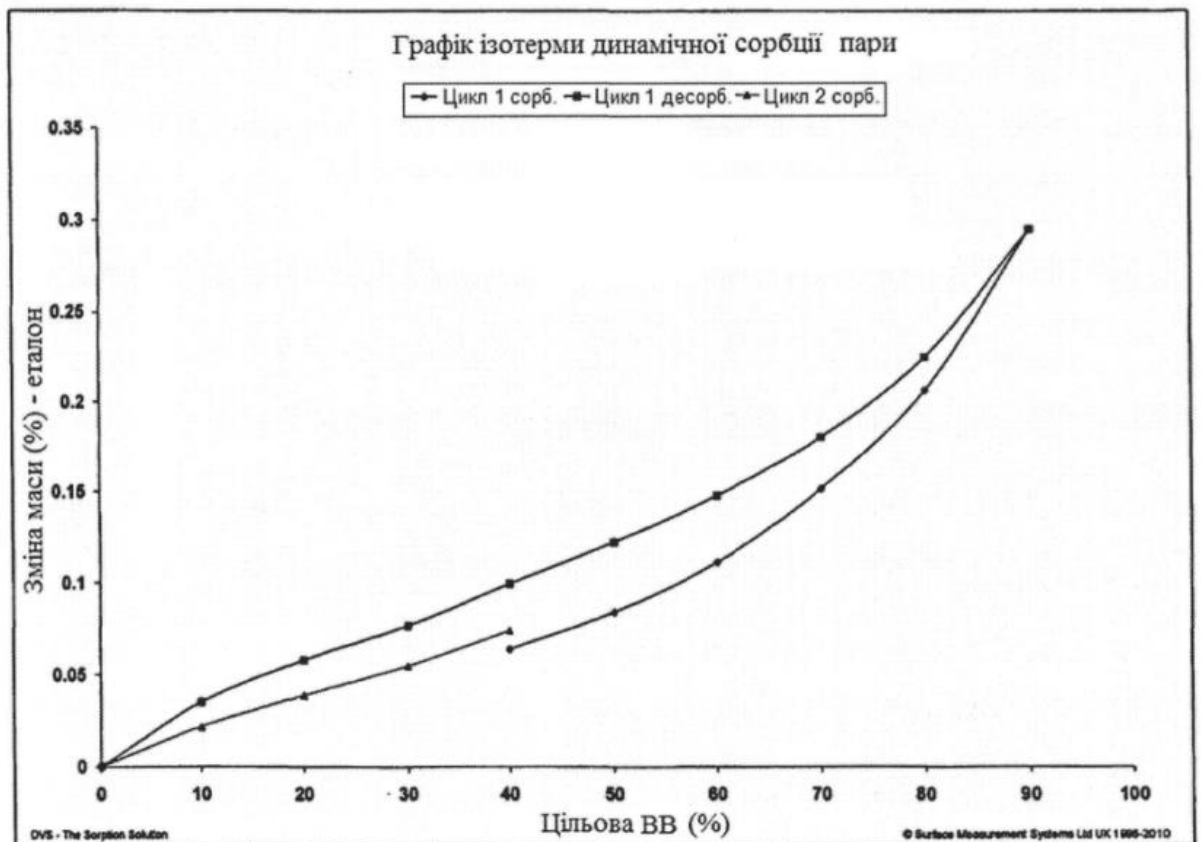




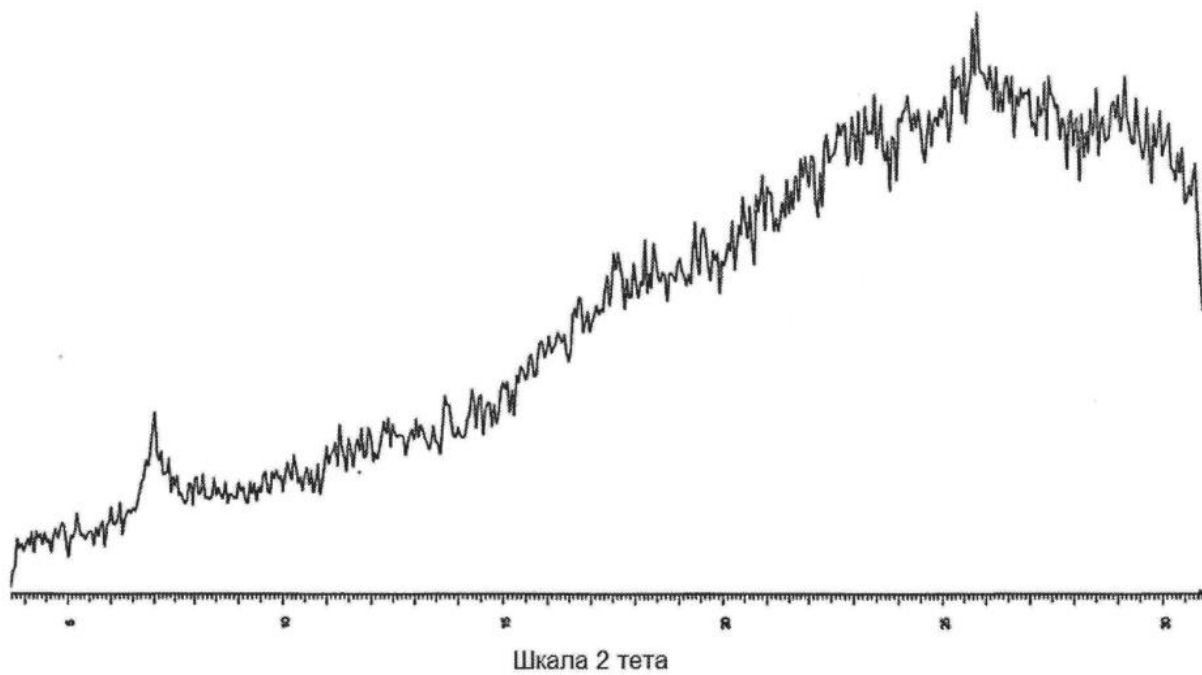
Фіг. 2



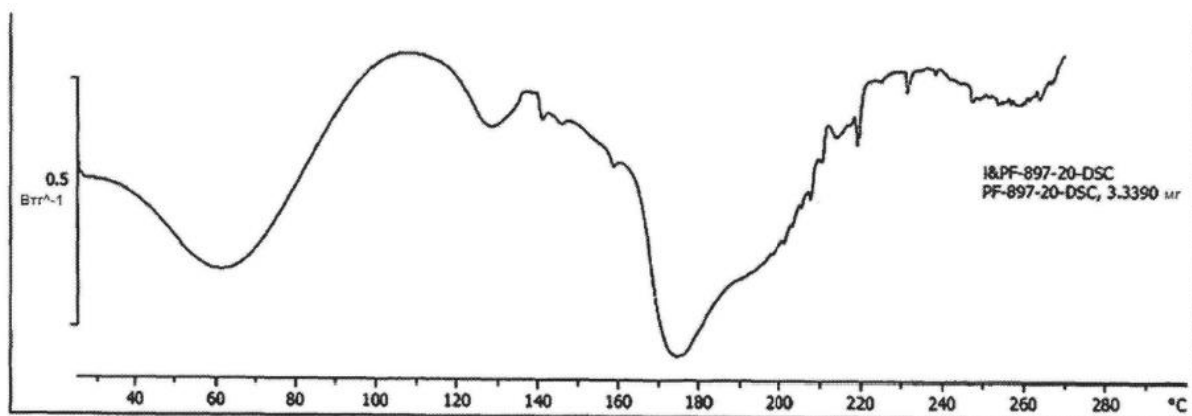
Фіг. 3



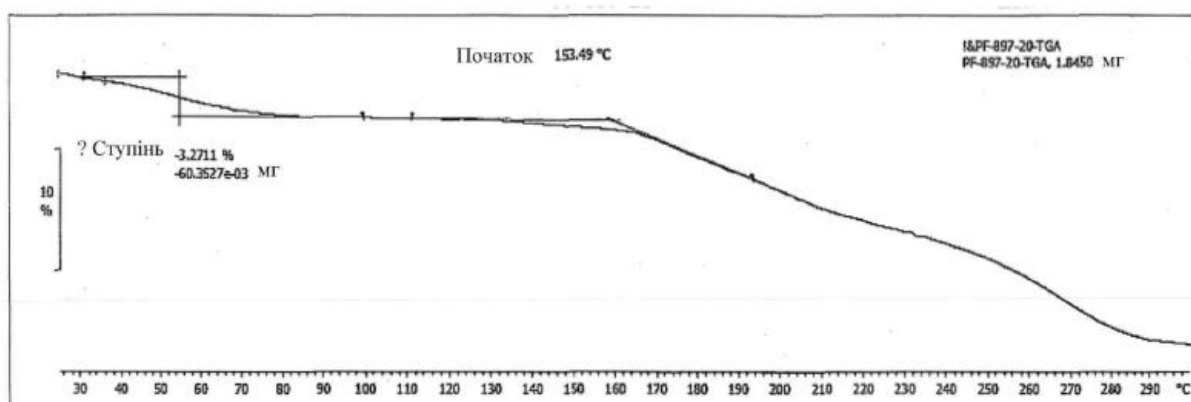
Фіг. 4



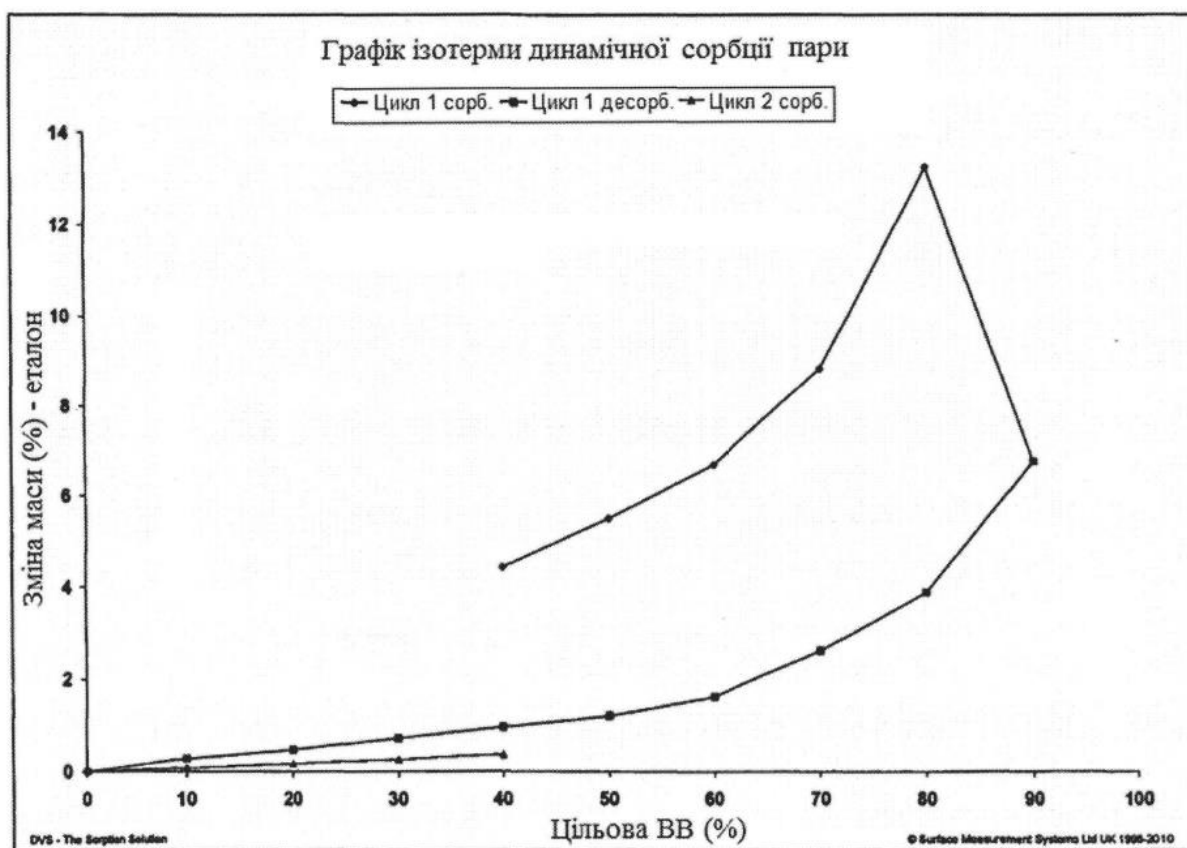
Фиг. 5



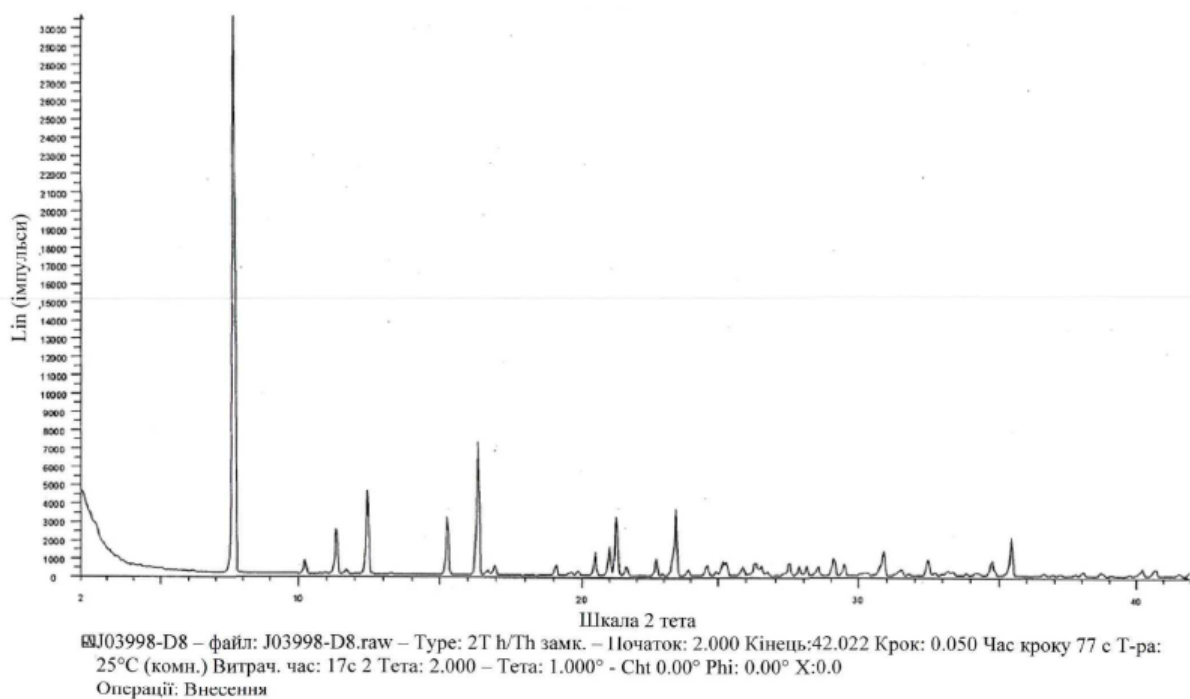
Фиг. 6



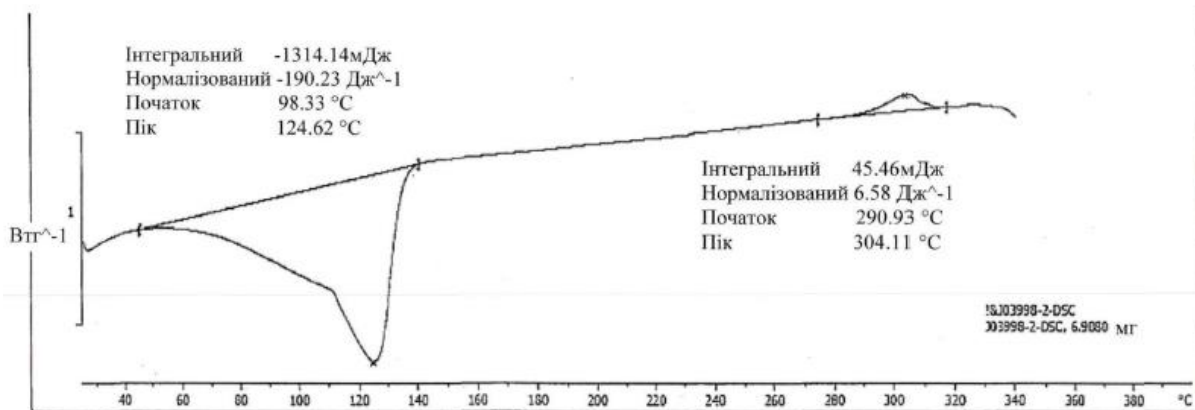
Фиг. 7



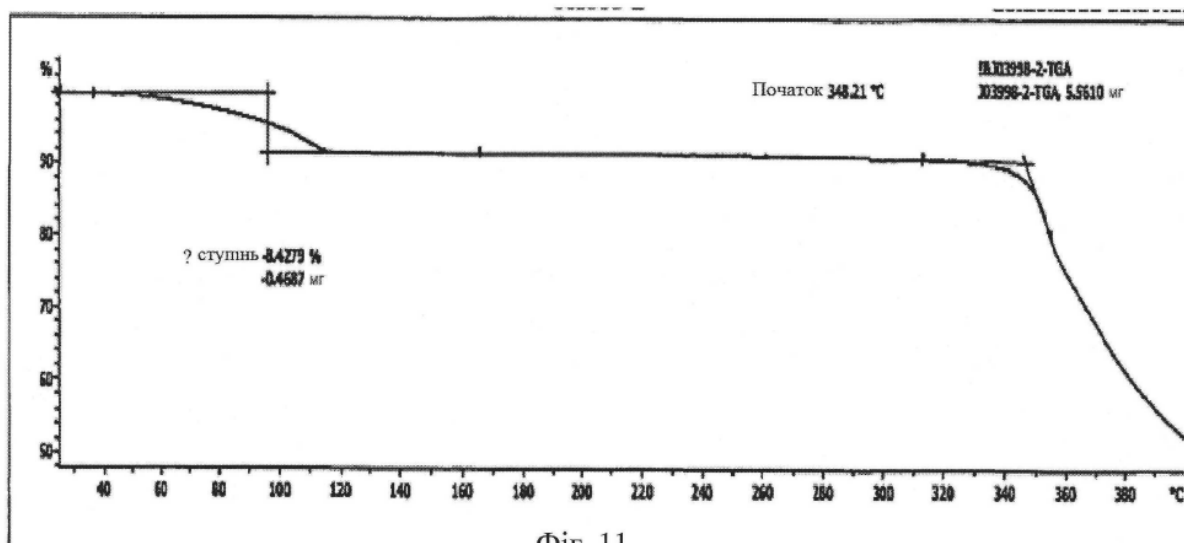
Фіг. 8



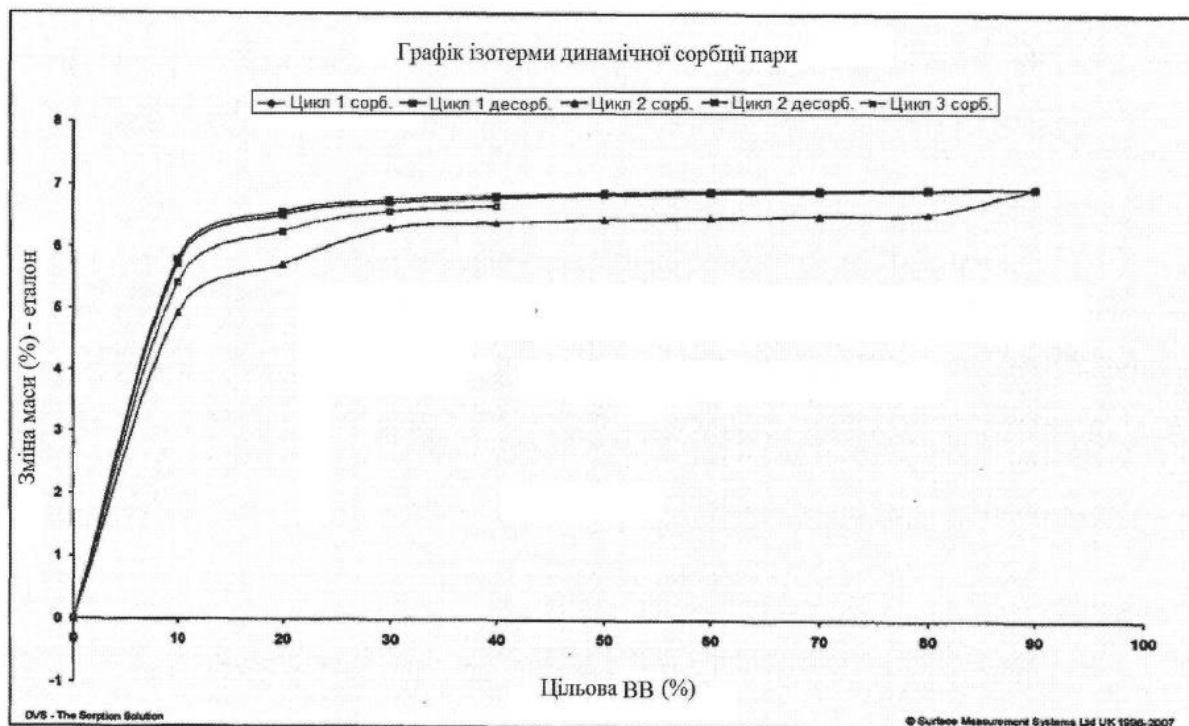
Фіг. 9



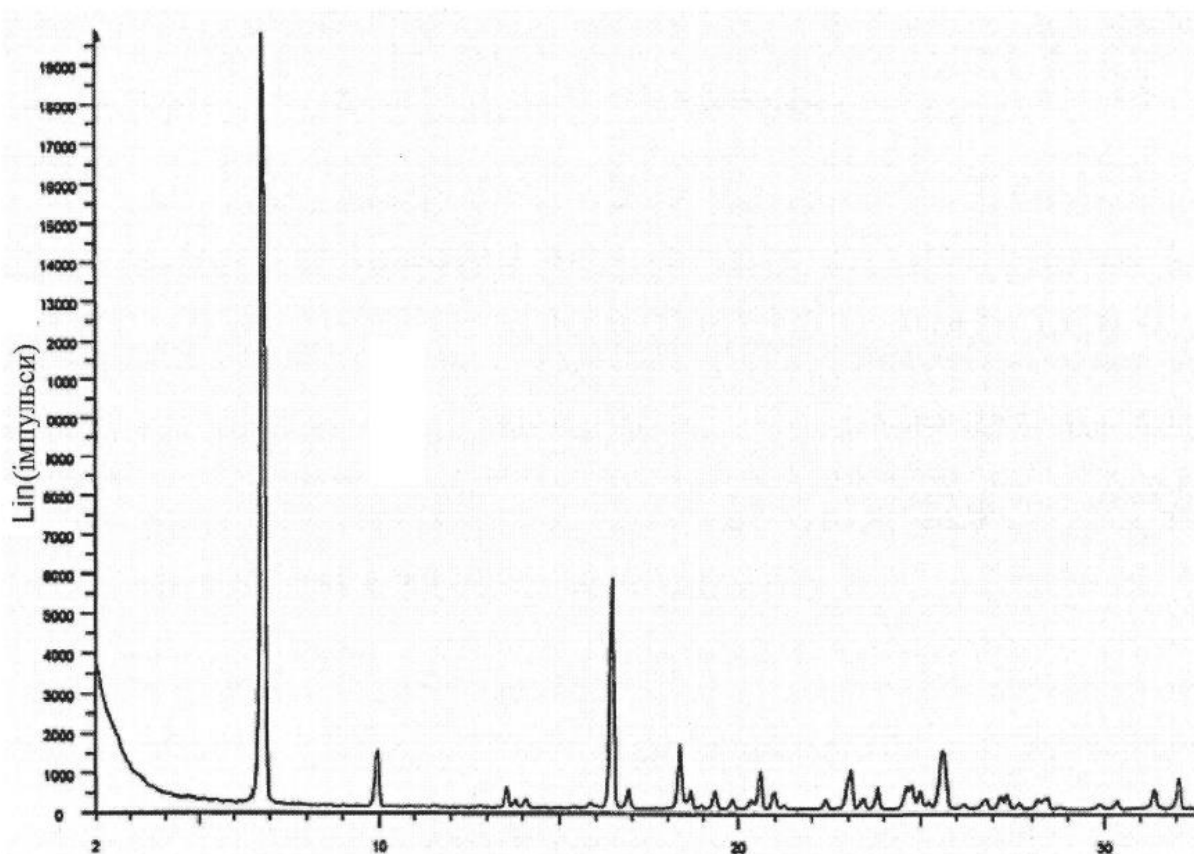
Фіг. 10



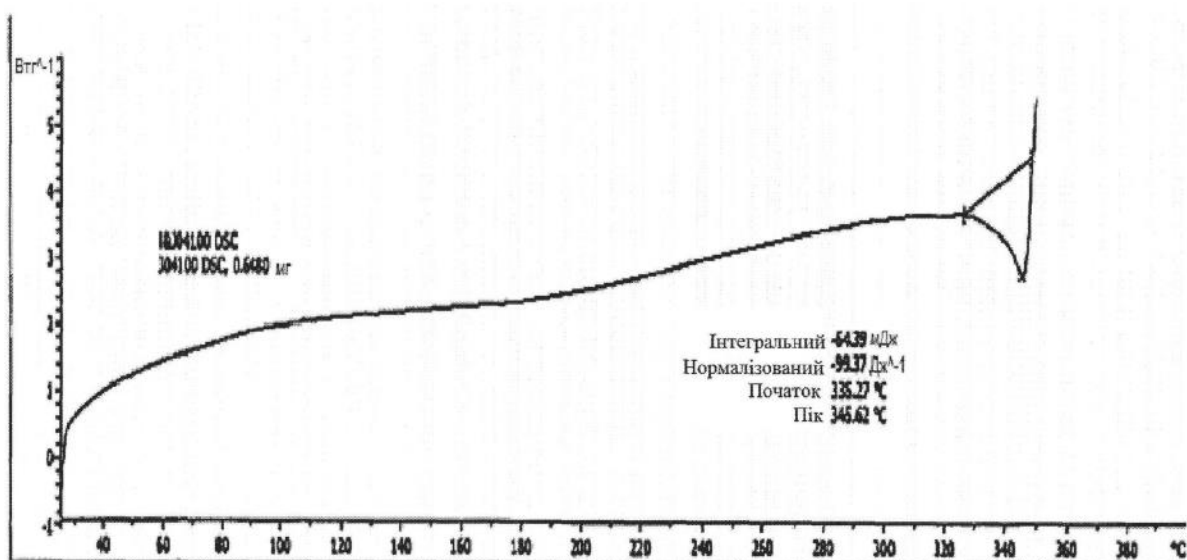
Фіг. 11



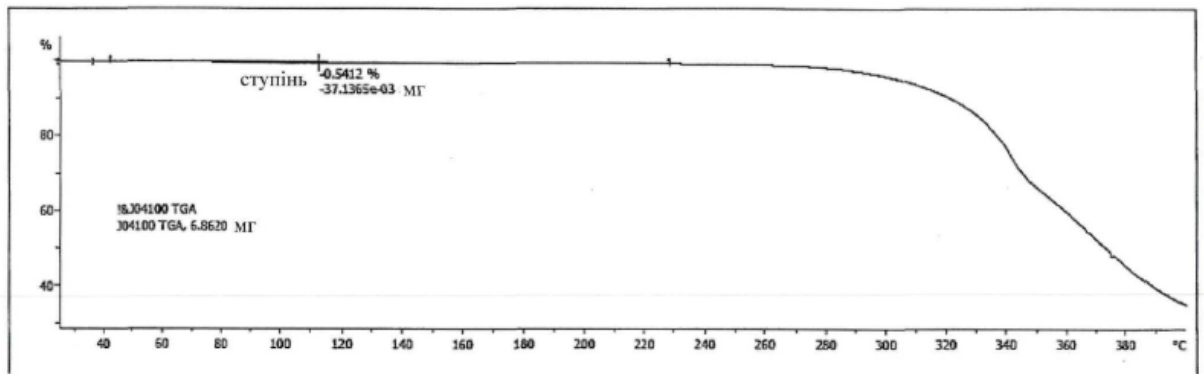
Фіг. 12



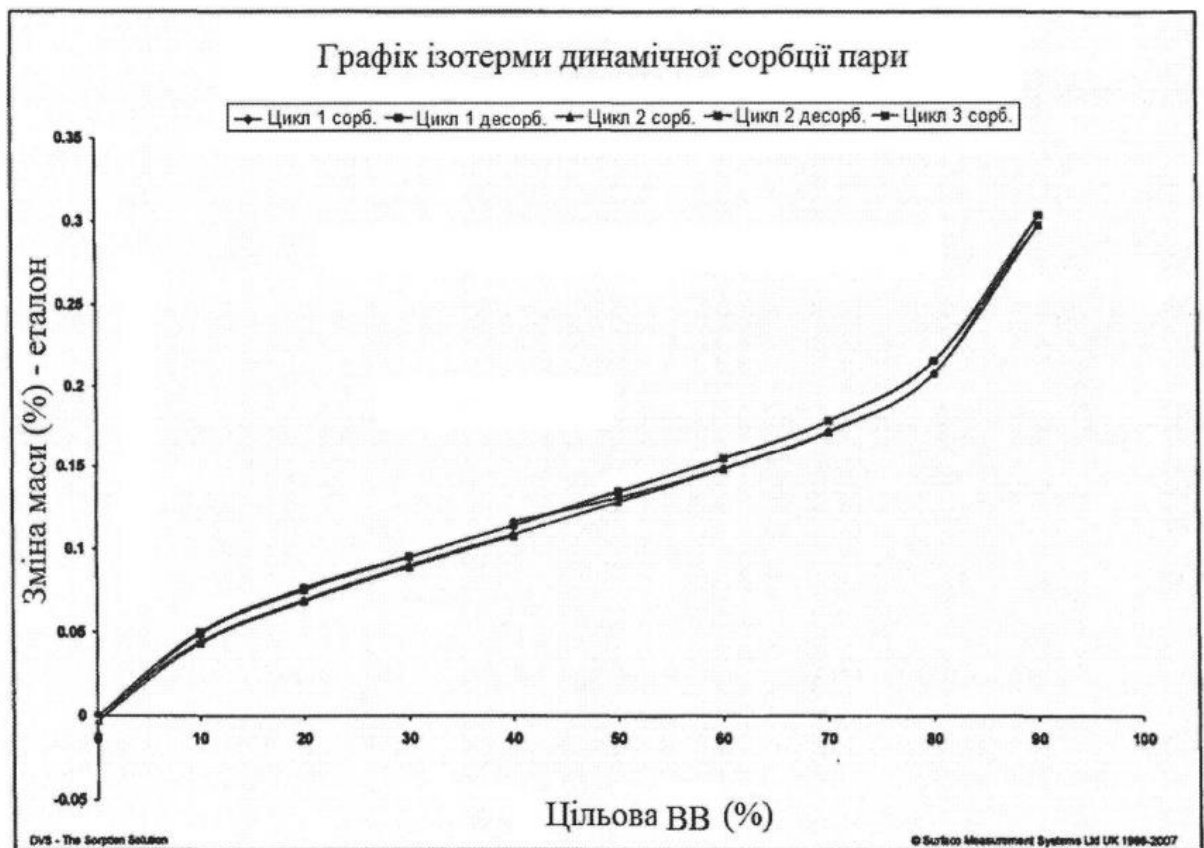
Фиг. 13



Фиг. 14

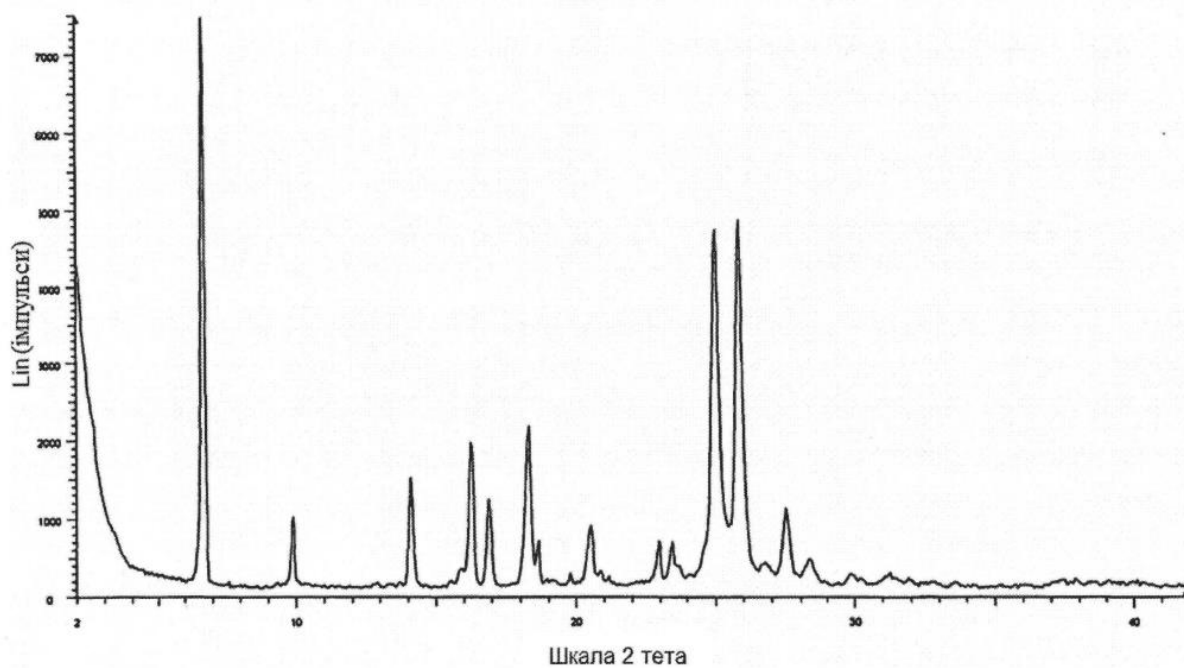


Фіг. 15

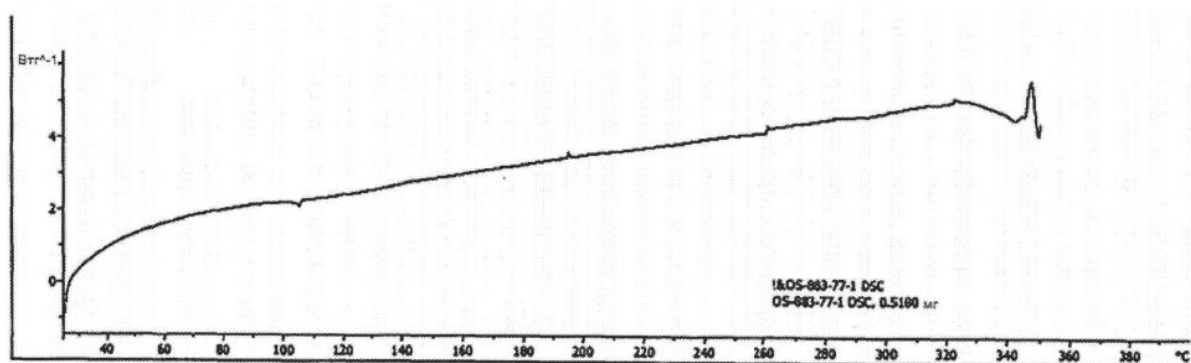


Фіг. 16

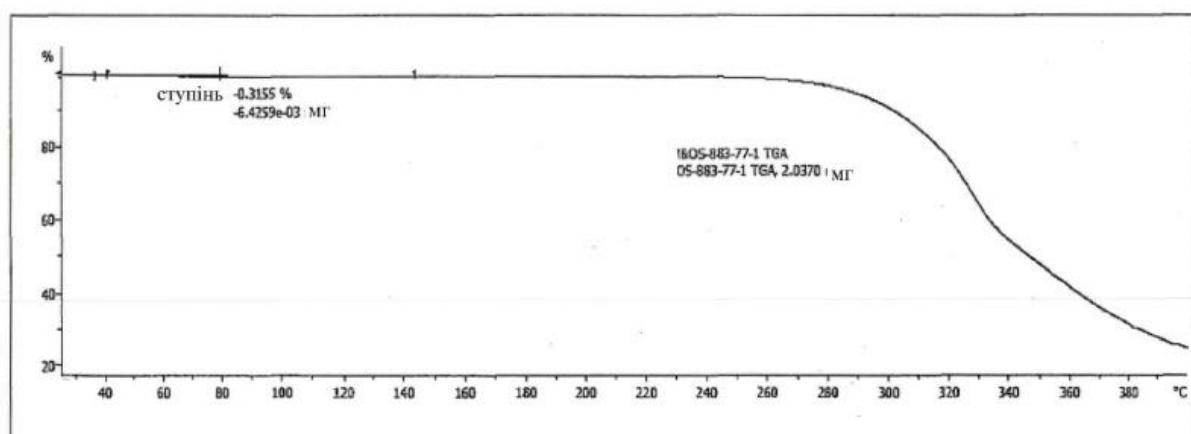




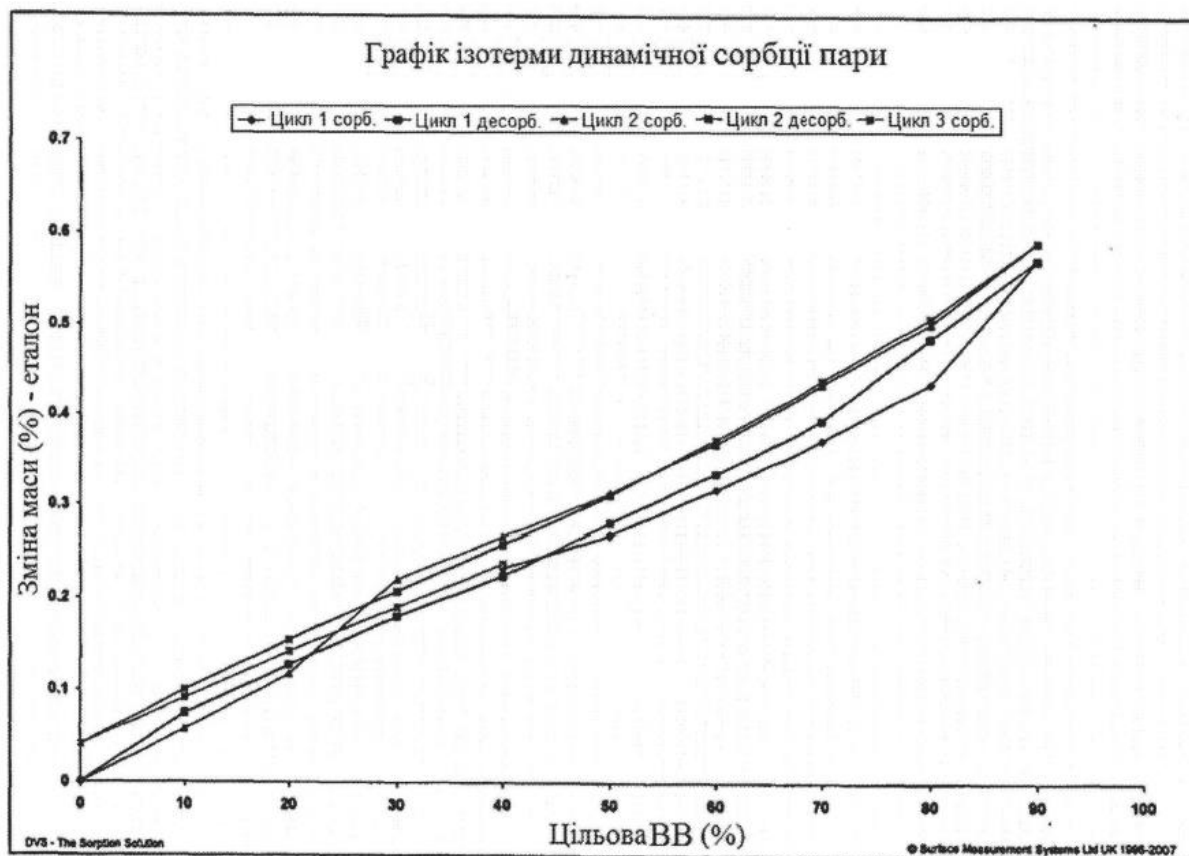
Фиг. 17



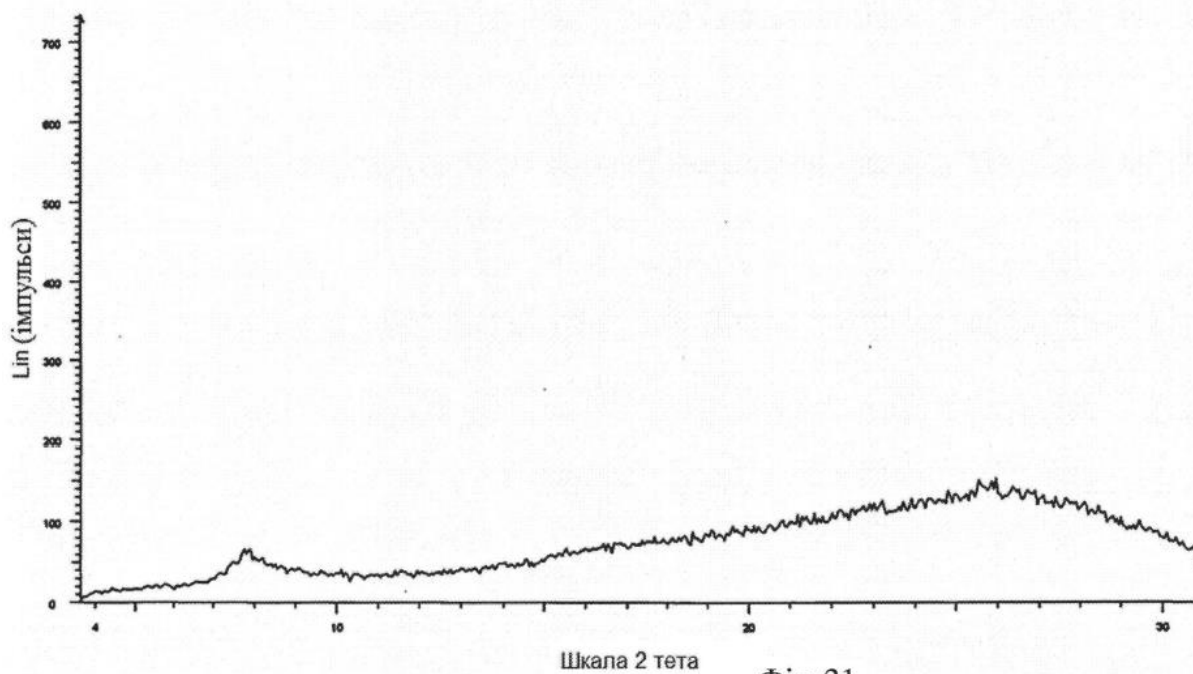
Фиг. 18



Фиг. 19



Фіг. 20

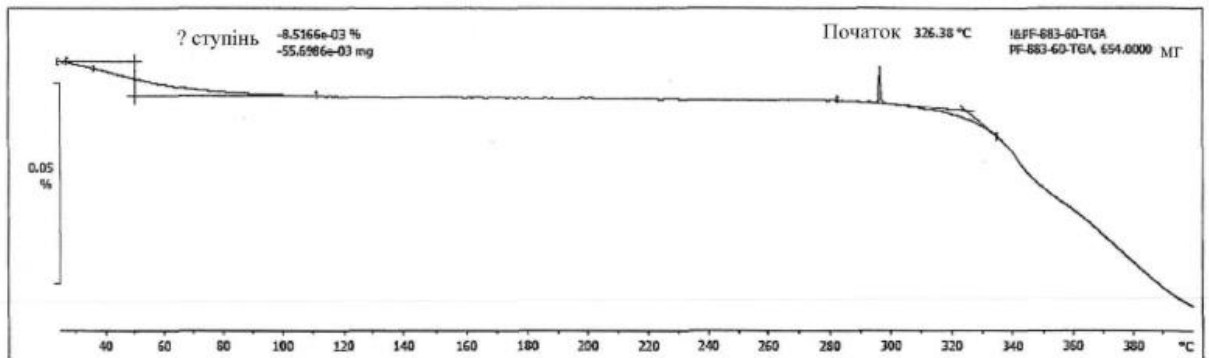


Фіг. 21

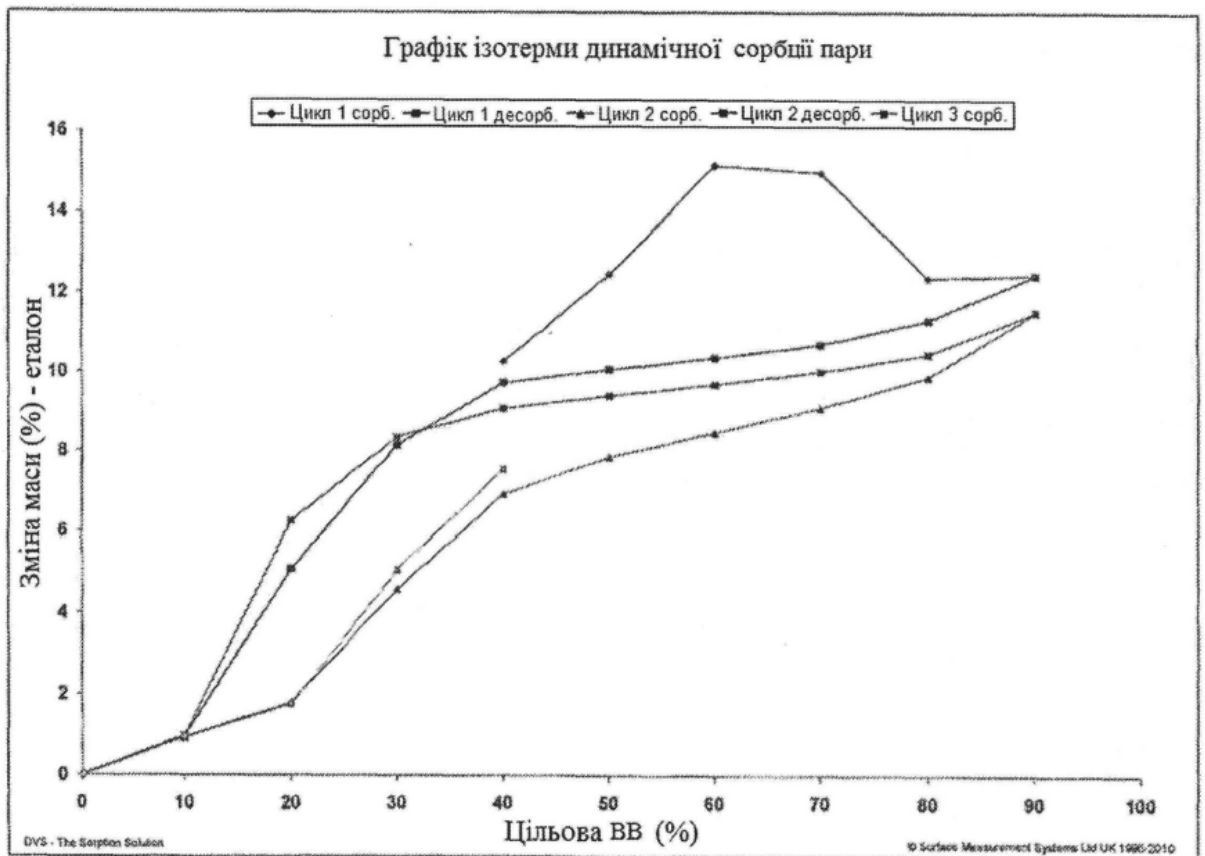




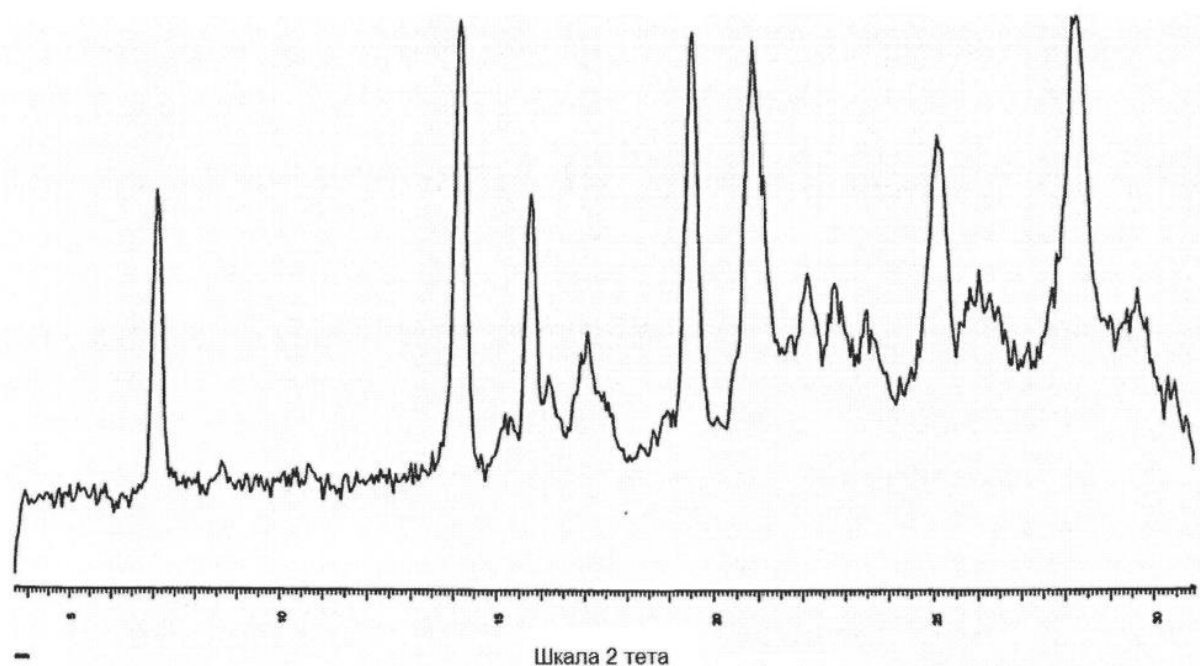
Фіг. 22



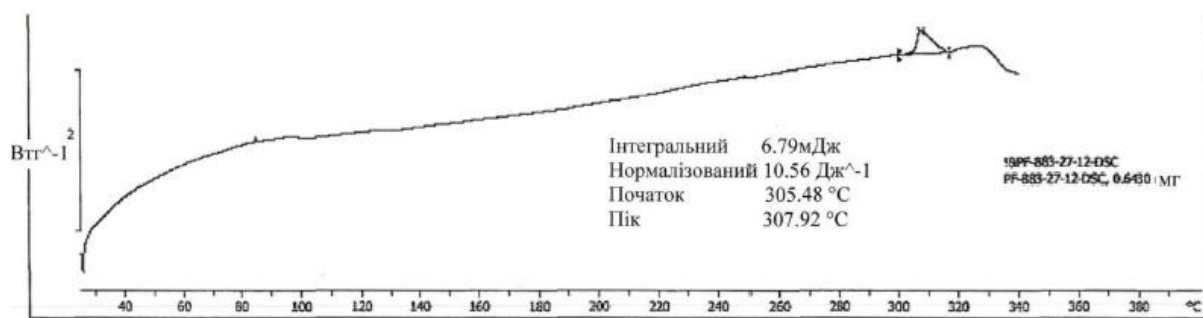
Фіг. 23



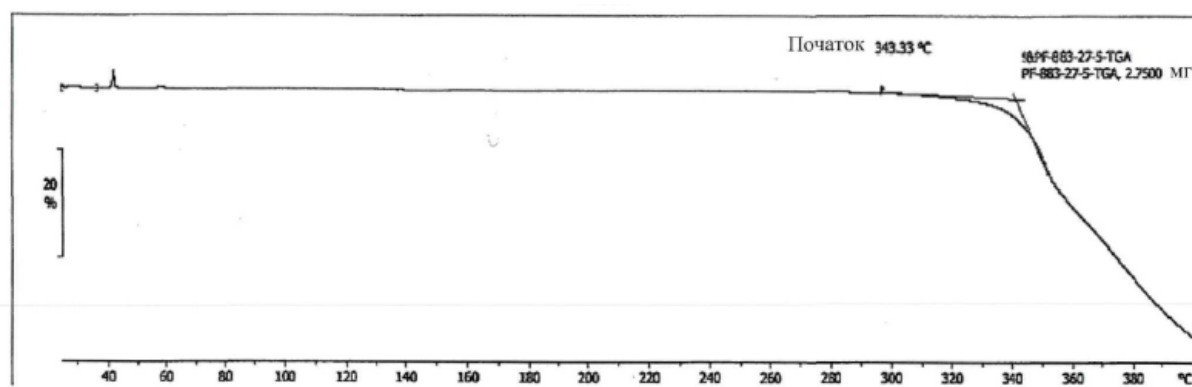
Фіг. 24



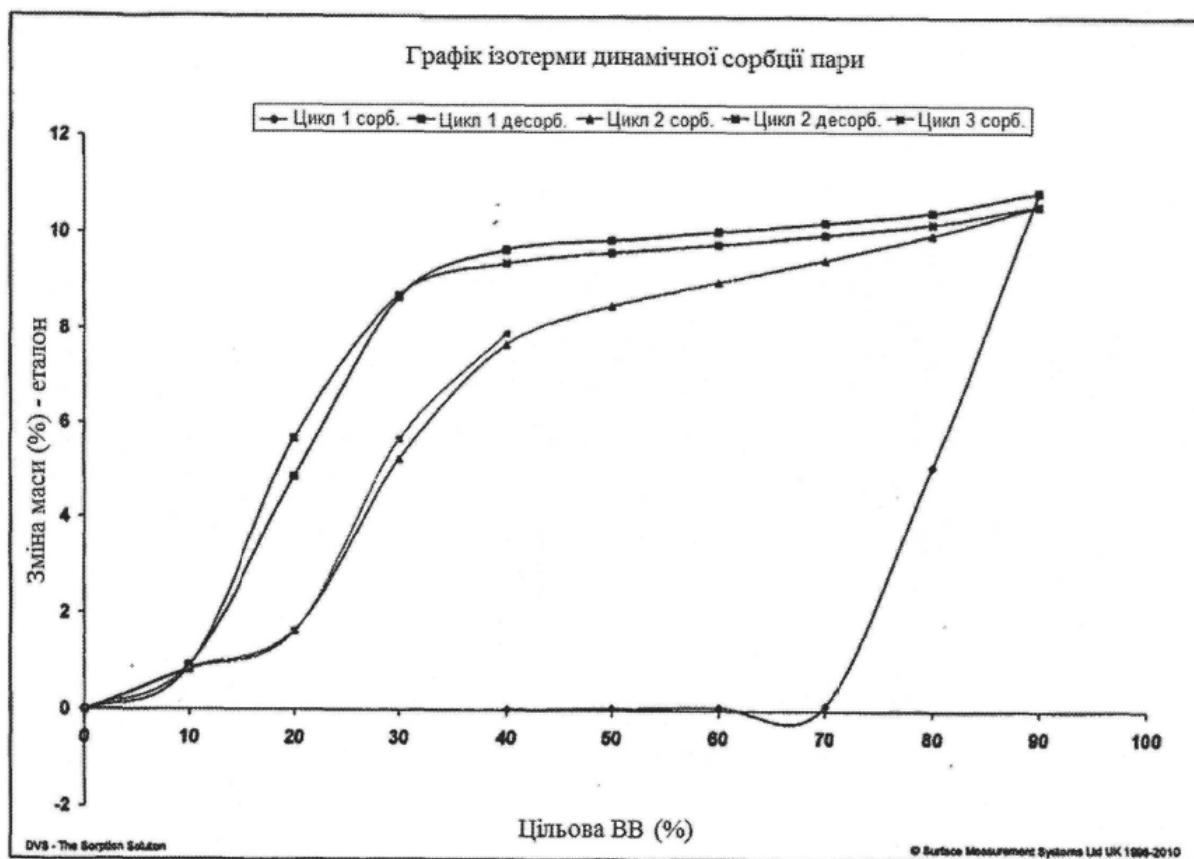
Фиг. 25



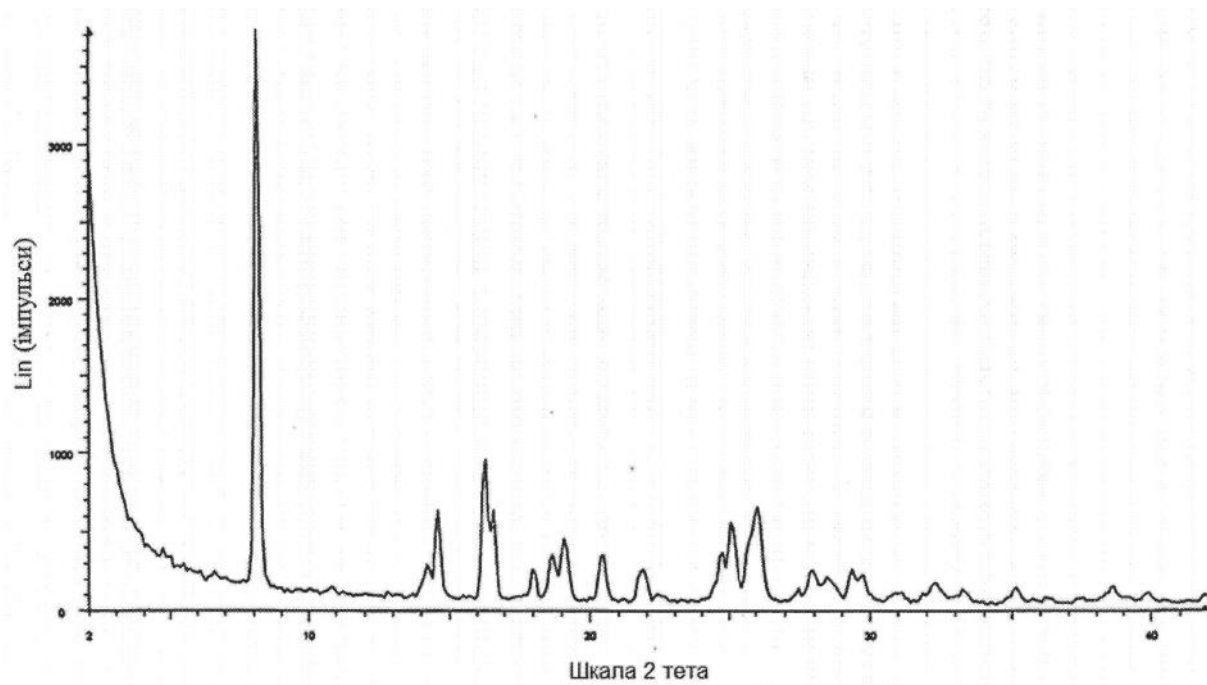
Фиг. 26



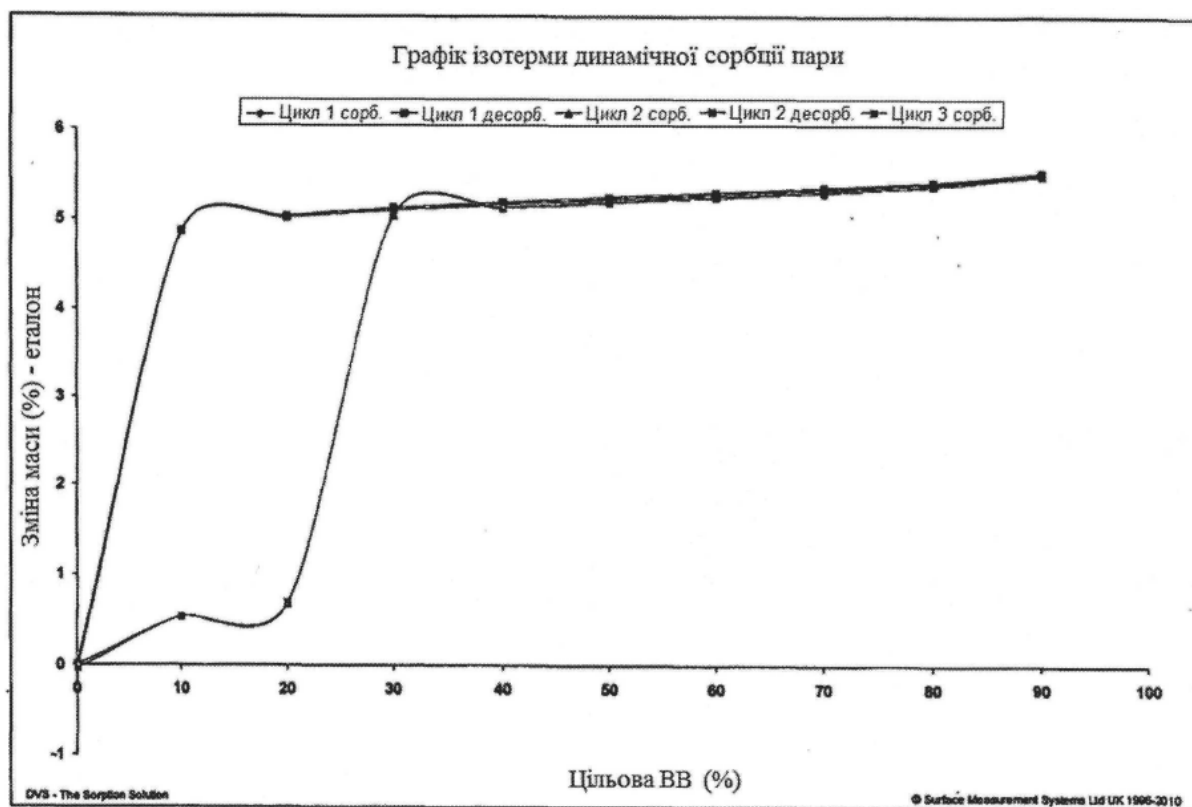
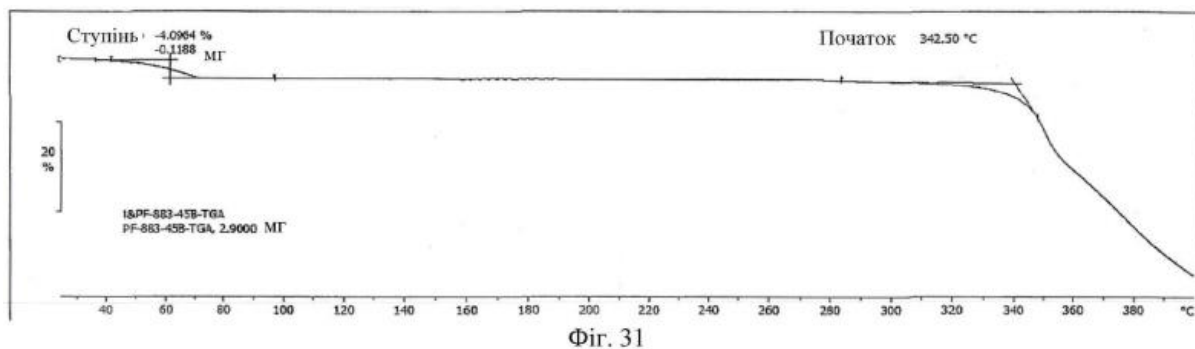
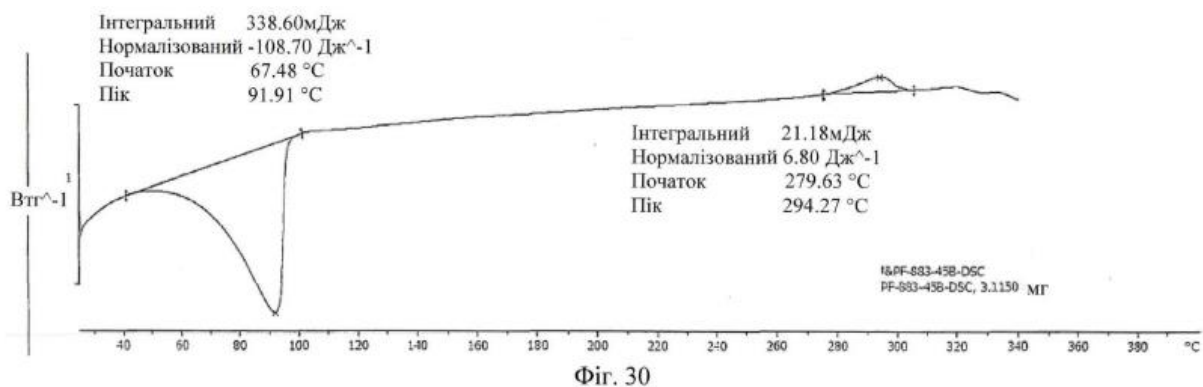
Фиг. 27

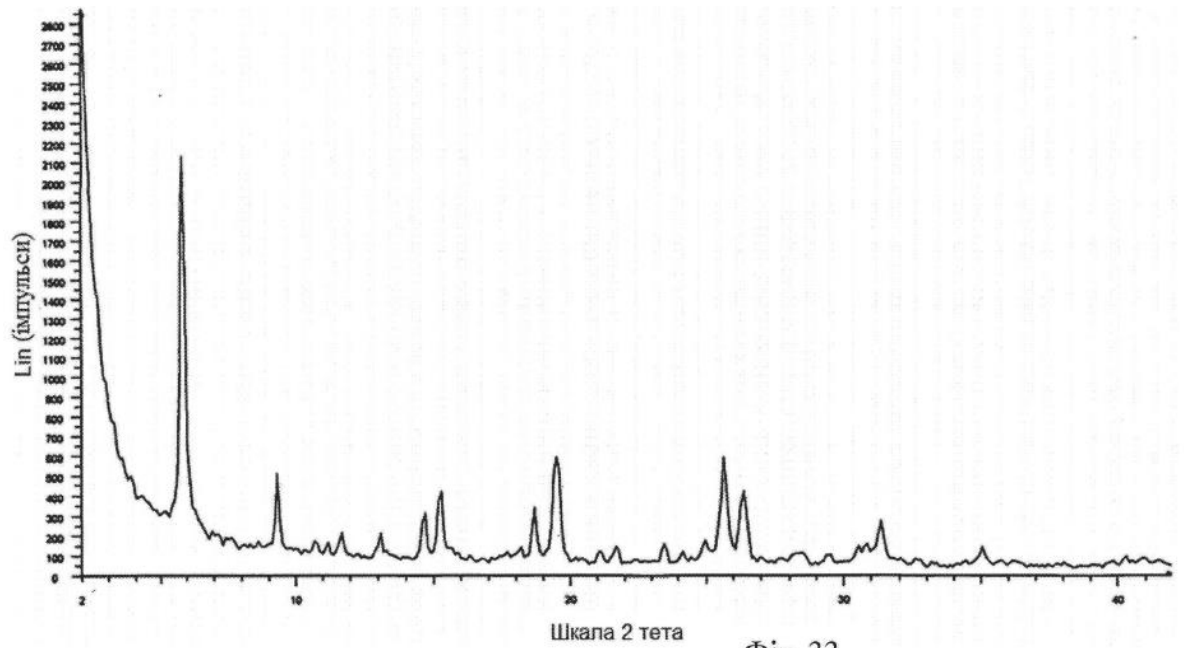


Фіг. 28

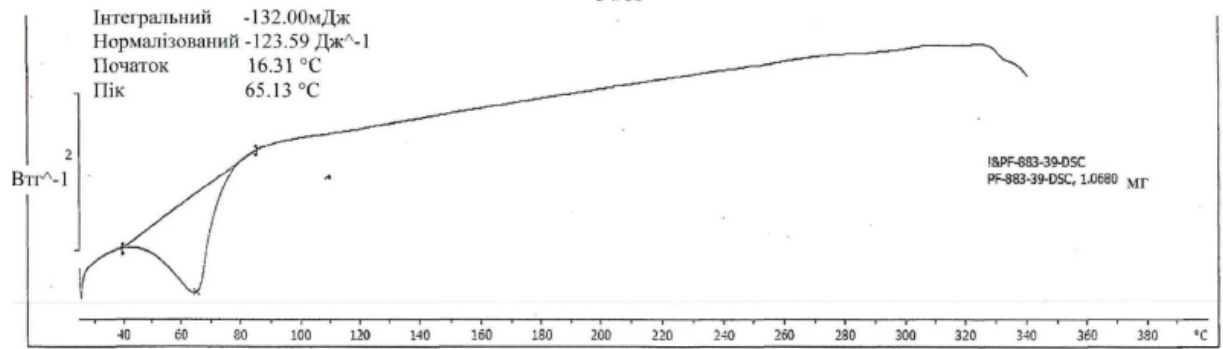


Фіг. 29

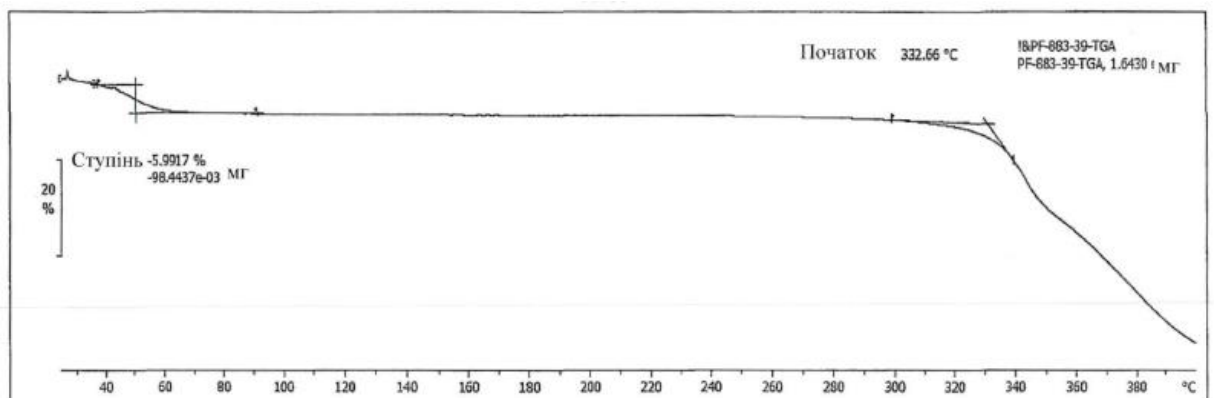




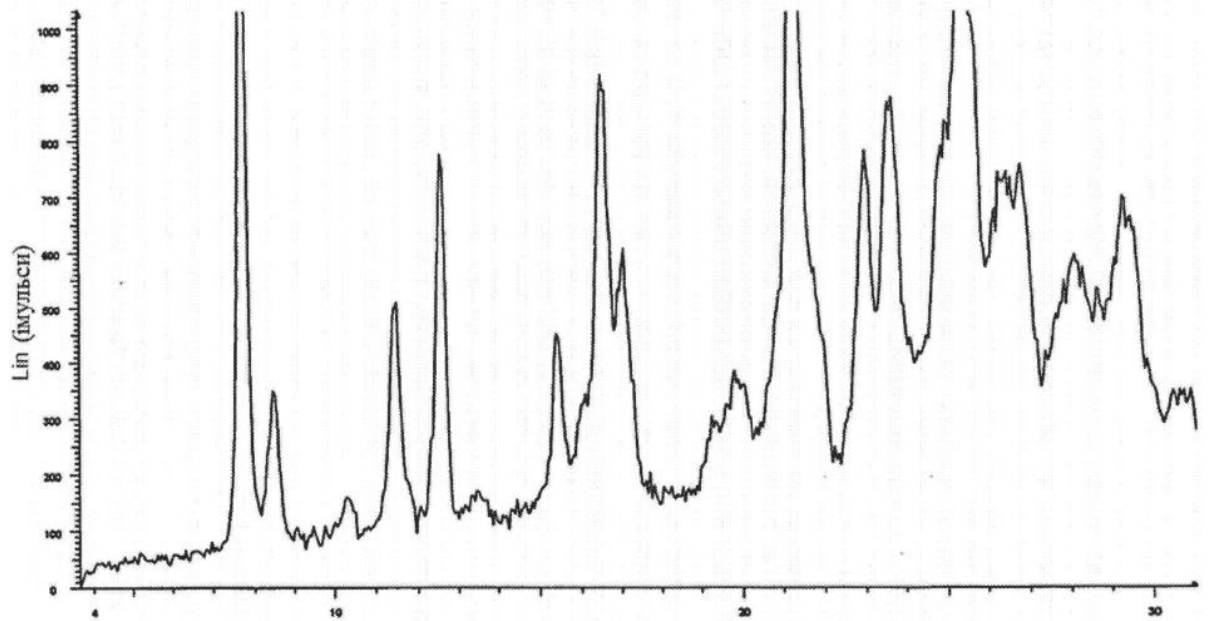
Фіг. 33



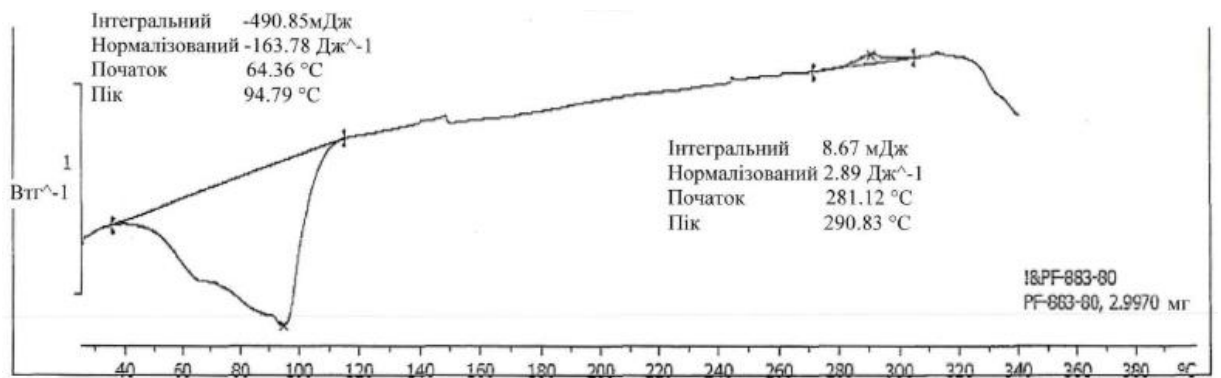
Фіг. 34



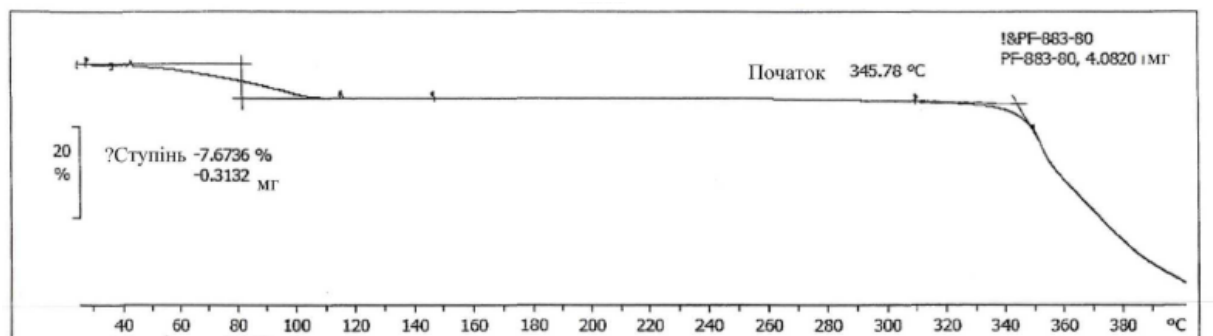
Фіг. 35



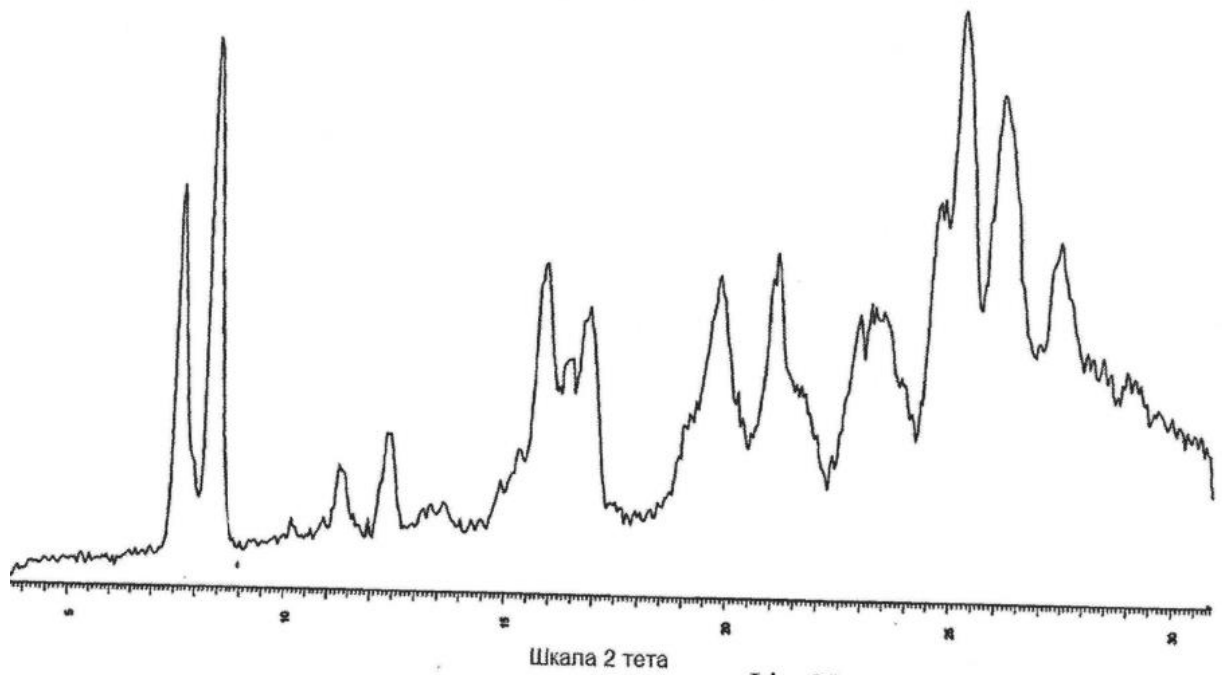
Фіг. 36



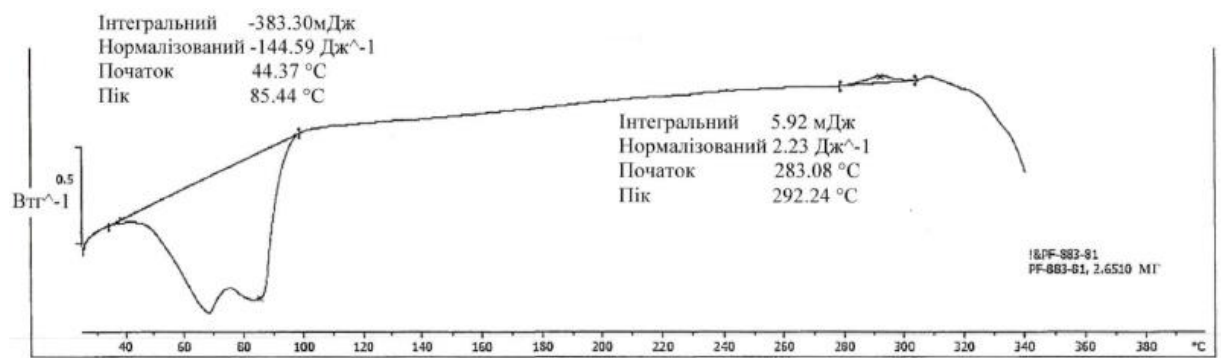
Фіг. 37



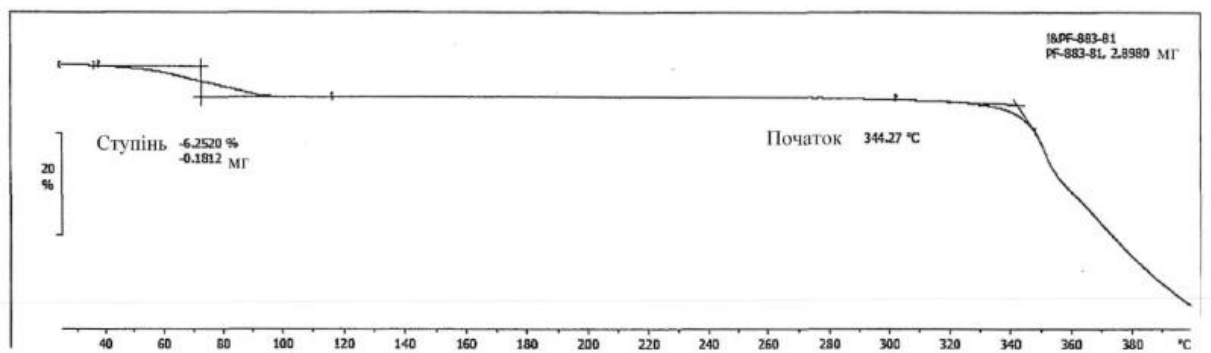
Фіг. 38



Фіг. 39

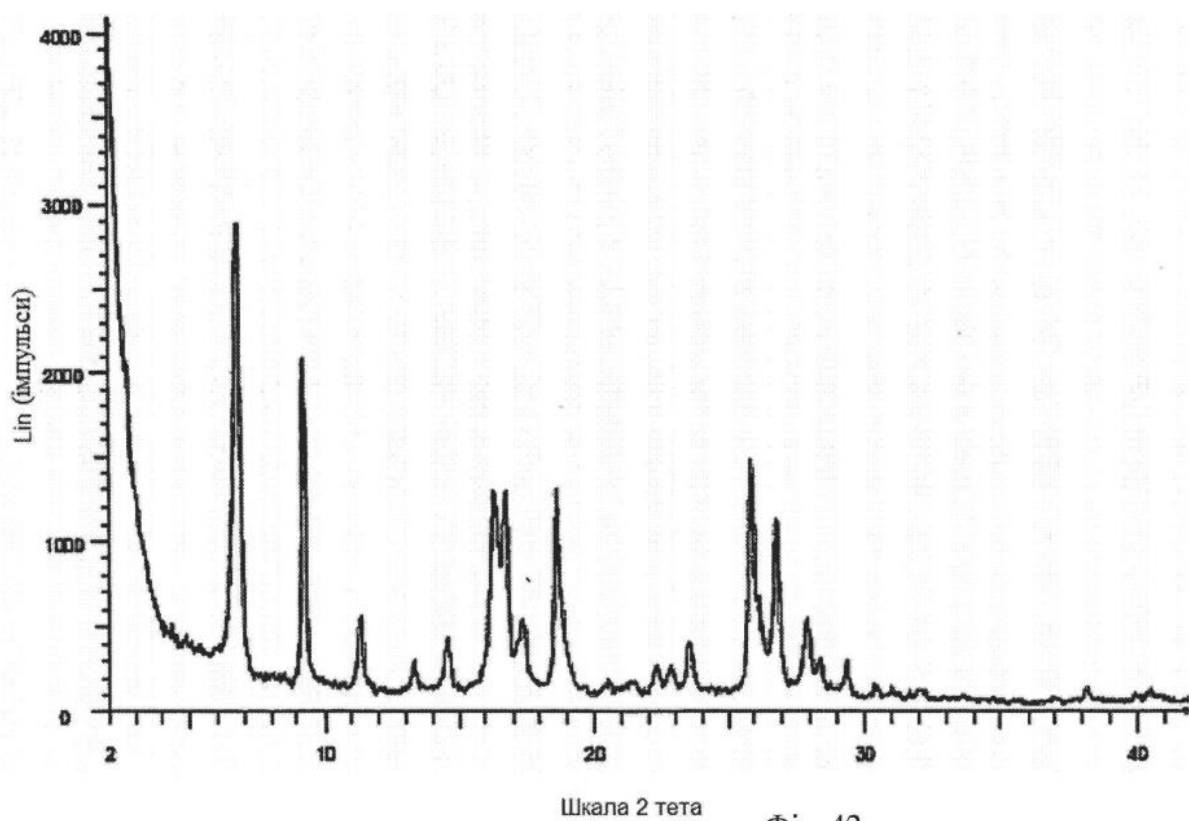


Фіг. 40

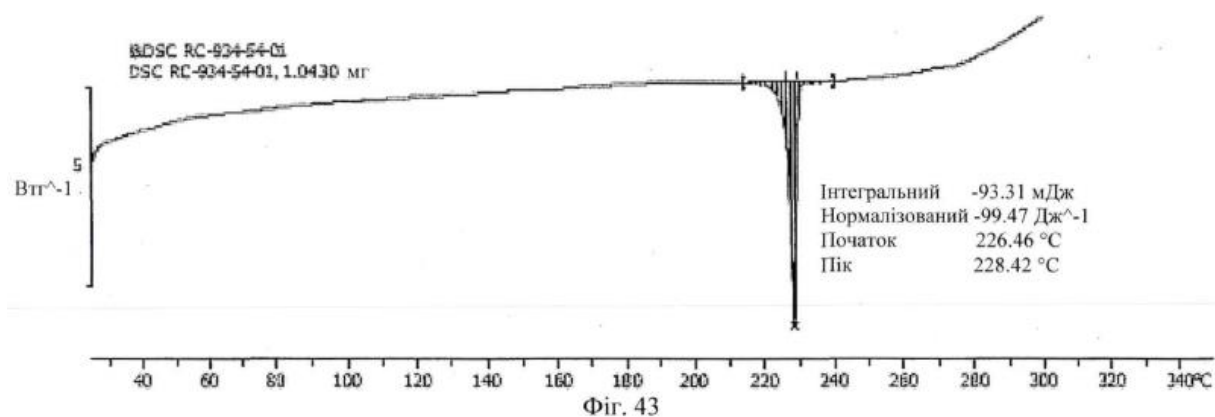


Фіг. 41

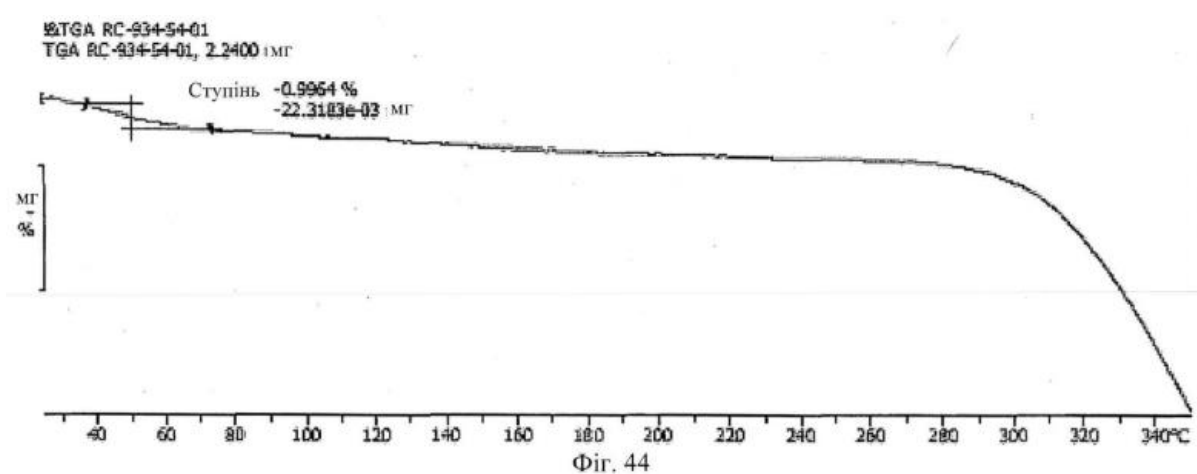




Фіг. 42

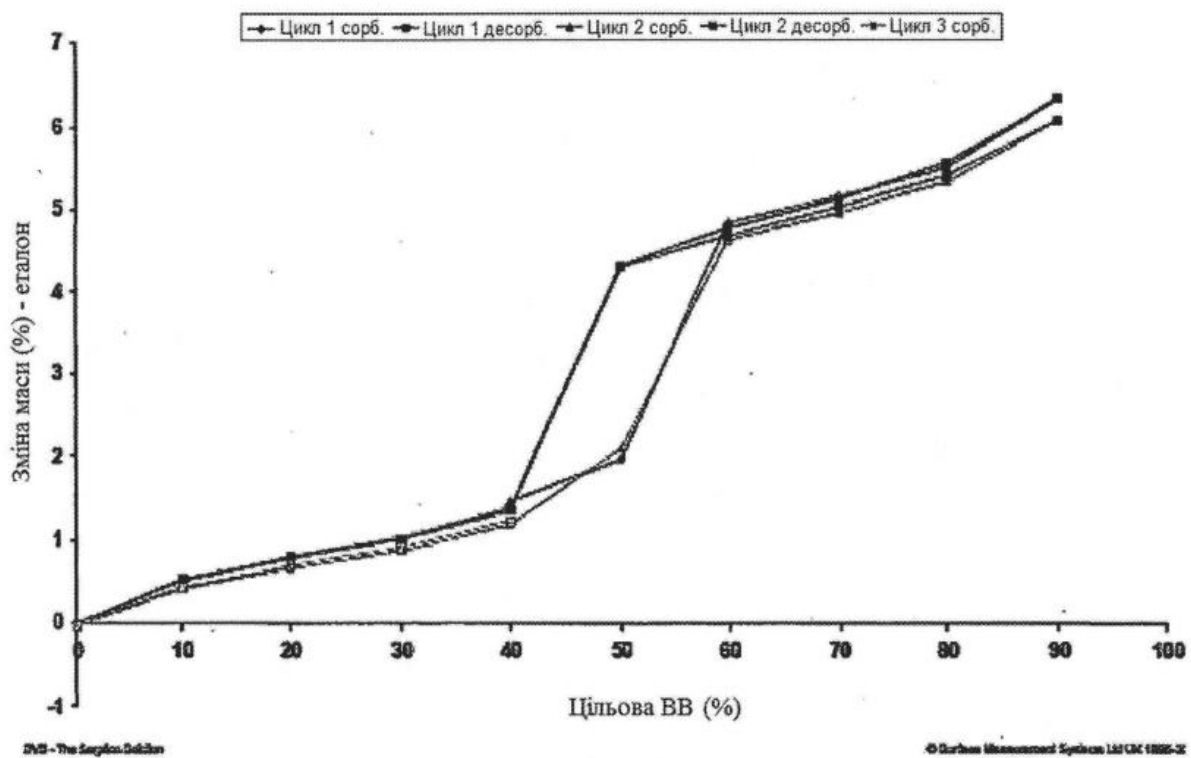


Фіг. 43

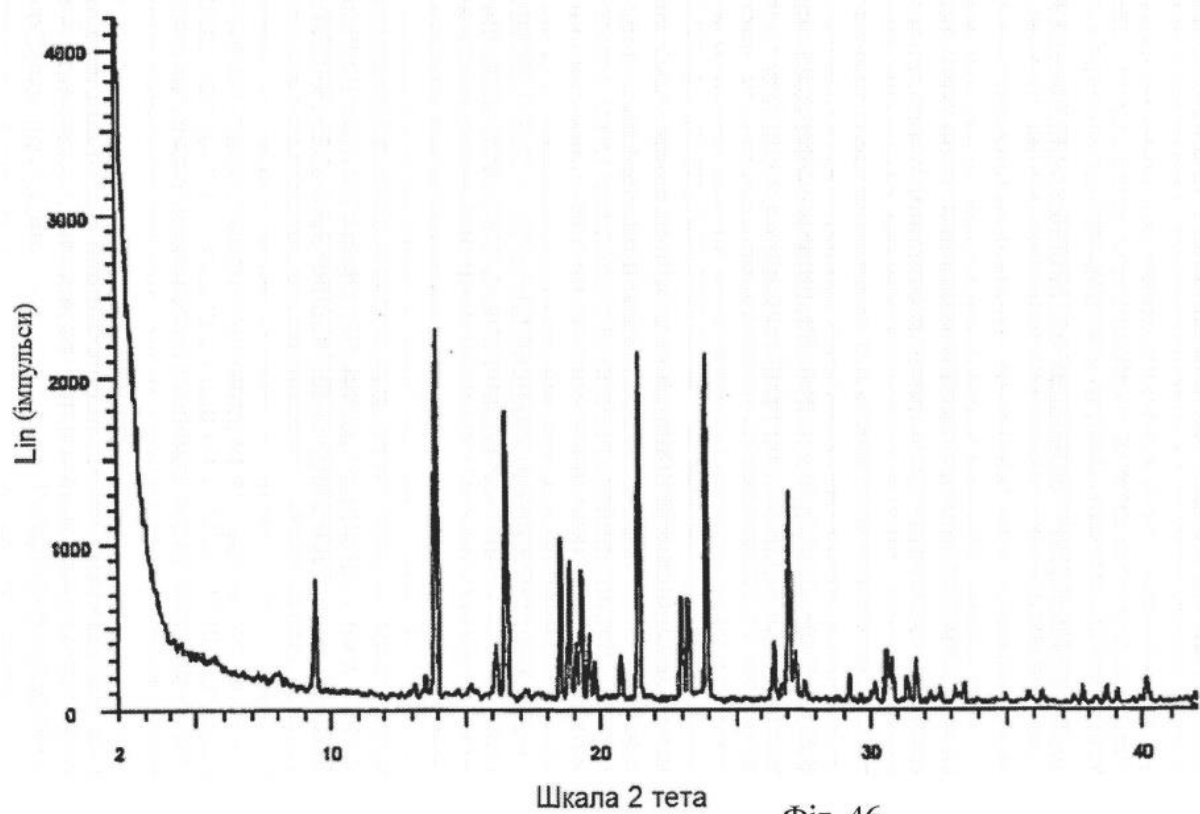


Фіг. 44

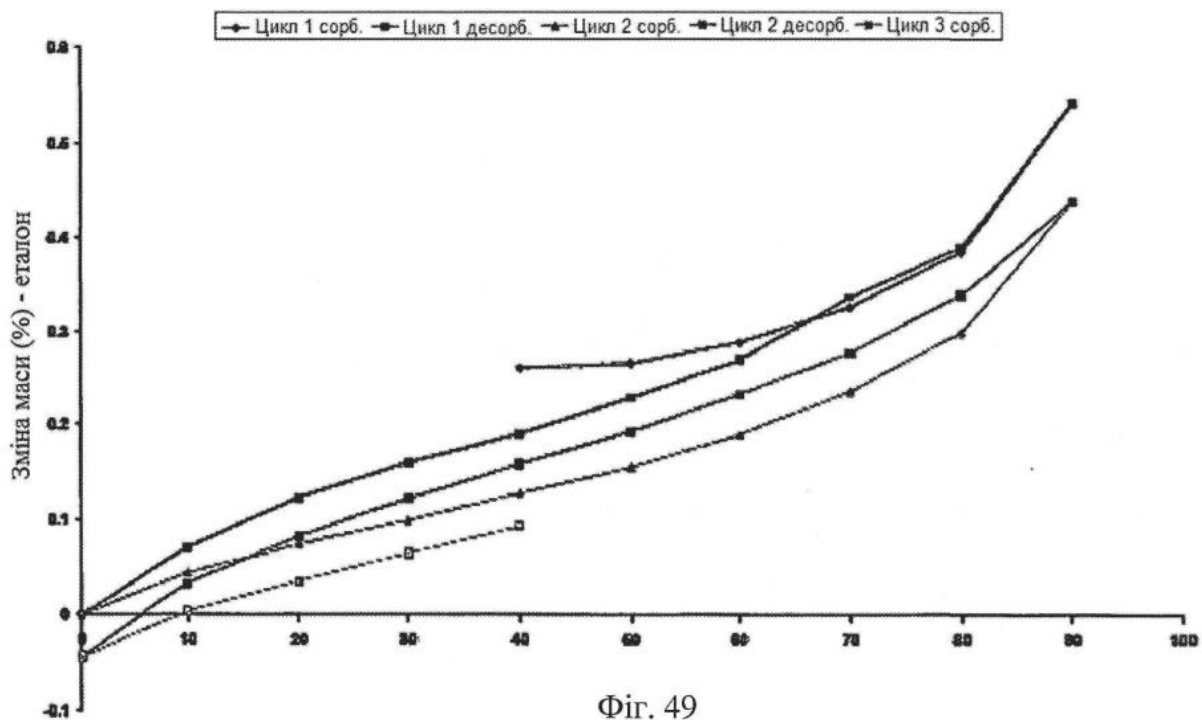
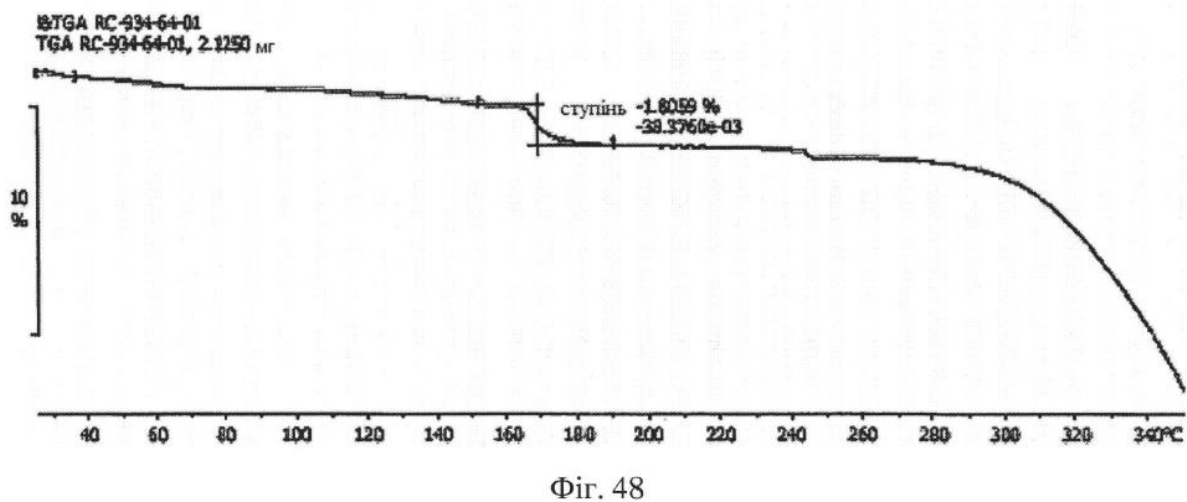
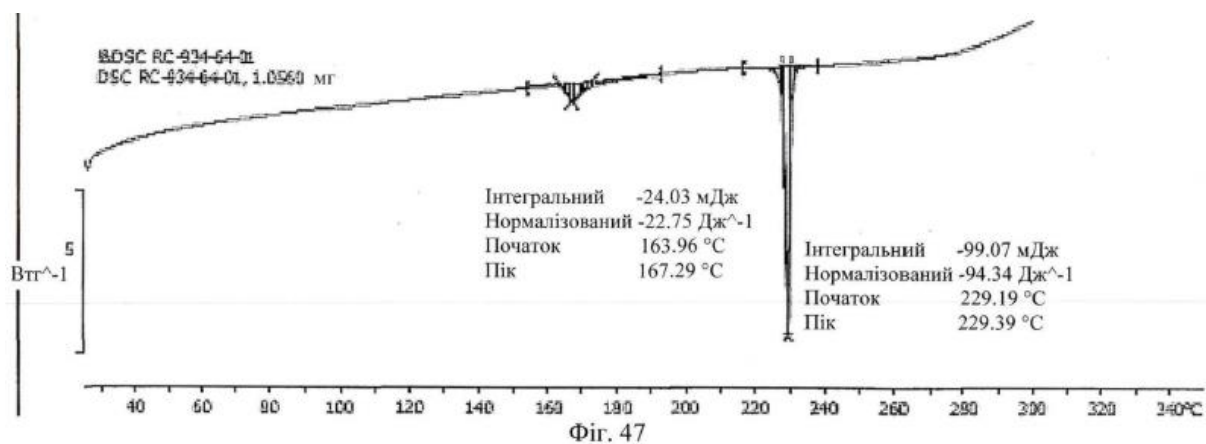


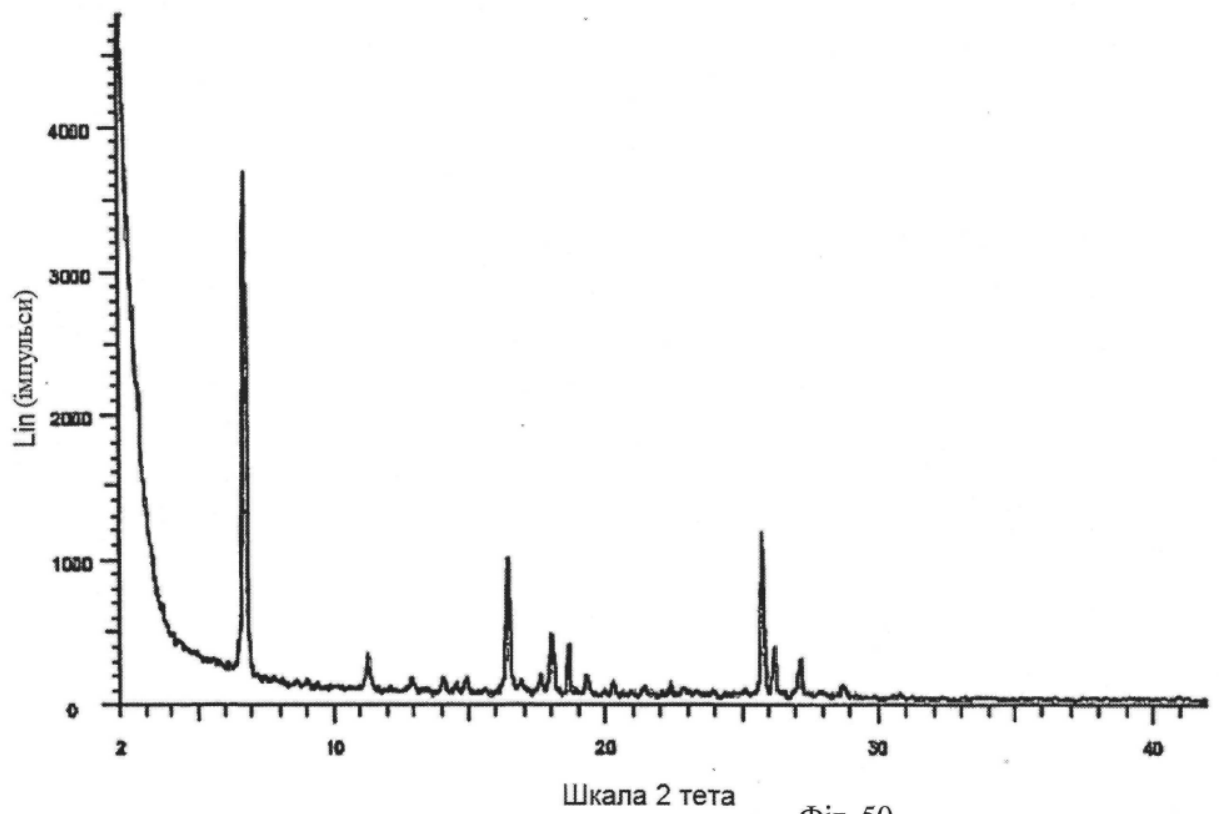


Фіг. 45

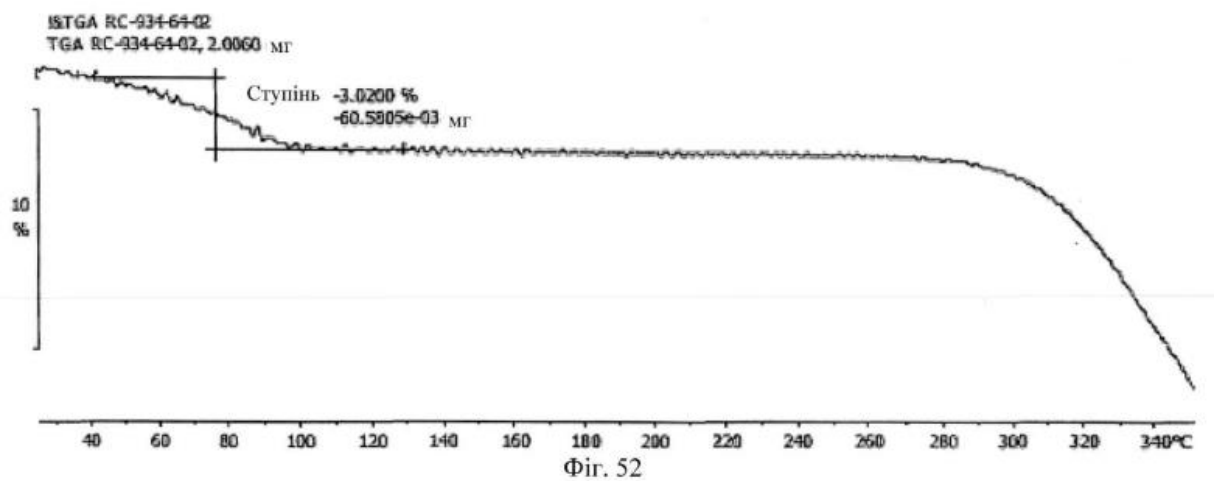
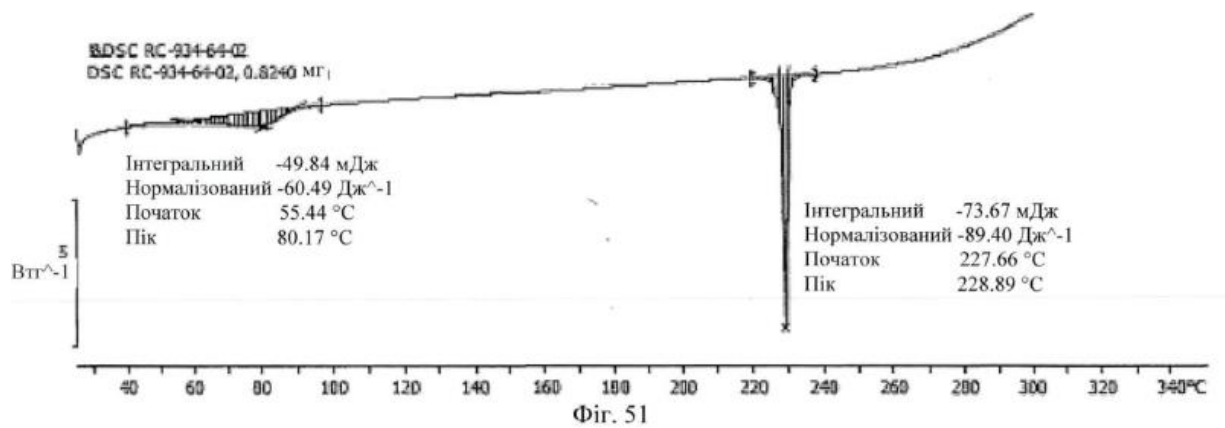


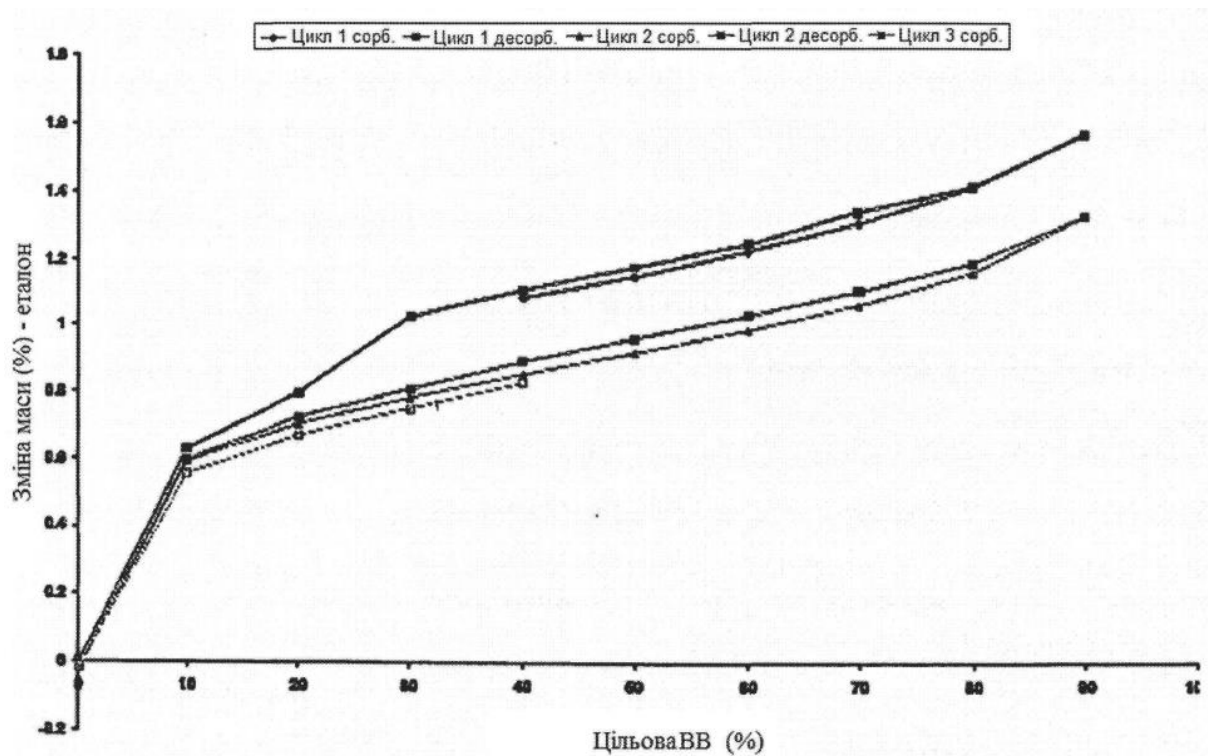
Фіг. 46



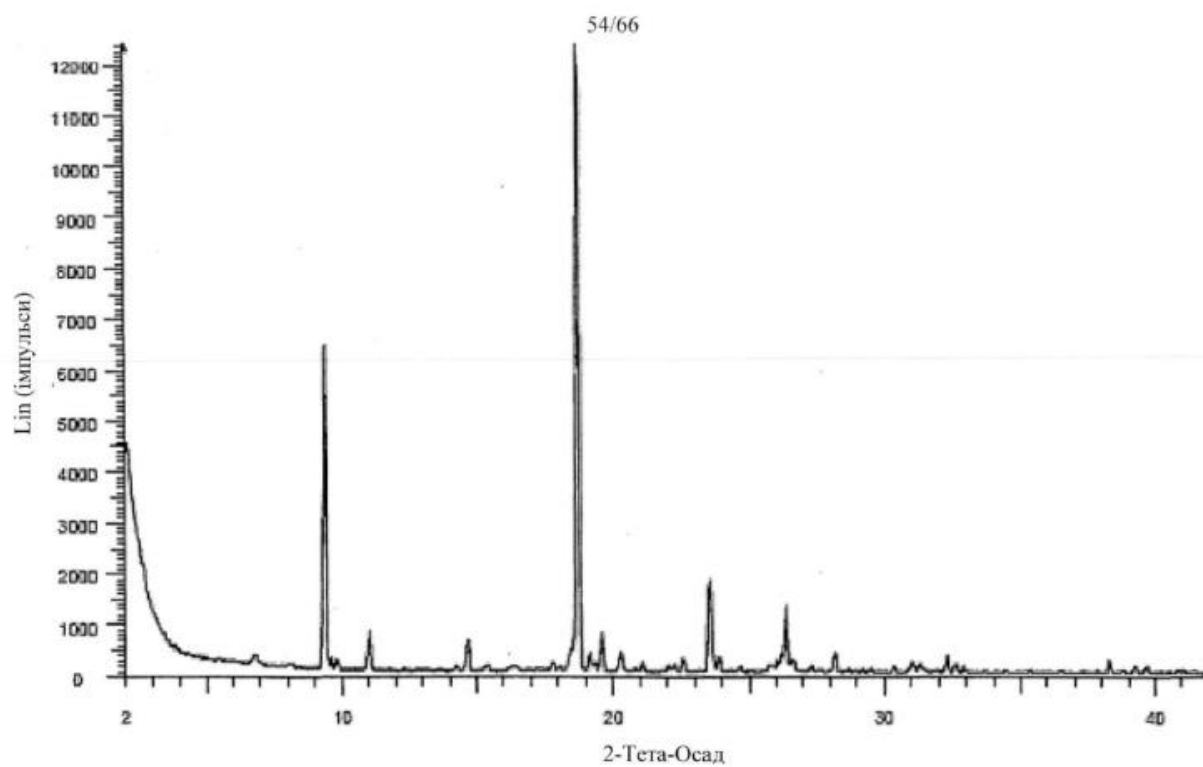


Фиг. 50

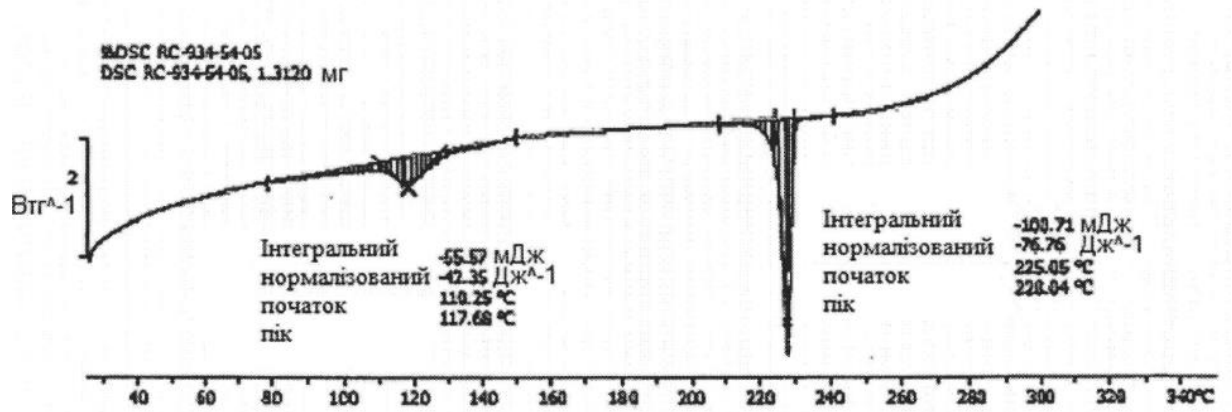




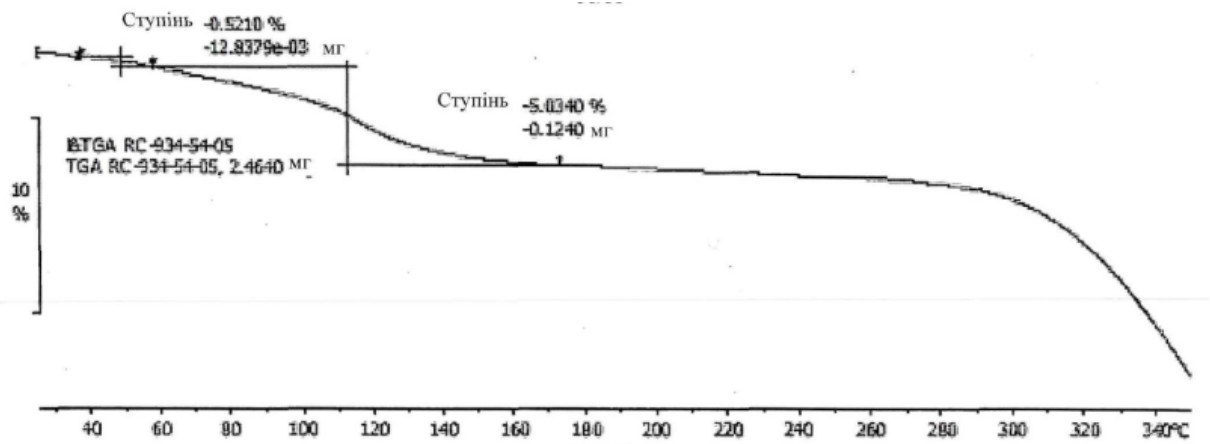
Фіг. 53



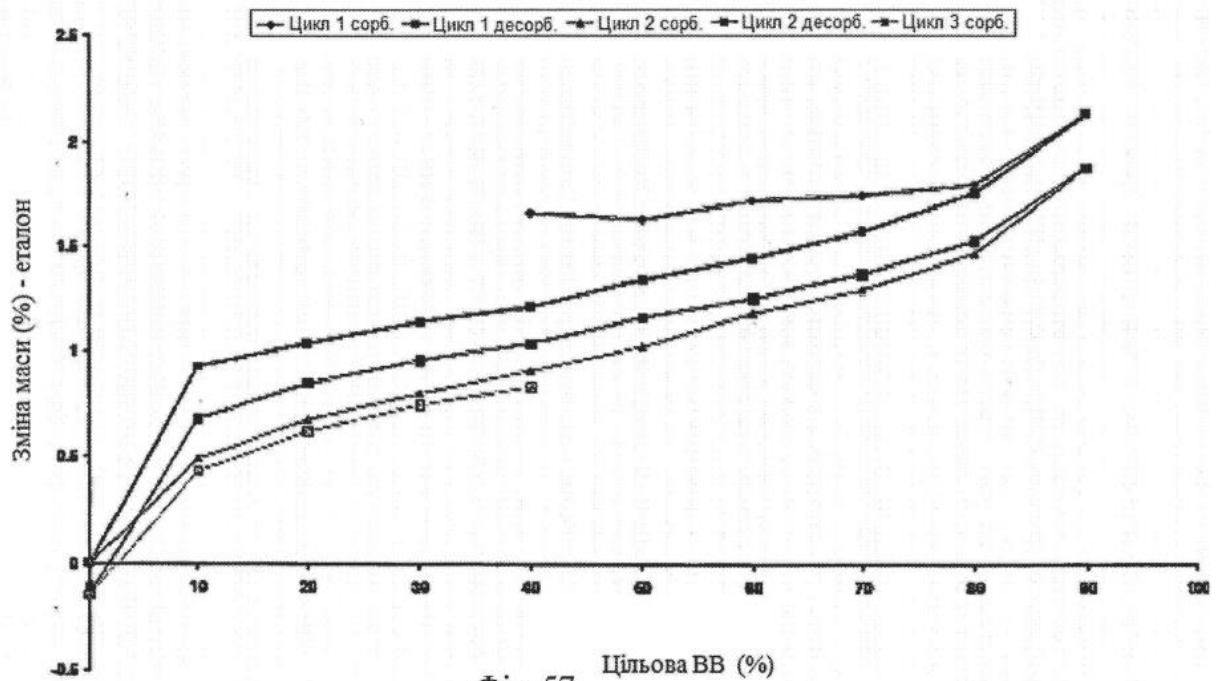
Фіг. 54



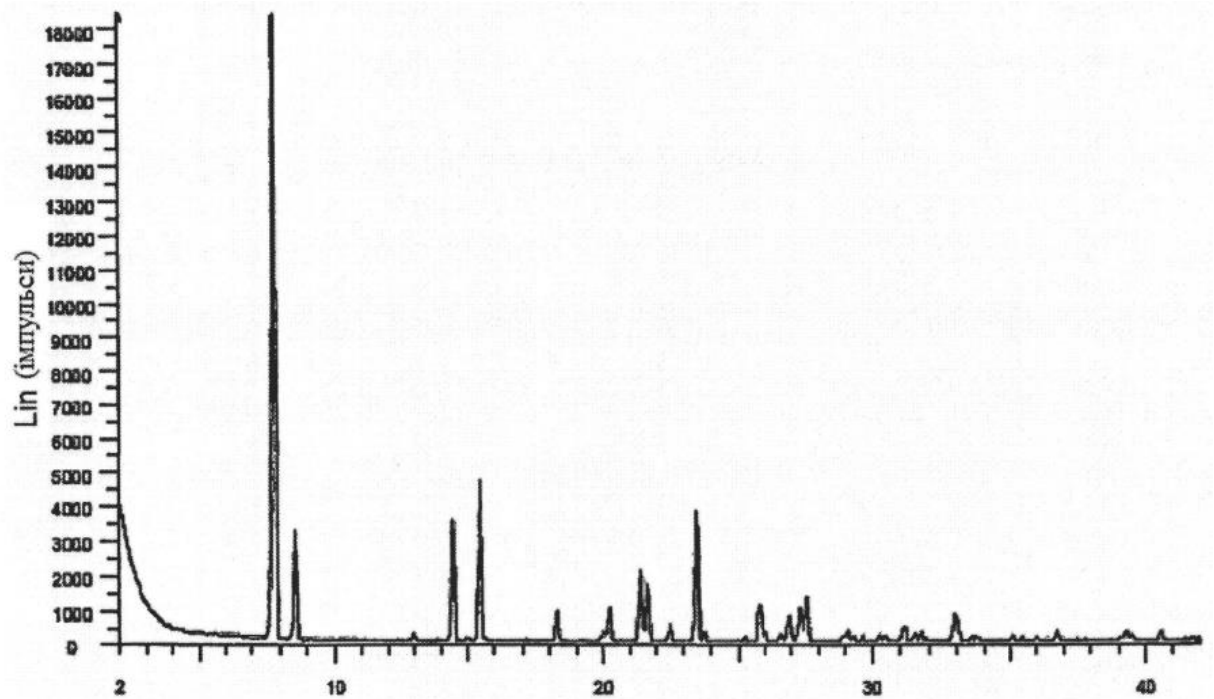
Фіг. 55



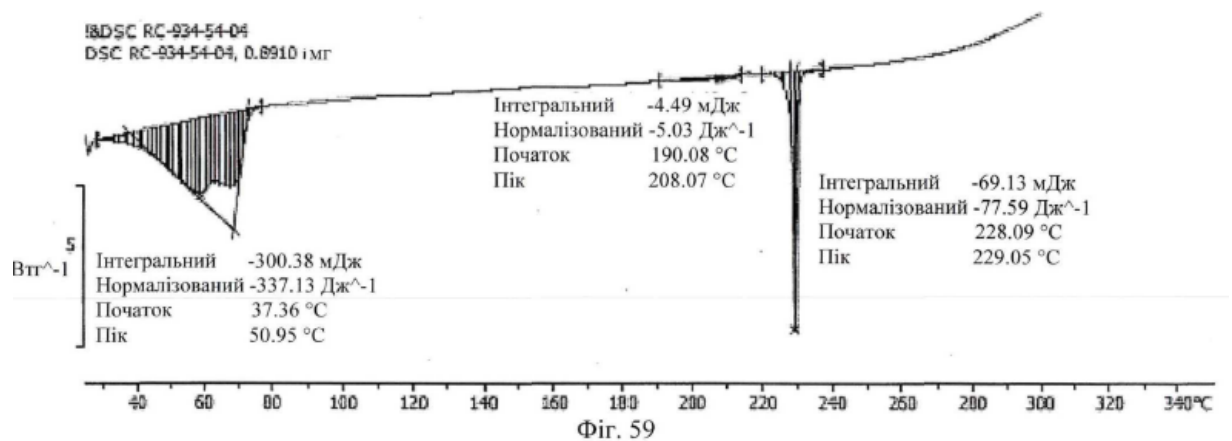
Фіг. 56



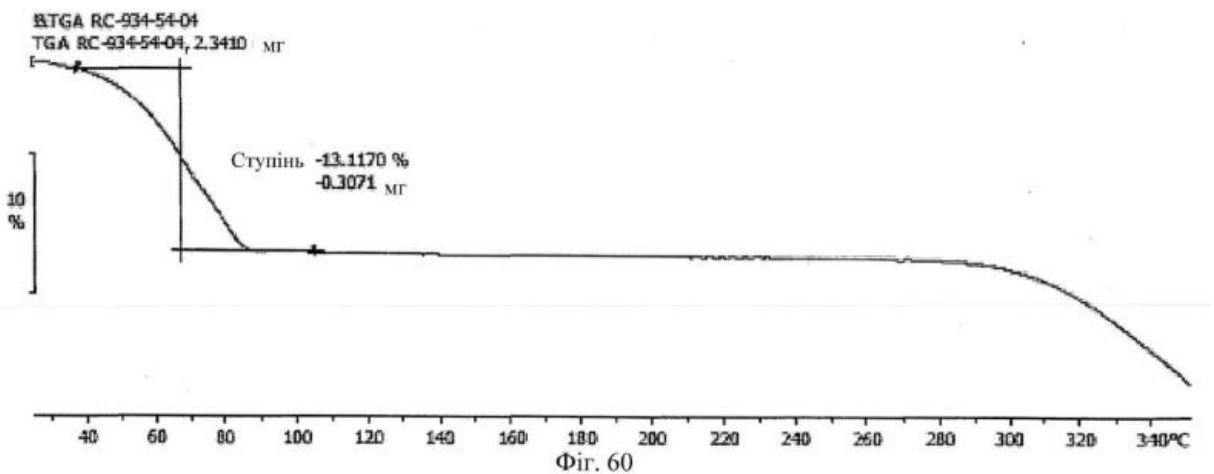
Фіг. 57



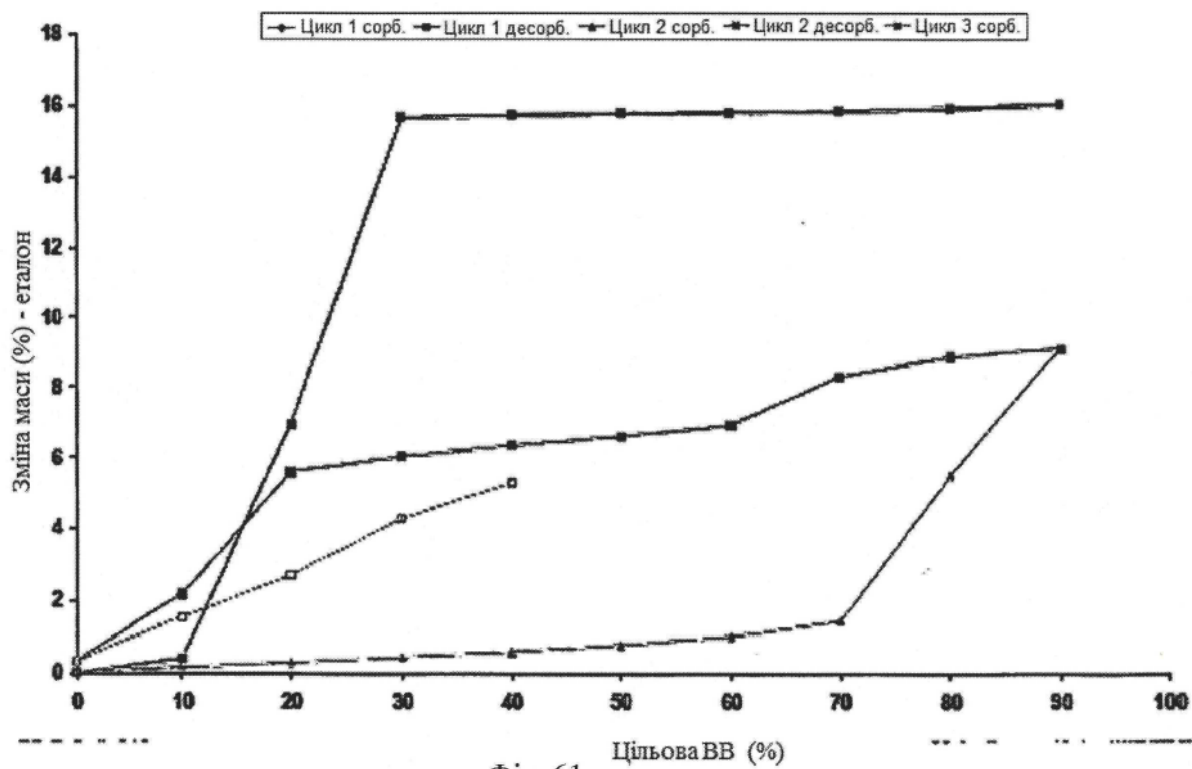
Фиг. 58



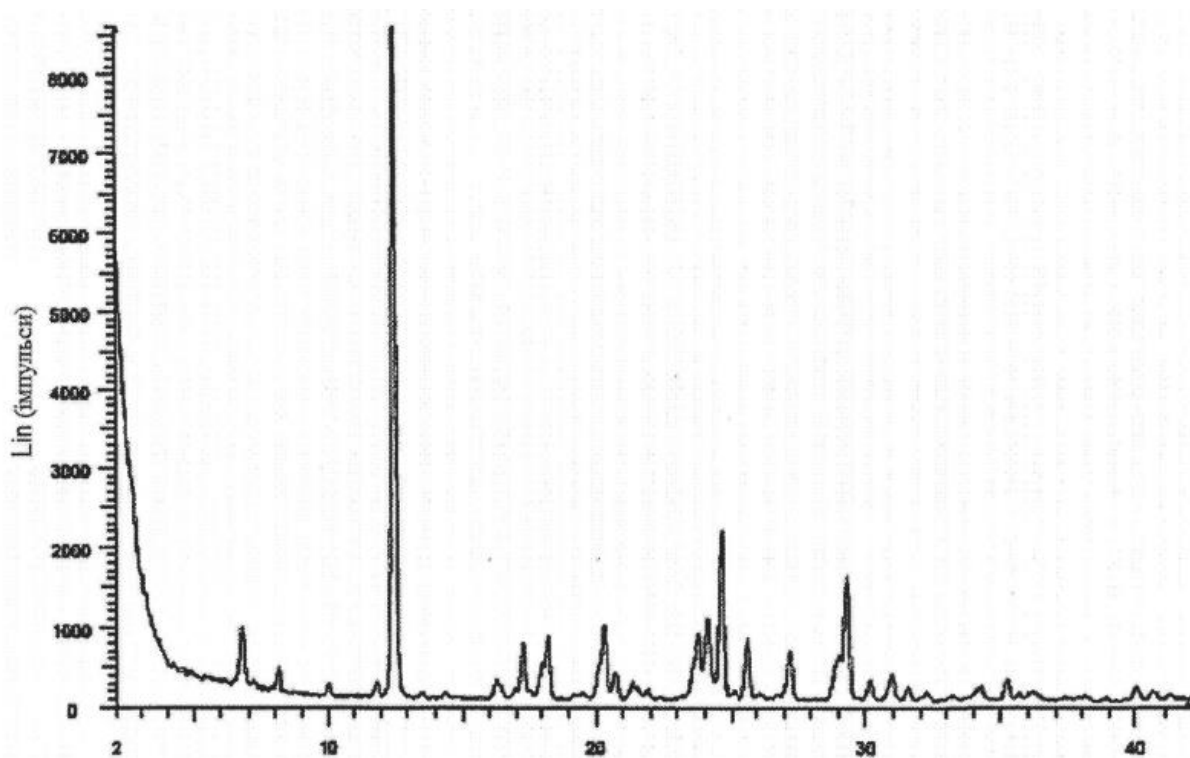
Фиг. 59



Фиг. 60



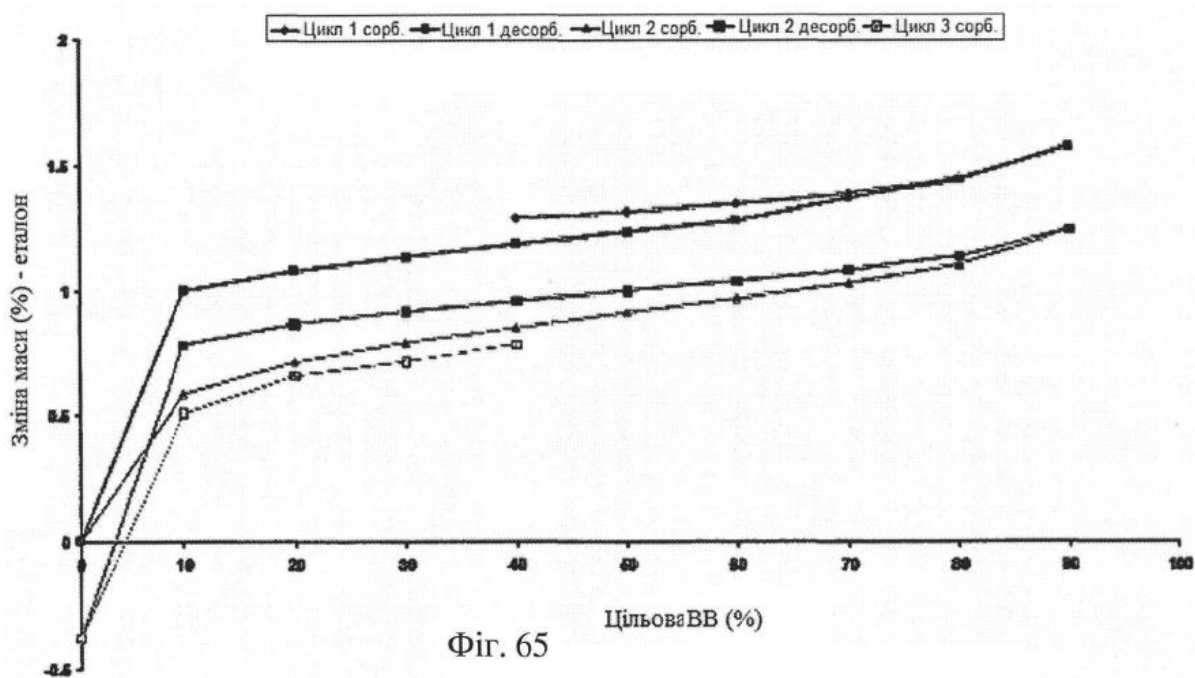
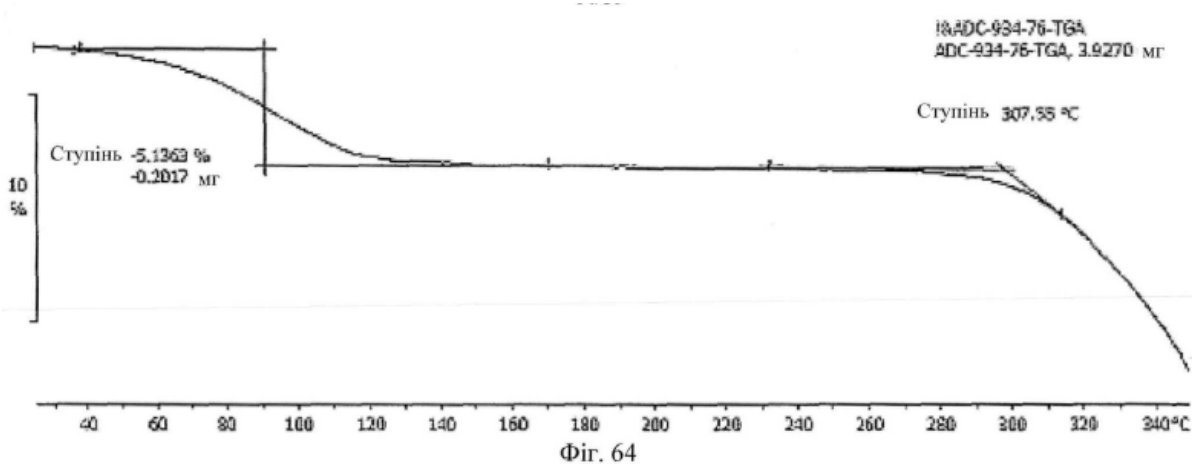
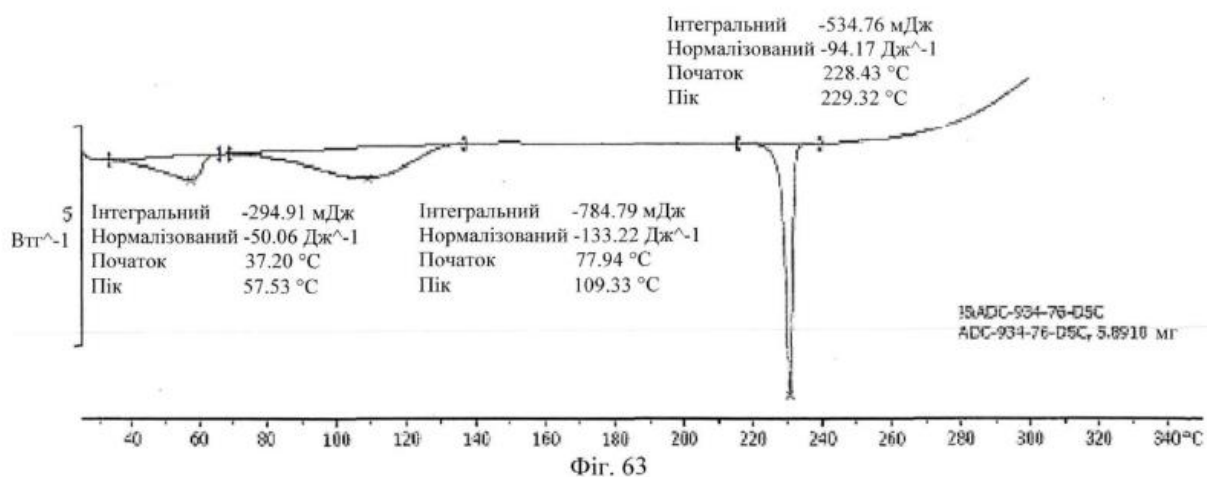
Фіг. 61



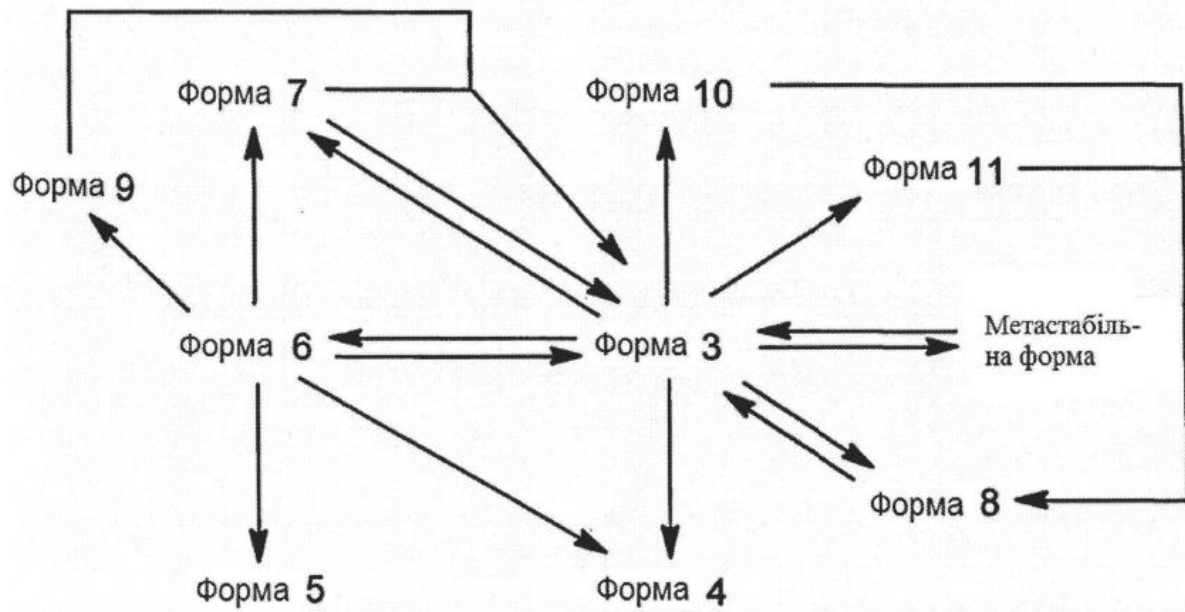
Фіг. 62

Шкала 2 тета









Фіг. 66

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

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