



MD/EP 3740475 T2 2022.09.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3740475 (13) T2

(51) Int. Cl: C07D 401/04 (2006.01.01)
C07D 498/04 (2006.01.01)
C07F 5/02 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2020 1200 (22) Data de depozit: 2019.01.16 (96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 19740733.1, 2019.01.16 (97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3740475, 2020.11.25 (31) Numărul cererii prioritare: 201862618538 P (32) Data de depozit a cererii prioritare: 2018.01.17 (33) Țara cererii prioritare: US	(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 09/2022, 2022.09.30 (80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 16/2022, 2022.04.20 (82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 12/2020, 2020.12.31
(71) Solicitant: CRINETICS PHARMACEUTICALS, INC., US (72) Inventatori: REDDY Jayachandra P., US; MIRMEHRABI Mahmoud, US; KOTA Madhukar, US; DASH Uttam, US; ZHAO Jian, US; ZHU Yunfei, US (73) Titular: CRINETICS PHARMACEUTICALS, INC., US (74) Mandatar autorizat: FOCȘA Valentin	

(54) Procedeu de producere a modulatorilor somatostatinei

(57) Rezumat:

1

Se descriu în prezenta compuși care sunt modulatori ai somatostatinei, metode de preparare a acestor compuși, compoziții farmaceutice și medicamente cuprinzând acești compuși și compuși pentru utilizare în metode de tratament al afecțiunilor, bolilor sau

2

tulburărilor care ar beneficia în urma modulării activității somatostatinei.

Revendicări: 17

Figuri: 10

MD/EP 3740475 T2 2022.09.30

(54) Process of making somatostatin modulators**(57) Abstract:**

1

Described herein are compounds that are somatostatin modulators, methods of making such compounds, pharmaceutical compositions and medicaments comprising such compounds, and methods of using such

2

compounds in the treatment of conditions, diseases, or disorders that would benefit from modulation of somatostatin activity.

Claims: 17

Fig.: 10

Descriere:

(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)

CERERI CONEXE

Prezenta cerere revendică folosul cererii provizorii de brevet U.S. nr. 62/618,538 depuse în 17 ianuarie 2018.

DOMENIUL INVENȚIEI

Se descriu în prezenta compuși care sunt modulatori ai somatostatinei, metode de preparare a acestor compuși, compoziții farmaceutice și medicamente cuprinzând acești compuși și compuși pentru utilizare în metode de tratare a afecțiunilor, bolilor sau tulburărilor care ar beneficia în urma modulării activității somatostatinei.

BAZA INVENȚIEI

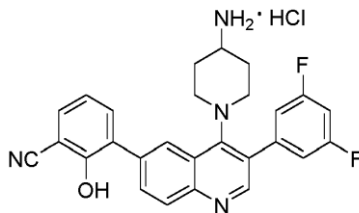
Somatostatina este un hormon peptidic care reglează sistemul endocrin și afectează neurotransmisia și proliferarea celulară prin interacțiune cu receptorii de somatostatină cuplați cu proteina G și inhibarea eliberării a numeroși hormoni secundari. Au fost identificate șase subtipuri de proteine ale receptorilor de somatostatină (SSTR1, SSTR2a, SSTR2b, SSTR3, SSTR4, SSTR5) și sunt codificate de cinci gene diferite ale receptorilor de somatostatină. Modularea unui anumit subtip al receptorului de somatostatină, sau a unei combinații a acestora, este interesantă pentru tratarea afecțiunilor, bolilor sau tulburărilor care ar beneficia în urma modulării activității somatostatinei.

EP 3 053 916 descrie anumiți derivați de 4-(4-aminopiperidin-1-il)-piridină descriși ca agoniști ai subtipului 2 de receptori de somatostatină.

WO 2008/051272 descrie anumiți derivați de 4-(aminoalcoxi)-chinolină descriși ca agoniști ai somatostatinei care sunt selectivi față de receptori de somatostatină subtip 2.

REZUMATUL INVENȚIEI

Într-un aspect, se descrie în prezenta compusul 3-[4-(4-amino-piperidin-1-il)-3-(3,5-difluorofenil)-chinolin-6-il]-2-hidroxi-benzonitril monoclorhidrat, sau solvatul acestuia, având structura următoare:



Într-un alt aspect, se descrie în prezenta 3-[4-(4-amino-piperidin-1-il)-3-(3,5-difluorofenil)-chinolin-6-il]-2-hidroxi-benzonitril monoclorhidrat cristalin, sau solvatul acestuia. În unele aplicări, 3-[4-(4-amino-piperidin-1-il)-3-(3,5-difluorofenil)-chinolin-6-il]-2-hidroxi-benzonitril monoclorhidrat cristalin, sau solvatul acestuia, are: un tipar de difracție pe pulberi a razelor X (XRPD) cu vârfuri la 4.5° 2-Theta, 9.1° 2-Theta, 10.2° 2-Theta, 16.3° 2-Theta, 18.4° 2-Theta și 19.1° 2-Theta; un tipar de difracție pe pulberi a razelor X (XRPD) în mare măsură identic cu cel indicat în **Figura 1**; o termogramă de calorimetrie cu scanare diferențială (DSC) cu o endotermie inițiată la circa 207°C și un vârf la circa 220°C; o termogramă de calorimetrie cu scanare diferențială (DSC) în mare măsură identică cu cea indicată în **Figura 2(a)**; o termogramă de analiză termogravimetrică (TGA) în mare măsură identică cu cea indicată în **Figura 2(b)**; un spectru infraroșu (IR) cu vârfuri la 2223 cm⁻¹, 1620 cm⁻¹, 1595 cm⁻¹, 1457 cm⁻¹, 1238 cm⁻¹, 1220 cm⁻¹ și 1117 cm⁻¹; un spectru infraroșu (IR) în mare măsură identic cu cel indicat în **Figura 3**; un XRPD nemodificat la încălzire la circa 200°C, la expunere la peste 90% umiditate relativă circa 24 de ore sau la expunere la circa 75% RH și 40°C o săptămână sau combinații ale acestora; sau combinații ale acestora.

În unele aplicări, 3-[4-(4-amino-piperidin-1-il)-3-(3,5-difluorofenil)-chinolin-6-il]-2-hidroxi-benzonitril monoclorhidrat cristalin, sau solvatul acestuia, are un tipar de difracție pe pulberi a razelor X (XRPD) cu vârfuri la 4.5° 2-Theta, 9.1° 2-Theta, 10.2° 2-Theta, 16.3° 2-Theta, 18.4° 2-Theta și 19.1° 2-Theta. În unele aplicări, 3-[4-(4-amino-piperidin-1-il)-3-(3,5-difluorofenil)-chinolin-6-il]-2-hidroxi-benzonitril monoclorhidrat cristalin, sau solvatul acestuia, are un tipar XRPD care mai cuprinde vârfuri la 20.7° 2-Theta, 23.3° 2-Theta, 23.4° 2-Theta, 23.6° 2-Theta, 27.1° 2-Theta și 28.0° 2-Theta. În unele aplicări, 3-[4-(4-amino-piperidin-1-il)-3-(3,5-difluorofenil)-chinolin-6-il]-2-hidroxi-benzonitril monoclorhidrat cristalin, sau solvatul acestuia, are un tipar de difracție pe pulberi a razelor X (XRPD) în mare măsură identic cu cel indicat în **Figura 1**. În unele aplicări, 3-[4-(4-amino-piperidin-1-il)-3-(3,5-difluorofenil)-chinolin-6-il]-2-hidroxi-benzonitril monoclorhidrat cristalin, sau solvatul acestuia, are o termogramă de calorimetrie cu scanare diferențială (DSC) cu o endotermie inițiată la circa 207°C și un

vârf la circa 220°C. În unele aplicări, 3-[4-(4-amino-piperidin-1-il)-3-(3,5-difluoro-fenil)-chinolin-6-il]-2-hidroxi-benzonitril monoclorhidrat cristalin, sau solvatul acestuia, are o termogramă de calorimetrie cu scanare diferențială (DSC) în mare măsură identică cu cea indicată în Figura 2(a). În unele aplicări, 3-[4-(4-amino-piperidin-1-il)-3-(3,5-difluoro-fenil)-chinolin-6-il]-2-hidroxi-benzonitril monoclorhidrat cristalin, sau solvatul acestuia, are un XRPD nemodificat la încălzire la circa 200°C. În unele aplicări, 3-[4-(4-amino-piperidin-1-il)-3-(3,5-difluoro-fenil)-chinolin-6-il]-2-hidroxi-benzonitril monoclorhidrat cristalin, sau solvatul acestuia, are un XRPD nemodificat la expunere la peste 90% umiditate relativă 24 de ore și la expunere la circa 75% RH și 40°C o săptămână. În unele aplicări, 3-[4-(4-amino-piperidin-1-il)-3-(3,5-difluoro-fenil)-chinolin-6-il]-2-hidroxi-benzonitril monoclorhidrat cristalin, sau solvatul acestuia, are un spectru infraroșu (IR) cu vârfuri caracteristice la 2223 cm⁻¹, 1620 cm⁻¹, 1595 cm⁻¹, 1457 cm⁻¹, 1238 cm⁻¹, 1220 cm⁻¹ și 1117 cm⁻¹. În unele aplicări, 3-[4-(4-amino-piperidin-1-il)-3-(3,5-difluoro-fenil)-chinolin-6-il]-2-hidroxi-benzonitril monoclorhidrat cristalin, sau solvatul acestuia, are un spectru infraroșu (IR) în mare măsură identic cu spectrul IR indicat în Figura 3.

Într-un alt aspect, se descrie în prezenta o compoziție farmaceutică ce cuprinde 3-[4-(4-amino-piperidin-1-il)-3-(3,5-difluoro-fenil)-chinolin-6-il]-2-hidroxi-benzonitril monoclorhidrat, sau solvatul acestuia, și cel puțin un excipient farmaceutic acceptabil. În unele aplicări compoziția farmaceutică include 3-[4-(4-amino-piperidin-1-il)-3-(3,5-difluoro-fenil)-chinolin-6-il]-2-hidroxi-benzonitril monoclorhidrat cristalin, sau solvatul acestuia. În unele aplicări, compoziția farmaceutică este preparată pentru administrare unui mamifer prin administrare orală. În unele aplicări, compoziția farmaceutică are formă solidă. În unele aplicări, compoziția farmaceutică are formă de tabletă, pilulă sau capsulă.

Într-un alt aspect, se descrie în prezenta o metodă de preparare a 3-[4-(4-amino-piperidin-1-il)-3-(3,5-difluoro-fenil)-chinolin-6-il]-2-hidroxi-benzonitril monoclorhidrat cristalin, sau solvatul acestuia, cuprinzând etapele următoare:

(a) suspensia 3-[4-(4-amino-piperidin-1-il)-3-(3,5-difluoro-fenil)-chinolin-6-il]-2-hidroxi-benzonitril diclorhidratului în 5 volume de amestec izopropanol:apă (1:1);

(i) încălzirea suspensiei de la (a) la circa 45°C;

(ii) adăugarea a circa 0.5 până la circa 1.2 echivalenți de soluție de hidroxid de amoniu, soluție de bicarbonat de sodiu sau soluție de hidroxid de sodiu în suspensia încălzită de la etapa (a)(i) pentru a obține un pH de circa 4.0-6.0;

(iii) adăugarea apei în circa 2 ore în amestecul de la etapa (a)(ii); și

(iv) filtrarea suspensiei de la etapa (a)(iii) pentru a obține 3-[4-(4-amino-piperidin-1-il)-3-(3,5-difluoro-fenil)-chinolin-6-il]-2-hidroxi-benzonitril monoclorhidrat, sau solvatul acestuia;

sau

(b) adăugarea unui solvent adecvat în 3-[4-(4-amino-piperidin-1-il)-3-(3,5-difluoro-fenil)-chinolin-6-il]-2-hidroxi-benzonitril;

(i) adăugarea a circa 1 echivalent de acid clorhidric în amestecul de solvent și 3-[4-(4-amino-piperidin-1-il)-3-(3,5-difluoro-fenil)-chinolin-6-il]-2-hidroxi-benzonitril de la (b); și

(ii) filtrarea solidelor rezultate din etapa (b)(ii) pentru a obține 3-[4-(4-amino-piperidin-1-il)-3-(3,5-difluoro-fenil)-chinolin-6-il]-2-hidroxi-benzonitril monoclorhidrat, solvatul acestuia;

sau

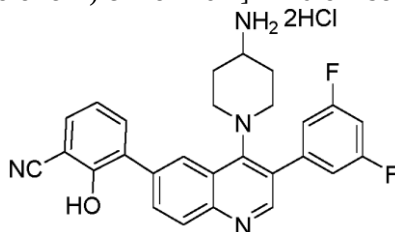
(c) agitarea 3-[4-(4-amino-piperidin-1-il)-3-(3,5-difluoro-fenil)-chinolin-6-il]-2-hidroxi-benzonitril diclorhidratului în circa 20 volume până la circa 50 volume de apă; și

(i) filtrarea solidelor de la etapa (c) pentru a obține 3-[4-(4-amino-piperidin-1-il)-3-(3,5-difluoro-fenil)-chinolin-6-il]-2-hidroxi-benzonitril monoclorhidrat, sau solvatul acestuia.

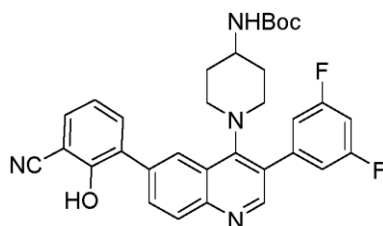
În unele aplicări, se utilizează soluție de hidroxid de amoniu la (a)(ii). În unele aplicări, cantitatea de soluție de hidroxid de amoniu folosită la (a)(ii) este circa 0.8 echivalenți și pH-ul obținut este circa 4.5-4.7.

În unele aplicări, solventul adecvat la (b) este metanol, etanol, alcool izopropilic, acetonă, acetat de metil, acetat de etil, tetrahidrofuran, tetrahidropiran, apă sau combinații ale acestora.

Se descrie de asemenea în prezenta, dar fără a se revendica, un proces de sinteză a 3-[4-(4-amino-piperidin-1-il)-3-(3,5-difluoro-fenil)-chinolin-6-il]-2-hidroxi-benzonitril diclorhidrat:



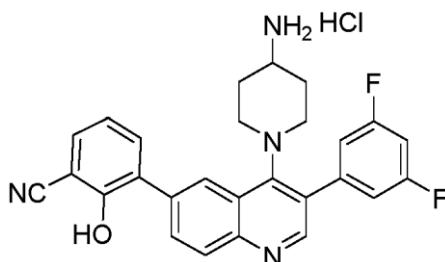
cuprinzând etapa de tratare a compusului A-VI:



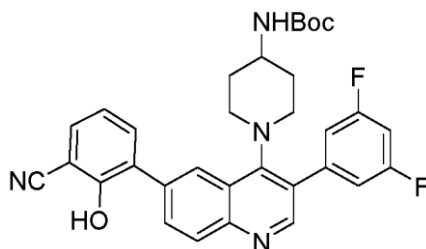
Compus A-VI

cu acid clorhidric într-un solvent adecvat.

Într-un alt aspect, se descrie în prezenta un proces de sinteză a 3-[4-(4-amino-piperidin-1-il)-3-(3,5-difluoro-fenil)-chinolin-6-il]-2-hidroxi-benzonitril monoclorhidrat:



cuprinzând etapele următoare:
(1) tratarea compusului A-VI:

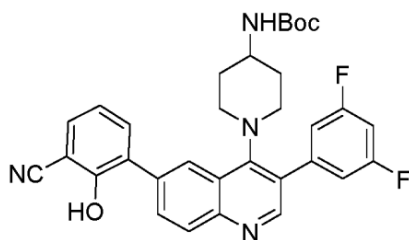


Compus A-VI

cu acid clorhidric într-un solvent adecvat pentru a obține 3-[4-(4-amino-piperidin-1-il)-3-(3,5-difluoro-fenil)-chinolin-6-il]-2-hidroxi-benzonitril diclorhidrat; și (2) tratarea 3-[4-(4-amino-piperidin-1-il)-3-(3,5-difluoro-fenil)-chinolin-6-il]-2-hidroxi-benzonitril diclorhidratului cu amoniac apos pentru a obține 3-[4-(4-amino-piperidin-1-il)-3-(3,5-difluoro-fenil)-chinolin-6-il]-2-hidroxi-benzonitril monoclorhidrat.

În unele aplicări, solventul adecvat este alcool izopropilic, acetat de etil sau acetat de izopropil. În unele aplicări, solventul adecvat este alcool izopropilic.

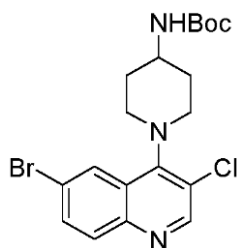
Într-un alt aspect, se descrie în prezenta un proces de preparare a compusului A-VI:



Compus A-VI

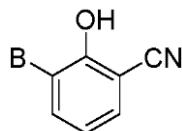
cuprinzând etapele următoare:
(1) reacția compusului A-IV:

6



Compus A-IV

cu compusul 1:



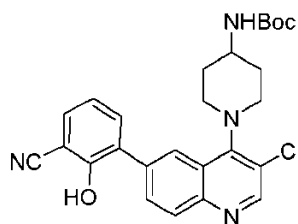
Compus I

5

unde

B este un acid boronic, ester de boronat sau trifluoroborat;

10 în prezența unui catalizator de cuplare, a unei baze corespunzătoare și într-un solvent adecvat, pentru a obține compusul A-V:

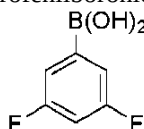


Compus A-V

15

și

(2) reacția compusului A-V cu acid 3,5-difluorofenilboronic:



20

în prezența unui catalizator de cuplare, a unei baze corespunzătoare și într-un solvent adecvat, pentru a obține compusul A-VI.

În unele aplicări, B este un acid boronic sau trifluoroborat.

În unele aplicări, B este un acid boronic. În unele aplicări, B este trifluoroborat.

25

În unele aplicări, catalizatorul de cuplare de la etapa (1) este un catalizator paladiu; baza corespunzătoare de la etapa (1) este trietilamină, diizopropiletilamină, 1,2,2,6,6-pentametilpiperidină, tributilamină, bicarbonat de sodiu, Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃, NaOAc, KOAc, Ba(OH)₂, Na₃PO₄ sau K₃PO₄; și solventul adecvat de la etapa (1) este acetonitril, dimetilformamidă, etanol, tetrahidrofuran, alcool izopropilic, 1,4-dioxan, apă sau combinații ale acestora. În unele aplicări, etapa (1) se efectuează la o temperatură de circa 80°C. În unele aplicări, etapa (1) se efectuează la o temperatură de circa 80-85°C.

30

În unele aplicări, catalizatorul de cuplare de la etapa (1) este un catalizator paladiu; baza corespunzătoare de la etapa (1) este K₂CO₃; și solventul adecvat de la etapa (1) este un amestec de 1,4-dioxan și apă.

35

În unele aplicări, catalizatorul de cuplare de la etapa (2) este un catalizator paladiu; baza corespunzătoare de la etapa (2) este trietilamină, diizopropiletilamină, 1,2,2,6,6-pentametilpiperidină, tributilamină, bicarbonat de sodiu, Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃, NaOAc, KOAc, Ba(OH)₂, Na₃PO₄ sau K₃PO₄; și solventul adecvat de la etapa (2) este acetonitril, dimetilformamidă, etanol, tetrahidrofuran, alcool izopropilic, 1,4-dioxan, apă sau combinații ale acestora. În unele aplicări, etapa (2) se efectuează la o temperatură de circa 90°C până la circa 100°C. În unele aplicări, catalizatorul de cuplare de la etapa (2)

este un catalizator paladiu; baza corespunzătoare de la etapa (2) este K_2CO_3 ; și solventul adecvat de la etapa (2) este un amestec de 1,4-dioxan și apă.

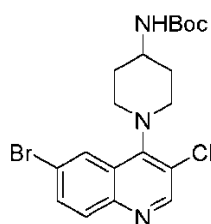
În unele aplicări, compusul **A-V** este izolat înaintea etapei (2).

În unele aplicări, compusul **A-V** nu este izolat înaintea etapei (2).

În unele aplicări, procesul mai cuprinde recristalizarea compusului **A-VI** dintr-un solvent adecvat. În unele aplicări, solventul adecvat este acetat de metil, acetat de etil, acetat de izopropil, metanol, etanol, alcool izopropilic, diclorometan/eter de petrol, acetonitril, tetrahidrofuran/apă, tetrahidrofuran/eter de petrol, dimetilformamidă/apă, diclorometan/metil tert-butil eter, metanol/metil tert-butil eter, metil tert-butil eter sau toluen. În unele aplicări, solventul adecvat este acetat de etil sau acetat de izopropil.

În unele aplicări, procesul mai cuprinde tratarea compusului recristalizat **A-VI** cu un neutralizator metallic. În unele aplicări, neutralizatorul metallic cuprinde SiO_2 , cărbune, soluție apoasă de L-cisteină, a Silicicle neutralizator metallic, Si-tiol, SiliaBond DMT sau SiliaBond cisteină.

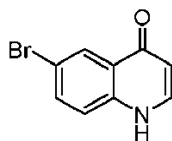
Într-un alt aspect, se descrie în prezenta un proces de preparare a compusului **A-IV**:



Compus **A-IV**

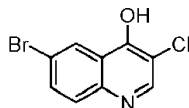
cuprinzând etapele următoare:

(1) clorurarea compusului **A-I**:



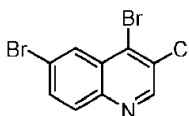
Compus **A-I**

cu un agent de clorurare corespunzător într-un solvent adecvat pentru a obține compusul **A-II**:



Compus **A-II**

(2) bromurarea compusului **A-II** cu un agent de bromurare corespunzător într-un solvent adecvat pentru a obține compusul **A-III**:



Compus **A-III**

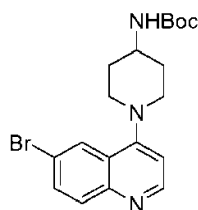
și

(3) cuplarea 4-(*N*-Boc amino)piperidinei cu compusul **A-III** în prezența unei baze corespunzătoare și într-un solvent adecvat pentru a obține compusul **A-IV**;

sau

(i) cuplarea 4-(*N*-Boc amino)piperidinei cu 6-bromo-4-cloro-chinolină în prezența unei baze corespunzătoare și într-un solvent adecvat pentru a obține compusul **4**:

8



Compus 4

și

(ii) clorurarea compusului 4 cu un agent de clorurare corespunzător într-un solvent adecvat pentru a obține compusul A-IV.

În unele aplicări, agentul de clorurare de la etapa (1) este *N*-clorosuccinimidă, acid tricloroizocianuric, clorură de sulfură, clor, hipoclorit de sodiu, hipoclorit de calciu, acid hipocloros sau 2,3,4,5,6,6-hexacloro-2,4-ciclohexadien-1-onă; și solventul adecvat de la etapa (1) este acid acetic, apă, etanol, metanol, toluen, diclorometan, tetrahidrofuran, dioxan sau *N,N*-dimetilformamidă.

În unele aplicări, agentul de clorurare de la etapa (1) este *N*-clorosuccinimidă; și solventul adecvat de la etapa (1) este acid acetic.

În unele aplicări, agentul de bromurare de la etapa (2) este tribromură de fosfor, oxibromură de fosfor, acid bromhidric, brom sau dibromotrifetilfosforan; și solventul adecvat de la etapa (2) este acetonitril, apă, etanol, izopropanol, diclorometan, toluen, *N,N*-dimetilformamidă, acid acetic sau acetone.

În unele aplicări, agentul de bromurare de la etapa (2) este tribromură de fosfor; și solventul adecvat de la etapa (2) este *N,N*-dimetilformamidă.

În unele aplicări, baza corespunzătoare de la etapa (3) este trietilamină, diizopropiletilamină, 1,8-diazabicycloundec-7-en, 1,2,2,6,6-pentametilpiperidină, tributilamină, bicarbonat de sodiu, Na_2CO_3 , K_2CO_3 sau Cs_2CO_3 ; și solventul adecvat de la etapa (3) este *N,N*-dimetilformamidă, *N,N*-dimetilacetamidă, dimetilsulfoxid, diclorometan, cloroform, tetraclorură de carbon, dioxan, tetrahidrofuran, toluen, acetonitril, etanol sau izopropanol.

În unele aplicări, baza de la etapa (3) este diizopropiletilamină; și solventul adecvat de la etapa (3) este dimetilsulfoxid.

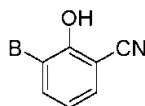
În unele aplicări, baza corespunzătoare de la etapa (i) este trietilamină, diizopropiletilamină, 1,8-diazabicycloundec-7-en, 1,2,2,6,6-pentametilpiperidină, tributilamină, bicarbonat de sodiu, Na_2CO_3 , K_2CO_3 sau Cs_2CO_3 ; și solventul adecvat de la etapa (i) este *N,N*-dimetilformamidă, *N,N*-dimetilacetamidă, dimetilsulfoxid, diclorometan, cloroform, tetraclorură de carbon, dioxan, tetrahidrofuran, toluen, acetonitril, etanol sau izopropanol.

În unele aplicări, baza de la etapa (i) este K_2CO_3 ; și solventul adecvat de la etapa (i) este *N,N*-dimetilformamidă.

În unele aplicări, agentul de clorurare de la etapa (ii) este *N*-clorosuccinimidă, acid tricloroizocianuric, clorură de sulfură, clor, hipoclorit de sodiu, hipoclorit de calciu, acid hipocloros sau 2,3,4,5,6,6-hexacloro-2,4-ciclohexadien-1-onă; și solventul adecvat de la etapa (ii) este acid acetic, apă, etanol, metanol, toluen, diclorometan, tetrahidrofuran, dioxan sau *N,N*-dimetilformamidă.

În unele aplicări, agentul de clorurare de la etapa (ii) este *N*-clorosuccinimidă; și solventul adecvat de la etapa (ii) este toluen.

Se descrie de asemenea în prezenta un proces de preparare a compusului 1:



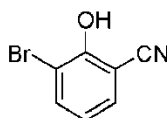
Compus 1

unde

B este un acid boronic sau ester de boronat; cuprinzând etapele următoare:

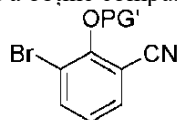
(1) protejarea grupei hidroxil a compusului 2:

9



Compus 2

cu o grupă protectoare adecvată (PG') pentru a obține compusul 2a:



Cor. Compus 2a

5

(2) reacția compusului 2a cu un agent de borilare în condiții de reacție adecvate; și

(3) îndepărtarea grupei protectoare (PG') pentru a obține compusul 1.

În unele aplicări, B este un acid boronic.

În unele aplicări, procesul mai cuprinde conversia B într-un trifluoroborat.

În unele aplicări, agentul de borilare este triizopropil borat, trimetil borat, tetrahidroxidibor, pinacolboran, catecolboran, bis(neopentil glicolato)dibor, bis(pinacolato)dibor, bis(hexilen glicolato)dibor, bis(catecolato)dibor, 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan, 4,6,6-trimetil-1,3,2-dioxaborinan, diizopropilamină boran, bis(neopentil glicolato)dibor, bis(catecolato)dibor sau bis(pinacolato)dibor.

În unele aplicări, condițiile de reacție adecvate de la (2) cuprind utilizarea reactivilor de schimb al halogenelor metalice. În unele aplicări, condițiile de reacție adecvate de la (2) cuprind utilizarea reactivilor de schimb al halogenelor metalice selectați dintre reactivi Grignard și reactivi alchil litu. În unele aplicări, condițiile de reacție adecvate de la (2) cuprind utilizarea clorurii de izopropil magneziu în tetrahidrofuran.

În unele aplicări, agentul de borilare este triizopropil borat și condițiile de reacție adecvate de la (2) cuprind utilizarea clorurii de izopropil magneziu în tetrahidrofuran.

În unele aplicări, condițiile de reacție adecvate de la (2) cuprind utilizarea condițiilor de reacție mediate de metale de tranziție.

În unele aplicări, condițiile de reacție adecvate de la (2) cuprind utilizarea condițiilor de reacție mediate de metal paladiu.

În unele aplicări, grupa protectoare adecvată (PG') este metoximetil, etoxietil, metoxipropil, benziloximetil, 2-metoxietoximetil, benzil, *para*-metoxibenzil, 2-naftilmetil, metil, alil, tetrahidropiranil, acetil, benzoil, 2,2,2-tricloroetil carbonil, trimetilsilil, trietilsilil, triizopropil silil, *tert*-butildimetilsilil sau *tert*-butildifenilsilil.

În unele aplicări, grupa protectoare adecvată (PG') este metoximetil, 2-metoxietoximetil, benzil, *para*-metoxibenzil, metil, alil, tetrahidropiran-2-il, [2-(trimetilsilil)etoxi]metil, trimetilsilil, trietilsilil, triizopropil silil, *tert*-butildimetilsilil sau *tert*-butildifenilsilil.

În unele aplicări, grupa protectoare adecvată (PG') este metoximetil, etoxietil, metoxipropil, benziloximetil, 2-metoxietoximetil, benzil, *para*-metoxibenzil, 2-naftilmetil, metil, alil sau tetrahidropiranil. În unele aplicări, grupa protectoare adecvată (PG') este metoximetil, etoxietil sau 2-metoxietoximetil. În unele aplicări, grupa protectoare adecvată (PG') este metoximetil.

În unele aplicări, grupa protectoare adecvată (PG') este acetil, benzoil sau 2,2,2-tricloroetil carbonil. În unele aplicări, grupa protectoare adecvată (PG') este acetil.

În unele aplicări, îndepărtarea grupei protectoare în etapa (3) se realizează prin tratament cu acid clorhidric, acid bromhidric, acid acetic, acid trifluoroacetic, acid paratoluensulfonic, ZnBr₂, hidrogen pe Pd/C, 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzochinona (DDQ), tribromură de bor, triclorură de bor, iodură de trimetilsilil, Pd(PPh₃)₄, fluorură de tetra-*n*-butilamoniu (TBAF) sau HF-piridină.

În unele aplicări, grupa protectoare adecvată (PG') este metoximetil; și îndepărtarea grupei protectoare în etapa (3) se realizează prin tratament cu acid clorhidric.

Se prevăd articole de fabricație, care includ material de ambalare, un modulator al somatostatinei sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un solvat al acestuia, conform descrierii din prezenta, în materialul de ambalare și o etichetă care indică folosirea modulatorului somatostatinei sau a sării acceptabile farmaceutic sau a solvatului acestuia pentru modularea uneia sau mai multor proteine ale receptorilor de somatostatină sau pentru tratarea, prevenirea sau ameliorarea unuia sau mai multor simptome ale unei boli

sau afecțiuni care ar beneficia în urma modulării unuia sau mai multor subtipuri ale proteinelor receptorilor de somatostatina.

Alte obiective, caracteristici și avantaje ale compuşilor, metodelor și compozițiilor descrise în prezenta vor reieși din următoarea descriere detaliată.

SCURTĂ DESCRIERE A FIGURILOR

Figura 1. Tiparul de difracție pe pulberi a razelor X (XRPD) al compusului A, sare mono-HCl.

Figura 2(a). Termograma de calorimetrie cu scanare diferențială (DSC).

Figura 2(b). Termograma de analiză termogravimetrică/calorimetrie cu scanare diferențială (TGA/DSC) a compusului A, sare mono-HCl.

Figura 3. Spectrul infraroșu (IR) al compusului A, sare mono-HCl.

Figura 4. Tiparul de difracție pe pulberi a razelor X (XRPD) al compusului A, sare di-HCl.

Figura 5(a). Termograma de calorimetrie cu scanare diferențială (DSC) a compusului A, sare di-HCl.

Figura 5(b). Termograma de analiză termogravimetrică (TGA) a compusului A, sare di-HCl.

Figura 6. Spectrul infraroșu (IR) al compusului A, sare di-HCl.

Figura 7(a). Tiparul A de difracție pe pulberi a razelor X (XRPD) al compusului A, baza liberă.

Figura 7(b). Tiparul B de difracție pe pulberi a razelor X (XRPD) al compusului A, baza liberă.

Figura 7(c). Tiparul C de difracție pe pulberi a razelor X (XRPD) al compusului A, baza liberă.

Figura 8(a). Termograma de calorimetrie cu scanare diferențială (DSC) a tiparului C al compusului A, baza liberă.

Figura 8(b). Termograma de analiză termogravimetrică (TGA) a tiparului C al compusului A, baza liberă.

Figura 9. Tiparul de difracție pe pulberi a razelor X (XRPD) al compusului A, sare mono-HCl înainte (spectrele inferioare) și după (spectrele superioare) testului de sorbție dinamică a vaporilor (DVS) între 2 și 95% umiditate relativă (RH).

Figura 10. Tiparul de difracție pe pulberi a razelor X (XRPD) al compusului A, sare di-HCl, înainte (spectrele inferioare) și după (spectrele superioare) testului de sorbție dinamică a vaporilor (DVS) între 2 și 95% umiditate relativă (RH).

DESCRIERE DETALIATĂ A INVENȚIEI

Somatostatina (SST), cunoscută de asemenea ca un factor de inhibare a eliberării somatotropinei (SRIF), a fost izolată inițial ca o peptidă de 14 aminoacizi din hipotalamus ovin (Brazeau et al., Science 179, 77-79, 1973). A fost izolată ulterior o peptidă de 28 de aminoacizi extinsă *N*-terminal cu activitate biologică similară cu somatostatina de 14 aminoacizi (Pradayrol et al., FEBS Letters, 109, 55-58, 1980; Esch et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77, 6827-6831, 1980). SST este o peptidă reglatoare produsă de mai multe tipuri de celule în răspuns la alte neuropeptide, neurotransmițători, hormoni, citokine și factori de creștere. SST acționează prin căile endocrine și paracrine pentru a afecta celulele țintă. Multe dintre aceste efecte sunt asociate cu inhibarea secreției altor hormoni, cel mai notabil hormonul de creștere (GH). Sunt produse de o varietate largă de tipuri celulare în sistemul nervos central (CNS) și intestinale și au funcții multiple, inclusiv modularea secreției hormonului de creștere (GH), insulinei, glucagonului, precum și a multor altor hormoni anti-proliferativi.

Aceste acțiuni pleotropice ale somatostatinelor sunt mediate de șase proteine ale receptorilor de somatostatina (SSTR1, SSTR2a, SSTR2b, SSTR3, SSTR4, SSTR5). Cele șase proteine ale receptorilor de somatostatina sunt codificate de cinci gene diferite ale receptorilor de somatostatina (Reisine & Bell, Endocr Rev. 16, 427-442, 1995; Patel & Srikant, Trends Endocrinol Metab 8, 398-405, 1997). Toți receptorii sunt membri ai subgrupului clasa A al superfamiliei GPCR. Receptorul SSTR2a este subtipul exprimat cel mai larg în tumori umane și este receptorul dominant prin care este suprimată secreția GH. Dacă nu se indică altceva, termenul SSTR2 înseamnă SSTR2a.

Este posibilă modularea selectivă a oricăruia dintre subtipurile receptorilor de somatostatina sau o combinație a acestora. În unele aplicări, modularea selectivă a oricăruia dintre subtipurile receptorilor de somatostatina față de celelalte subtipuri ale receptorilor de somatostatina sau o combinație a acestora este utilă într-o varietate de aplicări clinice. În unele aplicări, modularea selectivă a oricăruia dintre subtipurile receptorilor de somatostatina față de celelalte subtipuri ale receptorilor de somatostatina reduce efectele secundare nedorite într-o varietate de aplicări clinice.

De exemplu, modularea activității SSTR2 mediază inhibarea eliberării hormonului de creștere (GH) din hipofiza anterioară și eliberării glucagonului din pancreas. SSTR2 este implicată de asemenea în multe alte funcții biologice cum ar fi, nelimitativ, proliferarea celulară, nocicepția, inflamația și angiogeneza. În unele aplicări, se utilizează un modulator SSTR2 selectiv în tratamentul acromegaliei, tumorilor neuroendocrine intestinale, durerii, neuropatiilor, nefropatiilor și inflamației, precum și retinopatiilor rezultate din dezvoltarea aberantă a vaselor sanguine. În alte aplicări, un modulator SSTR2

selectiv se utilizează în tratamentul artritei, durerii, cancerului, bolii intestinale inflamatorii, sindromului intestinului iritabil, bolii Crohn, bolii Cushing, leziunii pulmonare acute, sindromului de detresă respiratorie acută și tulburărilor oftalmice cum ar fi degenerescența maculară legată de vârstă (AMD), retinopatie diabetică, edem macular diabetic și oftalmologia Graves, printre altele.

5 În unele aplicări, agonistii SSTR4 prezintă efecte anti-inflamatorii și anti-nociceptive.

În unele aplicări, agonistii SSTR3 inhibă secreția insulinei.

În unele aplicări, agonistii SSTR5 inhibă secreția insulinei. În plus, SSTR5 a fost implicată de asemenea pentru modularea eliberării hormonului de creștere.

10 Peptida somatostatina și subtipurile sale de receptori sunt de asemenea larg exprimate în creier și perturbarea sau diminuarea activității lor este posibil implicată în câteva tulburări psihiatrice și neurodegenerative. De exemplu, concentrațiile somatostatinei în cortexul cerebral și hipocamp sunt reduse la schizofrenici și una dintre descoperirile neuropatologice cele mai solide în acest grup de pacienți este un deficit în interneuronii inhibitori corticali care exprimă somatostatina. Somatostatina este exprimată de asemenea la nivel ridicat în regiuni ale creierului asociate cu convulsii și a fost de asemenea

15 implicată ca având un rol important în epilepsie. Nivelurile de somatostatină sunt diminuate în hipocampus pacienților cu Alzheimer și Parkinson, sugerând refacerea semnalizării ca o țintă posibilă a medicamentelor pentru neurodegenerare.

Într-un aspect, compușii descriși în prezenta sunt modulatori ai SSTR2. În unele aplicări, compușii descriși în prezenta modulează selectiv activitatea SSTR2 față de ceilalți receptori ai somatostatinei.

20

În unele aplicări, compușii descriși aici pot fi administrați oral unui mamifer care necesită tratament cu un modulator al somatostatinei.

În unele aplicări, modulatorii receptorilor de somatostatină descriși în prezenta au utilitate într-o gamă largă de aplicări terapeutice. În unele aplicări, modulatorii receptorilor de somatostatină descriși în prezenta se folosesc în tratarea unei varietăți de boli sau afecțiuni cum ar fi, nelimitativ acromegalie, tumori neuroendocrine, retinopatii și alte tulburări oftalmice, neuropatie, nefropatie, boli respiratorii, cancere, durere, boli neurodegenerative, boli inflamatorii, precum și tulburări psihiatrice și neurodegenerative. În unele aplicări, modulatorii receptorilor de somatostatină descriși în prezenta se folosesc în tratamentul acromegaliei la un mamifer.

25

În unele aplicări, modulatorii receptorilor de somatostatină descriși în prezenta inhibă secreția diferiților hormoni și factori trofici la mamifere. În unele aplicări, compușii se folosesc pentru a suprima anumite secreții endocrine, cum ar fi, nelimitativ GH, insulina, glucagon și prolactina. Supresia anumitor secreții endocrine este utilă în tratarea tulburărilor precum acromegalie; tumori endocrine cum ar fi carcinoide, VIPOame, insulinoame și glucagonoame; sau diabet și patologii legate de diabet, inclusiv retinopatie, neuropatie și nefropatie. În unele aplicări, modulatorii receptorilor de somatostatină descriși în prezenta se folosesc pentru supresia secrețiilor exocrine în pancreas, stomac și intestine, pentru tratarea tulburărilor precum pancreatită, fistule, ulcere hemoragice și diaree asociată cu boli precum SIDA sau holera. Tulburările care implică secreții autocrine sau paracrine ale factorilor trofici cum ar fi IGF-1 (precum și unii factori endocri) care pot fi tratate prin administrarea compușilor descriși în prezenta

30

35 includ cancere mamare, de prostată și pulmonare (epidermoide micro și macrocelulare), precum și hepatoame, neuroblastoame, adenocarcinoame de colon și pancreatice (tip ductal), condrosarcoame și melanoame, retinopatie diabetică și ateroscleroză asociată cu grefe vasculare și restenoză în urma angioplastiei.

În unele aplicări, modulatorii receptorilor de somatostatină descriși în prezenta se folosesc pentru a suprima mediatorii inflamației neurogenice (de ex. substanța P sau tahikininele) și se pot folosi pentru a trata artrita reumatoidă; psoriazis; inflamația topică precum cea asociată cu arsuri solare, eczemă sau alte surse de prurit; boala intestinală inflamatorie; sindromul intestinului iritabil; alergii, inclusiv astm și alte boli respiratorii. În alte aplicări, modulatorii receptorilor de somatostatină descriși în prezenta funcționează ca neuromodulatori în sistemul nervos central și sunt utili în tratarea bolii Alzheimer și a altor forme de demență, durere și migrene. În unele aplicări, modulatorii receptorilor de somatostatină descriși în prezenta asigură citoprotecție în tulburări care implică fluxul sanguin splanhnic, inclusiv ciroză și varice esofagiene.

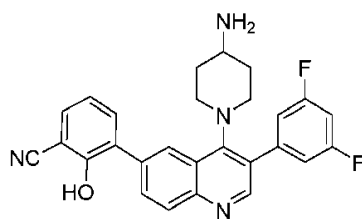
45

50

Compusul A este un modulator al somatostatinei util în metodele de tratament descrise în prezenta.

55 **Compusul A**

În sensul folosit în prezenta, **compusul A** se referă la 3-(4-(4-amino-piperidin-1-il)-3-(3,5-difluorofenil)-chinolin-6-il)-2-hidroxi-benzonitril, având structura chimică indicată mai jos.



Compus A

În unele aplicări, **compusul A** este amorf.

În unele aplicări, **compusul A** este cristalin.

În unele aplicări, **compusul A** este cristalin și are un tipar de difracție pe pulberi a razelor X cu vârfuri la 9.2° 2-Theta, 12.3° 2-Theta, 14.4° 2-Theta și 24.0° 2-Theta. În unele aplicări, **compusul A** este cristalin și are un tipar de difracție pe pulberi a razelor X în mare măsură similar cu XRPD indicat în **Figura 7(a)**.

În unele aplicări, **compusul A** este cristalin și are un tipar de difracție pe pulberi a razelor X cu vârfuri la 5.9° 2-Theta, 13.9° 2-Theta, 14.2° 2-Theta, 17.5° 2-Theta și 24.6° 2-Theta. În unele aplicări, **compusul A** este cristalin și are un tipar de difracție pe pulberi a razelor X în mare măsură similar cu XRPD indicat în **Figura 7(b)**.

În unele aplicări, **compusul A** este cristalin și se caracterizează ca având: un tipar de difracție pe pulberi a razelor X (XRPD) cu vârfuri la 7.2° 2-Theta, 8.3° 2-Theta, 10.9° 2-Theta și 12.0° 2-Theta; un tipar de difracție pe pulberi a razelor X (XRPD) în mare măsură identic cu cel indicat în **Figura 7(c)**; o termogramă de calorimetrie cu scanare diferențială (DSC) cu o endotermie inițiată la circa 128°C și un vârf la circa 145°C; o termogramă de calorimetrie cu scanare diferențială (DSC) în mare măsură identică cu cea indicată în **Figura 8(a)**; o termogramă de calorimetrie cu scanare diferențială (DSC) în mare măsură identică cu cea indicată în **Figura 8(a)**; o termogramă de analiză termogravimetrică (TGA) în mare măsură identică cu cea indicată în **Figura 8(b)**; sau combinații ale acestora.

În unele aplicări, **compusul A** este cristalin și se caracterizează ca având cel puțin una dintre următoarele proprietăți:

a) un tipar de difracție pe pulberi a razelor X (XRPD) cu vârfuri la 7.2° 2-Theta, 8.3° 2-Theta, 10.9° 2-Theta și 12.0° 2-Theta;

b) un tipar de difracție pe pulberi a razelor X (XRPD) în mare măsură identic cu cel indicat în

Figura 7(c);

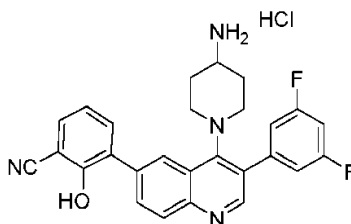
c) o termogramă de calorimetrie cu scanare diferențială (DSC) cu o endotermie inițiată la circa 128°C și un vârf la circa 145°C;

d) o termogramă de calorimetrie cu scanare diferențială (DSC) în mare măsură identică cu cea indicată în **Figura 8(a)**.

În unele aplicări, **compusul A** este cristalin și se caracterizează ca având cel puțin două dintre proprietățile selectate de la a) la d). În unele aplicări, **compusul A** este cristalin și se caracterizează ca având cel puțin trei dintre proprietățile selectate de la a) la d). În unele aplicări, **compusul A** este cristalin și se caracterizează ca având proprietățile a), b), c) și d).

În unele aplicări, **compusul A** este cristalin și are un tipar de difracție pe pulberi a razelor X (XRPD) cu vârfuri la 7.2° 2-Theta, 8.3° 2-Theta, 10.9° 2-Theta și 12.0° 2-Theta. În unele aplicări, **compusul A** este cristalin și are un tipar de difracție pe pulberi a razelor X (XRPD) în mare măsură identic cu cel indicat în **Figura 7(c)**. În unele aplicări, **compusul A** este cristalin și are o termogramă de calorimetrie cu scanare diferențială (DSC) cu o endotermie inițiată la circa 128°C și un vârf la circa 145°C. În unele aplicări, **compusul A** este cristalin și are o termogramă de calorimetrie cu scanare diferențială (DSC) în mare măsură identică cu cea indicată în **Figura 8(a)**.

Se divulgă în prezenta o sare acceptabilă farmaceutic a **compusului A**. Sarea acceptabilă farmaceutic a **compusului A** conform revendicărilor este sarea monoclorhidrat (**Compus A-HCl**):



Compus A-HCl

În unele aplicări, **compusul A-HCl** este amorf.

În unele aplicări, **compusul A-HCl** este cristalin.

În unele aplicări, **compusul A-HCl** este cristalin și se caracterizează ca având: un tipar de difracție pe pulberi a razelor X (XRPD) cu vârfuri la 4.5° 2-Theta, 9.1° 2-Theta, 10.2° 2-Theta, 16.3° 2-Theta, 18.4° 2-Theta și 19.1° 2-Theta; un tipar de difracție pe pulberi a razelor X (XRPD) în mare măsură identic cu cel indicat în **Figura 1**; o termogramă de calorimetrie cu scanare diferențială (DSC) cu o endotermie inițiată la circa 207°C și un vârf la circa 220°C; o termogramă de calorimetrie cu scanare diferențială (DSC) în mare măsură identică cu cea indicată în **Figura 2(a)**; o termogramă de analiză termogravimetrică (TGA) în mare măsură identică cu cea indicată în **Figura 2(b)**; un spectru infraroșu (IR) cu vârfuri la 2223 cm⁻¹, 1620 cm⁻¹, 1595 cm⁻¹, 1457 cm⁻¹, 1238 cm⁻¹, 1220 cm⁻¹ și 1117 cm⁻¹; un spectru infraroșu (IR) în mare măsură identic cu cel indicat în **Figura 3**; un XRPD nemodificat la încălzire la circa 200°C, la expunere la peste 90% umiditate relativă circa 24 de ore sau la expunere la circa 75% RH și 40°C o săptămână sau combinații ale acestora; sau combinații ale acestora.

În unele aplicări, **compusul A-HCl** este cristalin și se caracterizează ca având cel puțin una dintre următoarele proprietăți:

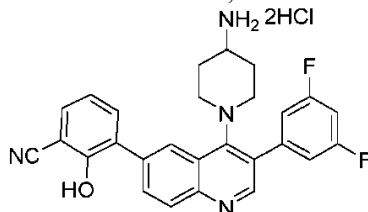
- a) un tipar de difracție pe pulberi a razelor X (XRPD) cu vârfuri la 4.5° 2-Theta, 9.1° 2-Theta, 10.2° 2-Theta, 16.3° 2-Theta, 18.4° 2-Theta și 19.1° 2-Theta;
- b) un tipar de difracție pe pulberi a razelor X (XRPD) în mare măsură identic cu cel indicat în **Figura 1**;
- c) o termogramă de calorimetrie cu scanare diferențială (DSC) cu o endotermie inițiată la circa 207°C și un vârf la circa 220°C;
- d) o termogramă de calorimetrie cu scanare diferențială (DSC) în mare măsură identică cu cea indicată în **Figura 2(a)**;
- e) un spectru infraroșu (IR) cu vârfuri caracteristice la 2223 cm⁻¹, 1620 cm⁻¹, 1595 cm⁻¹, 1457 cm⁻¹, 1238 cm⁻¹, 1220 cm⁻¹ și 1117 cm⁻¹;
- f) un spectru infraroșu (IR) în mare măsură identic cu cel indicat în **Figura 3**;
- g) absorbție reversibilă a apei (~4.5% g/g) între 2 și 95% umiditate relativă (RH);
- h) absorbție reversibilă a apei (~2.3%) între 15 și 75% umiditate relativă (RH);
- i) un XRPD nemodificat după analiza DVS la 90% RH și temperatura camerei în 24 ore; sau
- j) un XRPD nemodificat după analiza DVS la 75% RH și 40°C o săptămână.

În unele aplicări, **compusul A-HCl** este cristalin și se caracterizează ca având cel puțin două dintre proprietățile selectate de la a) la j). În unele aplicări, **compusul A-HCl** este cristalin și se caracterizează ca având cel puțin trei dintre proprietățile selectate de la a) la j). În unele aplicări, **compusul A-HCl** este cristalin și se caracterizează ca având cel puțin patru dintre proprietățile selectate de la a) la j). În unele aplicări, **compusul A-HCl** este cristalin și se caracterizează ca având cel puțin cinci dintre proprietățile selectate de la a) la j). În unele aplicări, **compusul A-HCl** este cristalin și se caracterizează ca având cel puțin șase dintre proprietățile selectate de la a) la j). În unele aplicări, **compusul A-HCl** este cristalin și se caracterizează ca având cel puțin șapte dintre proprietățile selectate de la a) la j). În unele aplicări, **compusul A-HCl** este cristalin și se caracterizează ca având cel puțin nouă dintre proprietățile selectate de la a) la j). În unele aplicări, **compusul A-HCl** este cristalin și se caracterizează ca având proprietățile a), b), c), d), e), f), g), h), i) și j).

În unele aplicări, **compusul A-HCl** este cristalin și are un tipar de difracție pe pulberi a razelor X (XRPD) cu vârfuri la 4.5° 2-Theta, 9.1° 2-Theta, 10.2° 2-Theta, 16.3° 2-Theta, 18.4° 2-Theta și 19.1° 2-Theta. În unele aplicări, **compusul A-HCl** este cristalin și are un tipar de difracție pe pulberi a razelor X (XRPD) în mare măsură identic cu cel indicat în **Figura 1**. În unele aplicări, **compusul A-HCl** este cristalin și are o termogramă de calorimetrie cu scanare diferențială (DSC) cu o endotermie inițiată la circa 207°C și un vârf la circa 220°C. În unele aplicări, **compusul A-HCl** este cristalin și are o termogramă de calorimetrie cu scanare diferențială (DSC) în mare măsură identică cu cea indicată în **Figura 2(a)**. În unele aplicări, **compusul A-HCl** este cristalin și are un spectru infraroșu (IR) cu vârfuri

caracteristice la 2223 cm^{-1} , 1620 cm^{-1} , 1595 cm^{-1} , 1457 cm^{-1} , 1238 cm^{-1} , 1220 cm^{-1} și 1117 cm^{-1} . În unele aplicări, **compusul A-HCl** este cristalin și are un spectru infraroșu (IR) în mare măsură identic cu cel indicat în **Figura 3**. În unele aplicări, **compusul A-HCl** este cristalin și are absorbție reversibilă a apei (~4.5% g/g) între 2 și 95% umiditate relativă (RH). În unele aplicări, **compusul A-HCl** este cristalin și are absorbție reversibilă a apei (~2.3%) între 15 și 75% umiditate relativă (RH). În unele aplicări, **compusul A-HCl** este cristalin și are un XRPD nemodificat după analiza DVS la 90% RH și temperatura camerei în 24 ore. În unele aplicări, **compusul A-HCl** este cristalin și are un XRPD nemodificat după analiza DVS la 75% RH și 40°C o săptămână.

Se divulgă de asemenea, dar fără a se revendica, sarea diclorhidrat (**Compus A-2HCl**):



Compus A-2HCl

În unele aplicări, **compusul A-2HCl** este amorf.

În unele aplicări, **compusul A-2HCl** este cristalin.

În unele aplicări, **compusul A-2HCl** este cristalin și se caracterizează ca având: un tipar de difracție pe pulberi a razelor X (XRPD) cu vârfuri la 5.4° 2-Theta și 7.3° 2-Theta; un tipar de difracție pe pulberi a razelor X (XRPD) în mare măsură identic cu cel indicat în **Figura 4**; o termogramă de calorimetrie cu scanare diferențială (DSC) cu o endotermie inițiată la circa 233°C și un vârf la circa 252°C; o termogramă de calorimetrie cu scanare diferențială (DSC) în mare măsură identică cu cea indicată în **Figura 5(a)**; o termogramă de analiză termogravimetrică (TGA) în mare măsură identică cu cea indicată în **Figura 5(b)**; un spectru infraroșu (IR) cu vârfuri caracteristice la 2227 cm^{-1} , 1620 cm^{-1} , 1594 cm^{-1} , 1456 cm^{-1} , 1439 cm^{-1} , 1321 cm^{-1} și 1122 cm^{-1} ; un spectru infraroșu (IR) în mare măsură identic cu cel indicat în **Figura 6**; absorbție reversibilă a apei (~18% g/g) între 2 și 95% umiditate relativă (RH); absorbție reversibilă a apei (~9% g/g) între 2 și 95% umiditate relativă (RH); un XRPD nemodificat după analiza DVS la 90% RH și temperatura camerei în 24 ore; un XRPD nemodificat după analiza DVS la 75% RH și 40°C o săptămână; sau combinații ale acestora.

În unele aplicări, **compusul A-2HCl** este cristalin și are cel puțin una dintre următoarele proprietăți:

- un tipar de difracție pe pulberi a razelor X (XRPD) cu vârfuri la 5.4° 2-Theta și 7.3° 2-Theta;
- un tipar de difracție pe pulberi a razelor X (XRPD) în mare măsură identic cu cel indicat în **Figura 4**;
- o termogramă de calorimetrie cu scanare diferențială (DSC) cu o endotermie inițiată la circa 233°C și un vârf la circa 252°C;
- o termogramă de calorimetrie cu scanare diferențială (DSC) în mare măsură identică cu cea indicată în **Figura 5(a)**;
- un spectru infraroșu (IR) cu vârfuri caracteristice la 2227 cm^{-1} , 1620 cm^{-1} , 1594 cm^{-1} , 1456 cm^{-1} , 1439 cm^{-1} , 1321 cm^{-1} și 1122 cm^{-1} ;
- un spectru infraroșu (IR) în mare măsură identic cu cel indicat în **Figura 6**;
- absorbție reversibilă a apei (~18% g/g) între 2 și 95% umiditate relativă (RH);
- absorbție reversibilă a apei (~9% g/g) între 2 și 95% umiditate relativă (RH);
- un XRPD nemodificat după analiza DVS la 90% RH și temperatura camerei în 24 ore; sau
- un XRPD nemodificat după analiza DVS la 75% RH și 40°C o săptămână.

În unele aplicări, **compusul A-2HCl** este cristalin și se caracterizează ca având cel puțin două dintre proprietățile selectate de la a) la j). În unele aplicări, **compusul A-2HCl** este cristalin și se caracterizează ca având cel puțin trei dintre proprietățile selectate de la a) la j). În unele aplicări, **compusul A-2HCl** este cristalin și se caracterizează ca având cel puțin patru dintre proprietățile selectate de la a) la j). În unele aplicări, **compusul A-2HCl** este cristalin și se caracterizează ca având cel puțin cinci dintre proprietățile selectate de la a) la j). În unele aplicări, **compusul A-2HCl** este cristalin și se caracterizează ca având cel puțin șase dintre proprietățile selectate de la a) la j). În unele aplicări, **compusul A-2HCl** este cristalin și se caracterizează ca având cel puțin șapte dintre proprietățile selectate de la a) la j). În unele aplicări, **compusul A-2HCl** este cristalin și se caracterizează ca având cel puțin nouă dintre proprietățile selectate de la a) la j). În unele aplicări, **compusul A-2HCl** este cristalin și se caracterizează ca având cel puțin nouă dintre proprietățile selectate de la a) la j).

compusul A-2HCl este cristalin și se caracterizează ca având proprietățile a), b), c), d), e), f), g), h), i) și j)).

În unele aplicări, **compusul A-2HCl** este cristalin și are un tipar de difracție pe pulberi a razelor X (XRPD) cu vârfuri caracteristice la 5.4° 2-Theta și 7.3° 2-Theta. În unele aplicări, **compusul A-2HCl** este cristalin și are un tipar de difracție pe pulberi a razelor X (XRPD) în mare măsură identic cu cel indicat în **Figura 4**. În unele aplicări, **compusul A-2HCl** este cristalin și are o termogramă de calorimetrie cu scanare diferențială (DSC) cu o endotermie inițiată la circa 233°C și un vârf la circa 252°C . În unele aplicări, **compusul A-2HCl** este cristalin și are o termogramă de calorimetrie cu scanare diferențială (DSC) în mare măsură identică cu cea indicată în **Figura 5(a)**. În unele aplicări, **compusul A-2HCl** este cristalin și are un spectru infraroșu (IR) cu vârfuri caracteristice la 2227 cm^{-1} , 1620 cm^{-1} , 1594 cm^{-1} , 1456 cm^{-1} , 1439 cm^{-1} , 1321 cm^{-1} și 1122 cm^{-1} . În unele aplicări, **compusul A-2HCl** este cristalin și are un spectru infraroșu (IR) în mare măsură identic cu cel indicat în **Figura 6**. În unele aplicări, **compusul A-2HCl** este cristalin și are absorbție reversibilă a apei ($\sim 18\%$ g/g) între 2 și 95% umiditate relativă (RH). În unele aplicări, **compusul A-2HCl** este cristalin și are absorbție reversibilă a apei ($\sim 9\%$ g/g) între 2 și 95% umiditate relativă (RH). În unele aplicări, **compusul A-2HCl** este cristalin și are un XRPD nemodificat după analiza DVS la 90% RH și temperatura camerei în 24 ore. În unele aplicări, **compusul A-2HCl** este cristalin și are un XRPD nemodificat după analiza DVS la 75% RH și 40°C o săptămână.

Sinteza compusului A, compusului A-HCl și compusului A-2HCl

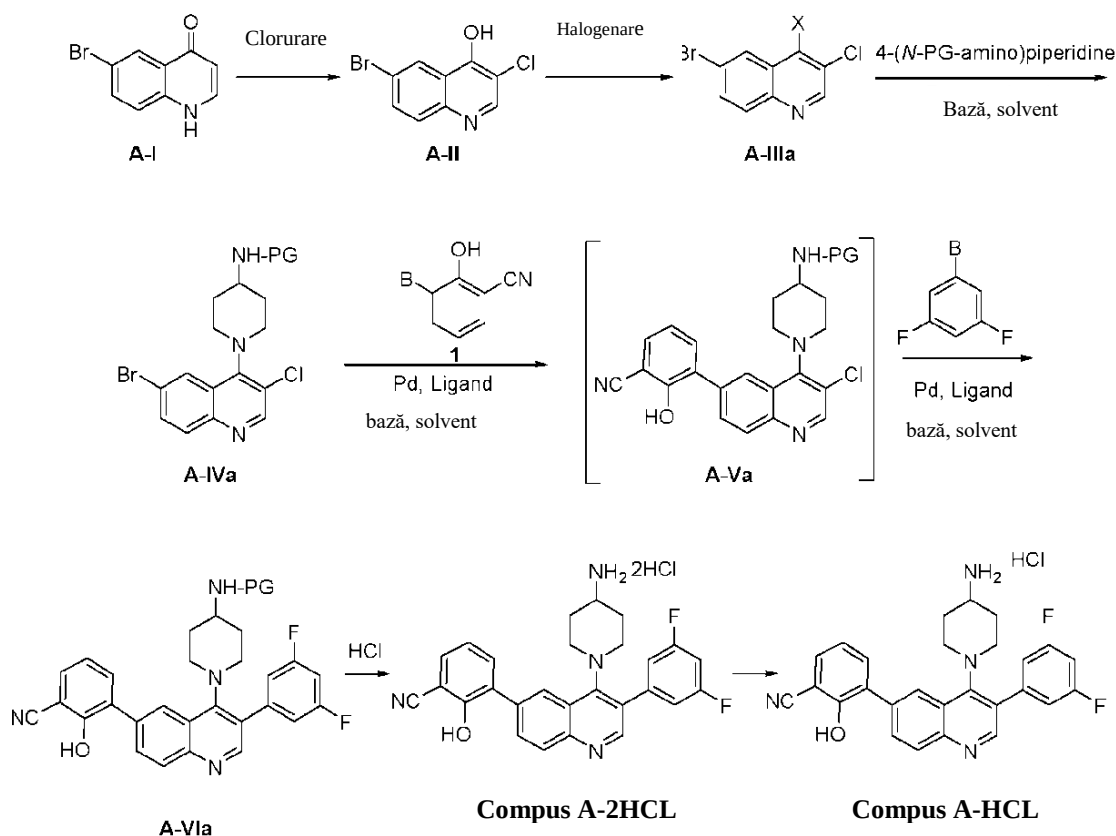
Compușii descriși în prezenta sunt sintetizați folosind tehnici de sinteză standard sau metode cunoscute în domeniu în combinație cu metode descrise în prezenta. Dacă nu se indică altceva, se folosesc metode convenționale de spectroscopie de masă, NMR, HPLC.

Compușii se prepară folosind tehnici de chimie organică standard precum cele descrise, de exemplu în March's Advanced Organic Chemistry, ed. 6, John Wiley & Sons, Inc. Se pot folosi condiții de reacție alternative pentru transformările sintetice descrise în prezenta, cum ar fi schimbarea solventului, temperatura de reacție, timpul de reacție, precum și diferiți reactivi chimici și alte condiții de reacție.

În reacțiile descrise, poate fi necesară protejarea grupelor funcționale reactive, de exemplu grupe hidroxil sau amino, acolo unde acestea sunt dorite în produsul final, pentru a evita participarea lor nedorită în reacții. O descriere detaliată a tehnicilor aplicabile pentru crearea grupelor protectoare și îndepărtarea lor este prevăzută în Greene & Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, ed. 3, John Wiley & Sons, New York, NY, 1999 și Kocienski, Protective Groups, Thieme Verlag, New York, NY, 1994.

Se divulgă în prezenta metode de sinteză a **compusului A**, **compusului A-HCl** și **compusului A-2HCl**, așa cum se indică în **Schema A**.

Schema A



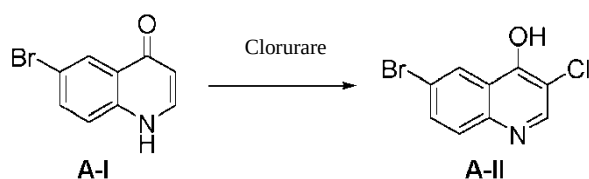
În unele aplicări, clorurarea compusului **A-I** produce compusul **A-II**. Compusul **A-II** reacționează cu un agent de bromurare sau clorurare pentru a obține compusul **A-IIIa** (unde X este Cl sau Br). În unele aplicări, compusul **A-II** reacționează cu un agent de bromurare pentru a obține compusul **A-IIIa**, unde X este Br (i.e. compusul **A-III**). Cuplarea **A-IIIa** cu 4-(N-PG-amino)piperidină produce compusul **A-IVa** (unde PG este o grupă protectoare amino adecvată). Compusul **A-IVa** suferă o reacție Suzuki cu compusul **1** pentru a obține compusul **A-Va**, care suferă o a doua reacție Suzuki cu (3,5-difluorofenil)B (unde fiecare B reprezintă în mod independent un acid boronic, ester de boronat sau trifluoroborat) pentru a produce compusul **A-VIa**. În unele aplicări, fiecare B este un acid boronic. În unele aplicări, (3,5-difluorofenil)B este acid (3,5-difluorofenil)boronic. În unele aplicări, se utilizează același catalizator Pd în ambele reacții Suzuki. În alte aplicări, se folosesc catalizatori Pd diferiți în fiecare reacție Suzuki. În unele aplicări, fiecare reacție Suzuki se realizează în același solvent. În alte aplicări, fiecare reacție Suzuki se realizează în solvenți diferiți. În unele aplicări, compusul **A-Va** este izolat înaintea celei de-a doua reacții Suzuki. În alte aplicări, cele două reacții Suzuki se efectuează într-un singur vas de reacție fără izolarea sau purificarea compusului **A-Va**. În unele aplicări, paladiu rezidual se îndepărtează din compusul **A-VIa** cu ajutorul unui neutralizator de paladiu, cum ar fi SiO₂, cărbune, L-cisteină, SilicaBond cisteină, Si-Tiol, SilicaBond DMT etc..

Deprotejarea grupei PG a compusului **A-VIa** și tratarea cu HCl produce compusul **A-2HCl**, care este convertit în compusul **A-HCl**. În unele aplicări, compusul **A-HCl** sau compusul **A-2HCl** este tratat cu o bază corespunzătoare, cum ar fi hidroxid de sodiu, sodiu carbonat, bicarbonat de sodiu etc., pentru a obține compusul **A** (forma de bază liberă).

În unele aplicări, când PG este tert-butiloxycarbonil (Boc), atunci compusul **A-VIa** este tratat cu HCl pentru a obține compusul **A-2HCl**, care este convertit în compusul **A-HCl**. În unele aplicări, compusul **A-HCl** sau compusul **A-2HCl** este tratat cu o bază corespunzătoare, cum ar fi hidroxid de sodiu, sodiu carbonat, bicarbonat de sodiu etc., pentru a obține compusul **A** (forma de bază liberă).

În unele aplicări, forma cristalină a compusului **A**, compusului **A-HCl** sau compusului **A-2HCl** este izolată direct din amestecul de reacție. În unele aplicări, forma cristalină a compusului **A**, compusului **A-HCl** sau compusului **A-2HCl** este formată prin recristalizare dintr-un solvent adecvat. Solvenții adecvați includ, nelimitativ, apă, metanol, etanol, acetat de etil, acetat de izopropil, pentan, hexani, heptan sau combinații ale acestora.

Sinteza 6-bromo-3-clorochinolin-4-ol (A-II)



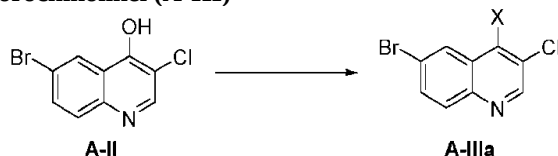
În unele aplicări, compusul **A-II** este produs prin clorurarea **A-I**. În unele aplicări, clorurarea este realizată tratând **A-I** cu un agent de clorurare, cum ar fi *N*-clorosuccinimidă (NCS), acid tricloroizocianuric (TCA), clorură de sulfură, clor, hipoclorit de sodiu, hipoclorit de calciu, acid hipocloros sau 2,3,4,5,6,6-hexacloro-2,4-ciclohexadien-1-onă etc.. În unele aplicări, clorurarea se realizează tratând **A-I** cu *N*-clorosuccinimidă (NCS).

În unele aplicări, clorurarea se efectuează într-un solvent adecvat cum ar fi acid acetic, apă, etanol, metanol, toluen, diclorometan, tetrahidrofuran, dioxan, *N,N*-dimetilformamidă etc..

În unele aplicări, clorurarea se efectuează în acid acetic. În unele aplicări, 1 volum de acid acetic se referă la o cantitate având un volum identic cu cel al reactivilor în reacție, i.e., **A-I** și/sau NCS. În unele aplicări, reacția se efectuează în circa 5, 7.5, 10, 12.5, 15 sau 20 volume de acid acetic. În unele aplicări, reacția se efectuează în circa 10 volume de acid acetic. În unele aplicări, reacția se efectuează în circa 12.5 volume de acid acetic. În unele aplicări, reacția se efectuează în circa 20 volume de acid acetic.

În unele aplicări, clorurarea se efectuează la temperatură ridicată. În unele aplicări, temperatura reacției este între circa 40°C și circa 150°C. În unele aplicări, temperatura reacției este între circa 40°C și circa 120°C. În unele aplicări, temperatura reacției este între circa 40°C și circa 100°C. În unele aplicări, temperatura reacției este între circa 40°C și circa 80°C. În unele aplicări, temperatura reacției este între circa 40°C și circa 60°C. În unele aplicări, temperatura reacției este între circa 45°C și circa 55°C. În unele aplicări, temperatura reacției este circa 40°C, 45°C, 50°C, 55°C sau 60°C. În unele aplicări temperatura reacției este circa 50°C.

Sinteza 4,6-dibromo-3-clorochinolinei (**A-III**)



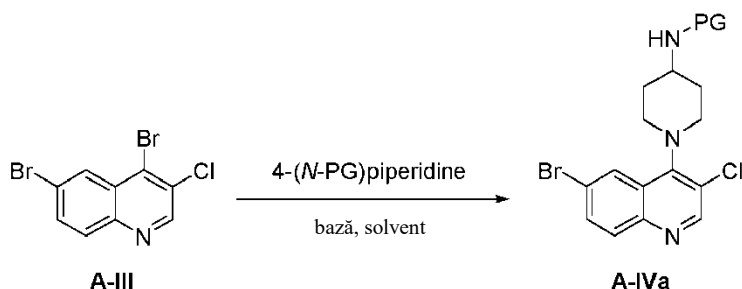
În unele aplicări, grupa hidroxil a compusului **A-II** este convertită într-un atom de halogen (X este Br sau Cl). În unele aplicări, halogenarea este bromurare. În unele aplicări, halogenarea este clorurare.

În unele aplicări, compusul **A-II** este bromurat cu tribromură de fosfor (PBr₃), oxibromură de fosfor (POBr₃), acid bromhidric, brom, dibromotrifetilfosforan etc.. În unele aplicări, **A-II** este bromurat cu PBr₃. În unele aplicări, când **A-II** este bromurat, produsul este **A-III**.

În unele aplicări, compusul **A-II** este clorurat cu POCl₃, clorură de tionil etc.. În unele aplicări, **A-II** este clorurat cu POCl₃.

În unele aplicări, reacția de halogenare se efectuează într-un solvent adecvat. În unele aplicări, solventul adecvat este acetonitril, apă, etanol, izopropanol, diclorometan, toluen, *N,N*-dimetilformamidă, acid acetic, acetonă etc.. În unele aplicări, solventul de halogenare este DMF. În unele aplicări, temperatura reacției este între 0°C și 30°C. În unele aplicări, temperatura reacției este între 0°C și temperatura camerei. În unele aplicări, reacția începe la 0°C și se încălzește la temperatura camerei.

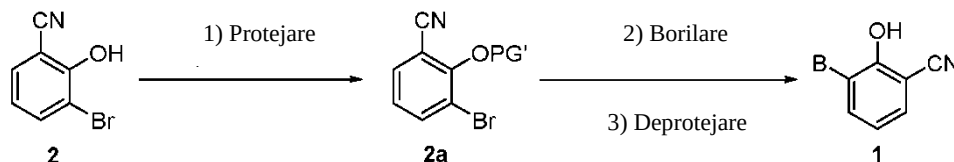
Sinteza 1-(6-bromo-3-clorochinolin-4-il)piperidinei *N*-protejate (**A-IVa**)



În unele aplicări, compusul **A-IVa** se produce prin clorurarea compusului **4a**. În unele aplicări, clorurarea se realizează prin tratarea compusului **4a** cu un agent de clorurare, cum ar fi *N*-clorosuccinimidă (NCS), acid tricloroizocianuric (TCA), clorură de sulfură, clor, hipoclorit de sodiu, hipoclorit de calciu, acid hipocloros sau 2,3,4,5,6,6-hexacloro-2,4-ciclohexadien-1-onă etc.. În unele aplicări, clorurarea se realizează prin tratarea compusului **4a** cu *N*-clorosuccinimidă (NCS). În unele

aplicări, clorurarea se efectuează într-un solvent adecvat cum ar fi acid acetic, apă, etanol, metanol, toluen, diclorometan, tetrahidrofuran, dioxan, *N,N*-dimetilformamidă etc.. În unele aplicări, clorurarea se efectuează în toluen. În unele aplicări, clorurarea se efectuează la temperatură ridicată. În unele aplicări, temperatura reacției este între circa 40°C și circa 150°C. În unele aplicări, temperatura reacției este între circa 40°C și circa 120°C. În unele aplicări, temperatura reacției este între circa 40°C și circa 100°C. În unele aplicări, temperatura reacției este între circa 50°C și circa 80°C. În unele aplicări temperatura reacției este circa 70°C.

Sinteza acidului (3-ciano-2-hidroxifenil)boronic (compus 1)



Se divulgă de asemenea în prezenta o procedură în două etape de sinteză a compusului 1, unde B este un acid boronic sau ester de boronat, procedura cuprinzând (1) protejarea grupei hidroxil a compusului 2 cu o grupă protectoare adecvată (PG') pentru a genera compusul 2a; (2) reacția compusului 2a cu un agent de borilare în condiții de reacție adecvate; și (3) îndepărtarea grupei protectoare (PG') pentru a obține compusul 1.

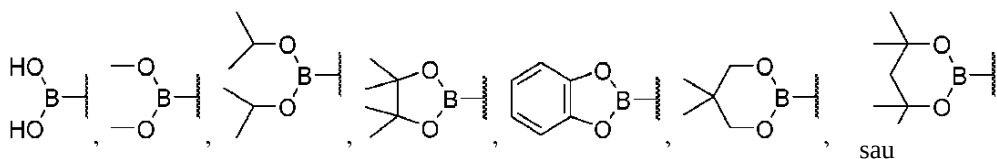
În unele aplicări, grupa protectoare adecvată (PG') este metoximetil (MOM), etoxietil (EE), metoxipropil (MOP), benziloximetil (BOM), 2-metoxietoximetil (MEM), benzil (Bn), *para*-metoxibenzil (PMB), 2-naftilmetil (Nap), metil (Me), alil, tetrahidropirani (THP), acil (Ac), benzoil (Bz), 2,2,2-tricloroetil carbonil (Troc), [2-(trimetilsilil)etoxi]metil, trimetilsilil (TMS), trietilsilil (TES), triizopropil silil (TIPS), *tert*-butildimetilsilil (TBDMS) sau *tert*-butildifenilsilil (TBDPS).

În unele aplicări, grupa protectoare adecvată (PG') este metoximetil, 2-metoxietoximetil, benzil, *para*-metoxibenzil, metil, alil, tetrahidropirani, [2-(trimetilsilil)etoxi]metil, trimetilsilil, trietilsilil, triizopropil silil, *tert*-butildimetilsilil sau *tert*-butildifenilsilil. În unele aplicări, grupa protectoare adecvată (PG') este metoximetil sau 2-metoxietoximetil. În unele aplicări, grupa protectoare adecvată (PG') este metoximetil. În unele aplicări, grupa protectoare adecvată (PG') este acil.

În unele aplicări, îndepărtarea grupei protectoare în etapa (3) se realizează cu diferiți reactivi în funcție de grupa protectoare respectivă. În unele aplicări, îndepărtarea grupei protectoare în etapa (3) se realizează prin tratament cu acid clorhidric, acid bromhidric, acid acetic, acid trifluoroacetic, acid tosic, ZnBr₂, hidrogen pe Pd/C, 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzochinonă (DDQ), tribromură de bor, trichlorură de bor, iodură de trimetilsilil, Pd(PPh₃)₄, fluorură de tetra-*n*-butilamoniu (TBAF) sau HF-piridină. În unele aplicări, îndepărtarea grupei protectoare în etapa (3) se realizează prin tratament cu acid clorhidric, acid bromhidric, acid acetic, acid trifluoroacetic sau acid tosic. În unele aplicări, îndepărtarea grupei protectoare în etapa (3) se realizează prin tratament cu acid clorhidric.

În unele aplicări, agentul de borilare este pinacolboran, catecholboran, bis(neopentil glicolato)dibor, bis(pinacolato)dibor, bis(hexilen glicolato)dibor, bis(catecolato)dibor, tetrahidroxidibor, trimetoxiboron, triisopropoxiboron, 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan, 4,6,6-trimetil-1,3,2-dioxaborolan, diizopropilamin boran, bis(neopentil glicolato)dibor, bis(catecolato)dibor sau bis(pinacolato)dibor. În unele aplicări, condițiile de reacție adecvate de la (2) cuprind utilizarea reactivilor de schimb al halogenelor metalice. În unele aplicări, condițiile de reacție adecvate de la (2) cuprind utilizarea reactivilor de schimb al halogenelor metalice selectați dintre reactivi Grignard și reactivi alchil litiu. În unele aplicări, condițiile de reacție adecvate de la (2) cuprind utilizarea clorurii de izopropil magneziu în tetrahidrofuran. În unele aplicări, agentul de borilare este triisopropoxiboron și condițiile de reacție adecvate de la (2) cuprind utilizarea clorurii de izopropil magneziu în tetrahidrofuran. În unele aplicări, condițiile de reacție adecvate de la (2) cuprind utilizarea condițiilor de reacție mediate de metale de tranziție. În unele aplicări, condițiile de reacție adecvate de la (2) cuprind utilizarea condițiilor de reacție mediate de metal paladiu.

În unele aplicări, B este un acid boronic sau un ester boronic. În unele aplicări, B este



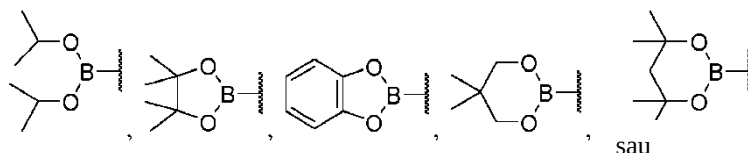
În unele aplicări, B este un acid boronic. În unele aplicări, B este



În unele aplicări, B este un ester boronic. În unele aplicări, B este



5



În unele aplicări, procesul mai cuprinde o etapă suplimentară (4) de conversie a acidului boronic sau esterului de boronat într-un trifluoroborat. În aceste aplicări, B este

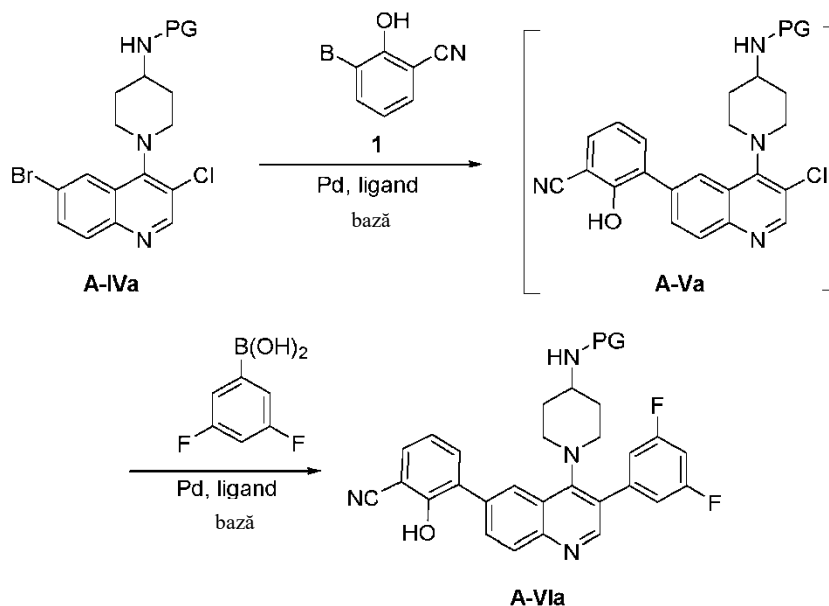
10



În unele aplicări, această conversie se realizează prin tratarea compusului conținând bor cu KHF₂.

15

Sinteza *tert*-butil (1-(6-(3-ciano-2-hidroxifenil)-3-(3,5-difluorofenil)chinolin-4-il)piperidin-4-il)carbamatului (compus A-VI)



20

În unele aplicări, compusul **A-Via** este sintetizat din compusul A-IVa. În unele aplicări, compusul **A-Via** se prepară efectuând două reacții Suzuki succesive ale **A-IVa**. În unele aplicări, compusul **A-IVa** reacționează într-o primă reacție Suzuki cu compusul 1, un catalizator paladiu adecvat, un ligand adecvat și o bază corespunzătoare într-un solvent adecvat pentru a obține compusul **A-Va**. În unele aplicări, compusul **A-Va** reacționează într-o a doua reacție Suzuki cu acid 3,5-difluorofenilboronic, un catalizator paladiu adecvat, un ligand adecvat și o bază corespunzătoare într-un solvent adecvat pentru a obține compusul **A-Via**. În unele aplicări, compusul **A-Va** este izolat înaintea celei de-a doua reacții Suzuki. În unele aplicări, compusul **A-Va** nu este izolat înaintea celei de-a doua reacții Suzuki. Când PG este Boc, compusul **A-Va** este compusul **A-V**.

25

30

În unele aplicări, bazele corespunzătoare în reacțiile Suzuki includ baze aminice și baze anorganice. Bazele aminice corespunzătoare pentru reacții Suzuki includ, nelimitativ, trietilamină, diizopropiltilamină, 1,2,2,6,6-pentametilpiperidină, tributilamină, 1,8-diazabicycloundec-7-en (DBU) etc.. Bazele anorganice corespunzătoare pentru reacții Suzuki includ, nelimitativ, NaOAc, KOAc, Ba(OH)₂, Li₂CO₃, Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃, Na₃PO₄, K₃PO₄ etc.. În unele aplicări, baza în fiecare reacție

Suzuki este identică. În unele aplicări, baza în fiecare reacție Suzuki nu este identică. În unele aplicări, se utilizează circa 1, 2, 3, 4, 5 sau 6 echivalenți de bază în reacția(iile) Suzuki. În unele aplicări, când compusul **A-Va** nu este izolat înaintea celei de-a doua reacții Suzuki, nu este necesară bază suplimentară în reacție.

În unele aplicări, cantitatea de paladiu pentru fiecare reacție Suzuki este mai mică decât circa 0.05 echiv. În unele aplicări, cantitatea de paladiu pentru fiecare reacție Suzuki este de la circa 0.05 echiv până la circa 0.2 echiv. În unele aplicări, cantitatea de paladiu pentru fiecare reacție Suzuki este circa 0.05, 0.1, 0.15 sau 0.2 echiv. În unele aplicări, cantitatea de paladiu pentru fiecare reacție Suzuki este identică. În unele aplicări, cantitatea de paladiu pentru fiecare reacție Suzuki nu este identică.

În unele aplicări, se utilizează un ligand adecvat pentru catalizatorul paladiu. În unele aplicări, ligandul este un ligand fosfină. În unele aplicări, ligandul este un ligand fosfină alifatică, cum ar fi trimetil fosfină, triclohexilfosfină, tri-tert-butil-fosfină etc.. În unele aplicări, ligandul este o fosfină aromatică, cum ar fi XPhos, SPhos, JohnPhos, Amphos, trifenilfosfină, metildifenilfosfină etc.. În unele aplicări, ligandul este un ligand fosfit, cum ar fi trimetilfosfit, trifenilfosfit etc.. În unele aplicări, ligandul este un ligand bis-fosfină, cum ar fi difenilfosfinometan (dppm), difenil fosfinoetan (dppe), 1,1'-bis(difenilfosfino) ferocen (dppf) etc.. În unele aplicări, ligandul pentru fiecare reacție Suzuki este identic. În unele aplicări, ligandul pentru fiecare reacție Suzuki nu este identic.

În unele aplicări, sursa de paladiu în una sau ambele reacții Suzuki este o sursă Pd(0), cum ar fi Pd₂(dba)₃, Pd(PPh₃)₄ etc.. În unele aplicări, sursa de paladiu în una sau ambele reacții Suzuki este o sursă Pd(II), cum ar fi PdCl₂, Pd(OAc)₂, PdCl₂(PPh₃)₂, PdCl₂(dppf)•DCM, PdCl₂(Amphos) etc.. În unele aplicări, sursa de paladiu în fiecare reacție Suzuki este identică. În unele aplicări, sursa de paladiu în fiecare reacție Suzuki este diferită.

În unele aplicări, sistemul de solvenți folosit în una sau ambele reacții Suzuki este un singur solvent. În unele aplicări, sistemul de solvenți folosit în una sau ambele reacții Suzuki este un amestec de cosolvenți. În unele aplicări, sistemul de solvenți folosit în una sau ambele reacții Suzuki este toluen, DMF, acetonitril, EtOH, IPA, THF, dioxan, apă sau amestecuri ale acestora. În unele aplicări, sistemul de solvenți folosit în fiecare reacție Suzuki este identic. În unele aplicări, sistemul de solvenți folosit în fiecare reacție Suzuki nu este identic.

În unele aplicări, temperatura folosită în una sau ambele reacții Suzuki este între circa 50° și 150°C, de preferință între circa 60°C și 120°C. În unele aplicări, temperatura folosită în una sau ambele reacții Suzuki este între 80°C și 85°C. În unele aplicări, temperatura folosită în una sau ambele reacții Suzuki este între 90°C și 100°C. În unele aplicări, fiecare reacție Suzuki se efectuează la aceeași temperatură. În unele aplicări, fiecare reacție Suzuki se efectuează la o temperatură diferită.

În unele aplicări, compusul **A-Va** este izolat între reacții. În unele aplicări compusul **A-Va** nu este izolat între reacții. În unele aplicări, fiecare reacție Suzuki se efectuează în același vas de reacție. În unele aplicări, fiecare reacție Suzuki se efectuează în același vas de reacție fără izolarea compusului **A-Va**. În unele aplicări, fiecare reacție Suzuki se efectuează în același solvent. În unele aplicări, fiecare reacție Suzuki se efectuează cu aceeași bază.

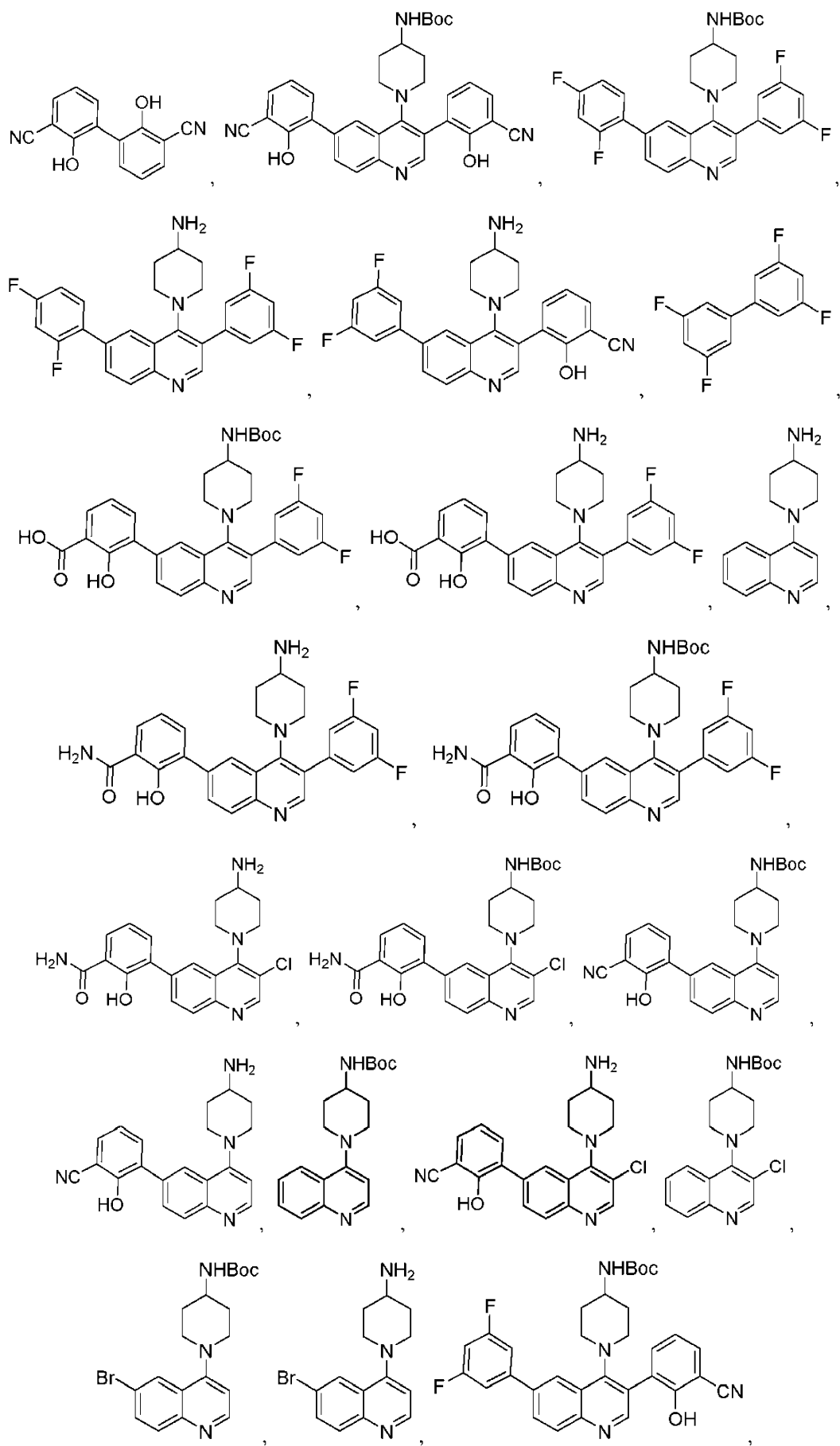
Într-un aspect, cele două reacții Suzuki se efectuează succesiv în același vas de reacție fără izolarea intermediarului **A-Va** și fără îndepărtarea solventului, unde, după încheierea primei reacții, vasul de reacție este lăsat să se răcească înaintea adăugării celui de-al doilea acid boronic, după care vasul de reacție este încălzit pentru a doua reacție Suzuki. În unele aplicări, se adaugă o a doua sursă de paladiu și/sau un al doilea ligand cu al doilea acid boronic. În unele aplicări, nu se adaugă o sursă de paladiu și/sau un ligand suplimentar cu al doilea acid boronic. În unele aplicări, se adaugă bază suplimentară în reacția cu al doilea acid boronic. În unele aplicări, nu se adaugă bază suplimentară în reacția cu al doilea acid boronic.

În unele aplicări, evoluția uneia sau ambelor reacții Suzuki este monitorizată prin HPLC sau TLC.

În unele aplicări, sistemul de solvenți folosit este 10:1 dioxan:apă. În unele aplicări, baza folosită este K₂CO₃ și se utilizează 4 echiv de bază. În unele aplicări, prima sursă de paladiu este PdCl₂(dppf)•CH₂Cl₂. În unele aplicări, a doua sursă de paladiu este PdCl₂(Amphos). În unele aplicări, prima reacție Suzuki are loc la circa 80-85°C. În unele aplicări, a doua reacție Suzuki are loc la circa 90-100°C.

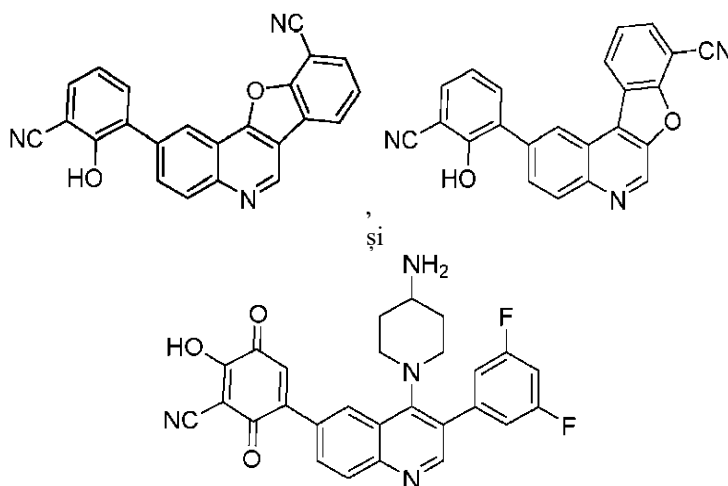
În unele aplicări, compusul **A-VIa** conține o cantitate detectabilă de paladiu rezidual ca o impuritate. Când PG este Boc, compusul **A-VIa** este compus **A-VI**.

În unele aplicări, produsul izolat al compusului **A-VI** conține o cantitate detectabilă de compus **A-V** nereacționat. În unele aplicări, o probă a compusului **A-VI** conține o cantitate detectabilă dintr-o impuritate selectată dintre:



5

10



În unele aplicări, compusul **A-VI** este purificat prin recristalizare. În unele aplicări, compusul **A-VI** este încălzit într-un solvent adecvat sau un amestec de solvenți o perioadă de timp corespunzătoare. În unele aplicări, puritatea compusului **A-VI** este îmbunătățită prin acest proces (vezi **Tabelul 1** de mai jos). În unele aplicări, acest proces de recristalizare/suspensie îndepărtează sau reduce cantitatea de paladiu rezidual în probele compusului **A-VI**.

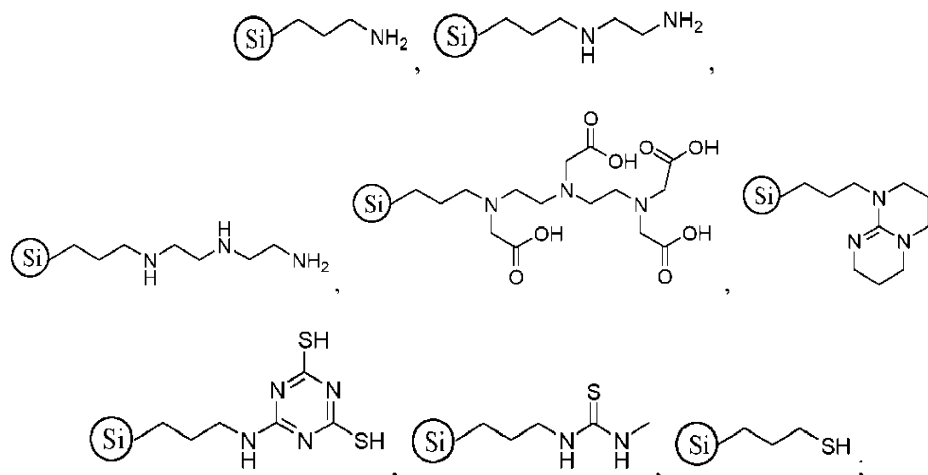
Tabel 1:

Cristalizare (RC)/suspensie	Puritate HPLC a solidului ^a		
	Puritate (%)	Compus A-V nereacționat (%)	Altă impuritate (%)
RC din MTBE	96.22	1.05	2.72
RC din IPA	97.10	0.68	2.22
RC din EA	95.47	2.18	2.35
RC din MeOH	92.96	1.60	1.86
Precipitare din DCM/eter petrol	96.28	1.09	1.86
Suspensie în ACN	95.61	1.32	2.51
RC din THF/apă	93.72	2.27	3.40
Precipitare din DMF/apă	94.35	2.17	2.85
Suspensie TC în toluen	96.36	0.41	3.24
Suspensie fierbinte în toluen	97.57	0.16	2.28
Din DCM/MTBE	96.78	0.80	2.42
Suspensie fierbinte din IP Ac	98.13	0.00	1.87
RC din THF/eter petrol	98.24	0.16	1.59
Suspensie fierbinte în MeOH	96.30	0.35	3.35

^a Puritatea **A-VI** inițial pentru toate studiile de RC/suspensie a fost 96.18%.

Datorită faptului că metodele de sinteză descrise mai sus utilizează un catalizator metalic de tranziție, etapele de purificare se efectuează pentru a reduce cantitatea de paladiu în produs. Etapele de purificare pentru reducerea cantității de paladiu într-un produs se efectuează astfel încât ingredientele farmaceutice active să îndeplinească specificațiile pentru paladiu. ("Guideline on the Specification Limits for Residues of Metal Catalysts" European Medicines Agency Pre-authorisation Evaluation of Medicines for Human Use, London, ianuarie 2007, Doc. Ref. CPMP/SWP/QWP/4446/00 corr.). În unele aplicări,

etapele de purificare pentru reducerea cantității de paladiu într-un produs includ, nelimitativ, tratament cu trimercaptotriazină solidă (TMT), TMT legat pe polistiren, TMT legat pe polistiren mercapto-poros, etilendiamină legată pe polistiren, cărbune activat, bureți cu bile de sticlă, Smopex™, neutralizatori legați pe silice, silica gel derivatizat din tiol, N-acetilcisteină, n-Bu₃P, cristalizare, extracție, l-cisteină, n-Bu₃P/acid lactic (Garrett et al., Adv. Synth. Catal. 2004, 346, 889-900). În unele aplicări, cărbunele activat include, nelimitativ, DARCO® KB-G, DARCO® KB-WJ. Într-un aspect, neutralizatorii legați pe silice includ nelimitativ



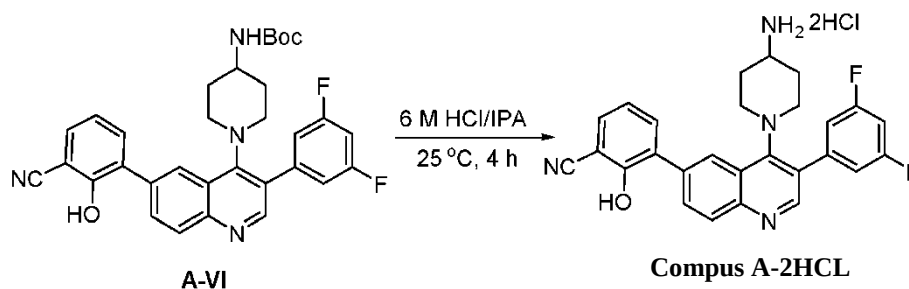
unde Si înseamnă silica gel. În unele aplicări, etapele de purificare pentru reducerea cantității de paladiu includ utilizarea de cărbune activat, silica gel derivatizat (de ex., silica gel derivatizat din tiol) sau combinații ale acestora.

În unele aplicări, **A-VI** este tratat de asemenea cu un neutralizator metalic pentru îndepărtarea paladiului rezidual. În unele aplicări, neutralizatorul metalic cuprinde SiO₂, cărbune, soluție apoasă de L-cisteină, un neutralizator metalic Silicycle, Si-tiol, SiliaBond DMT sau SiliaBond cisteină. În unele aplicări, cantitatea de neutralizator (g/g) este 1:3, 1:2 sau 1:1. În unele aplicări, neutralizatorul metalic este Si-tiol.

În unele aplicări, **A-VI** brut izolat din reacție este tratat cu un neutralizator metalic. În alte aplicări, **A-VI** recristalizat este tratat cu un neutralizator metalic. În unele dintre aceste aplicări, nivelurile de paladiu sunt reduse suficient pentru a fi nedetectabile.

În unele aplicări, prezența impurităților metalice grele reziduale (de ex. paladiu) se determină prin metode cunoscute în domeniu. În unele aplicări, prezența impurităților metalice grele reziduale (de ex. paladiu) se determină folosind spectrometrie de masă cu plasmă cuplată inductiv (ICP-MS). În unele aplicări, prezența impurităților metalice grele reziduale (de ex. paladiu) se determină folosind tehnici descrise în Farmacopeea U.S. capitolul <231> Metale grele.

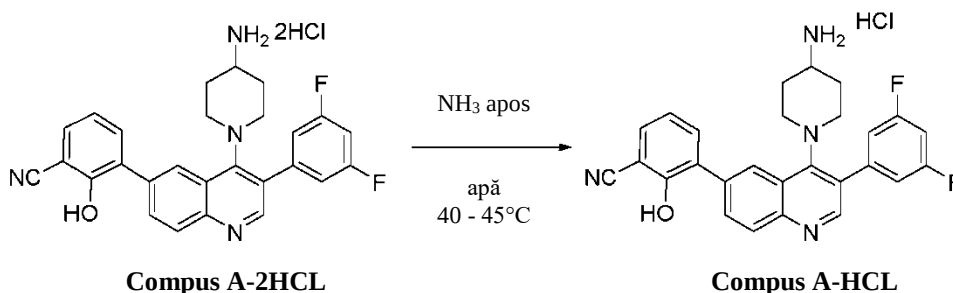
Sinteza 3-(4-(4-amino-piperidin-1-il)-3-(3,5-difluoro-fenil)-chinolin-6-il)-2-hidroxi benzonitrilului, sare di-HCl (compus A-2HCl)



În unele aplicări, compusul **A-VI** este tratat cu acid clorhidric într-un solvent adecvat pentru a obține compusul **A-2HCl**. În unele aplicări, solventul adecvat este alcool izopropilic (IPA), metil tert-butil eter (MTBE), toluen, acetat de etil, acetat de izopropil, apă sau amestecuri ale acestora. În unele

aplicări, solventul adecvat este alcool izopropilic, acetat de etil sau acetat de izopropil. În unele aplicări, solventul adecvat este IPA.

Prepararea compusului A-HCl din compusul A-2HCl



În unele aplicări, **compusul A-2HCl** este dizolvat într-un solvent adecvat și tratat cu amoniac apos pentru a obține **compusul A-HCl**. În unele aplicări, solventul adecvat este IPA, apă, acetat de metil sau combinații ale acestora. În unele aplicări, solventul este apă. În unele aplicări, solventul este IPA:apă într-un raport de 9:1, 8:2, 7:3, 6:4 sau 5:5. În unele aplicări, solventul este acetat de metil:apă într-un raport de 9:1, 8:2, 7:3, 6:4 sau 5:5. În unele aplicări, se adaugă bicarbonat de sodiu suplimentar în reacție. În unele aplicări volumul solventului este 5, 10, 15, 20 sau mai mult de 20 de volume.

În unele aplicări, sursa de amoniac apos este clorură de amoniu saturată (28-30%). În alte aplicări, sursa de amoniac apos este 25%. În unele aplicări, se adaugă circa 1 echivalent de amoniac. În unele aplicări, se adaugă mai puțin de 1 echivalent de amoniac, de ex., 0.8 echiv. În unele aplicări, se adaugă mai mult de un echivalent de amoniac, de ex., 1.25 echiv. În unele aplicări, cantitatea de amoniac adăugată se determină monitorizând pH-ul soluției. În unele aplicări, pH-ul este ajustat până la circa 4-6 adăugând amoniac, bicarbonat sau hidroxid. În unele aplicări, pH-ul este ajustat adăugând amoniac. În unele aplicări, pH-ul este ajustat până la circa 4.5 - 4.7 adăugând amoniac.

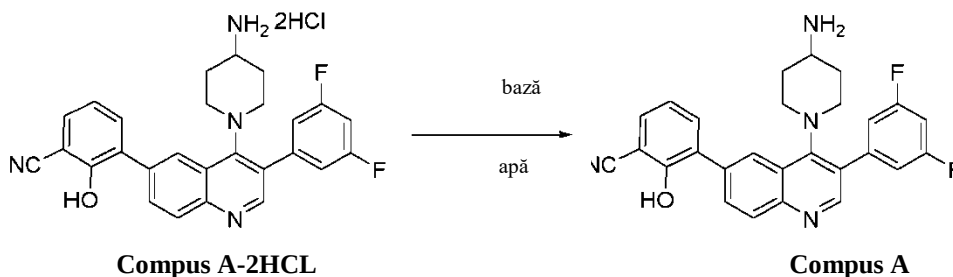
În unele aplicări, reacția este încălzită până la circa 30, 35, 40, 45, 50, 55 sau 60°C. În unele aplicări, reacția este încălzită până la circa 45°C. În unele aplicări, reacția este încălzită înaintea adăugării amoniului.

În unele aplicări, se adaugă apă în amestecul de reacție în timpul încălzirii. În unele aplicări, se adaugă apă în amestecul de reacție la încheierea reacției. În unele aplicări, se adaugă apă în circa 2 ore în amestecul de reacție.

În unele aplicări, suspensia este filtrată pentru a izola **compusul A-HCl** sau solvatul acestuia.

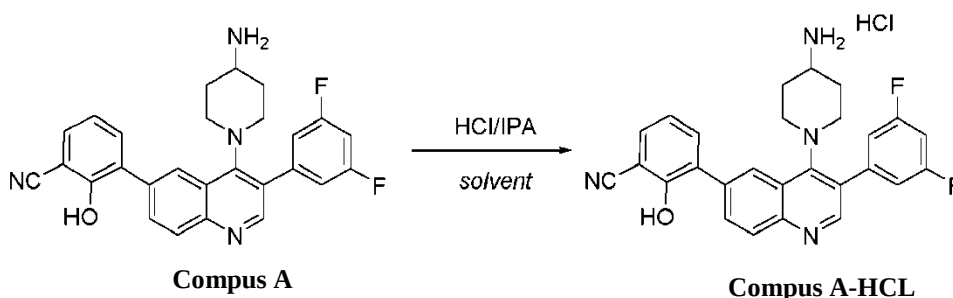
În alte aplicări, nu este necesar amoniac pentru conversia **compusului A-2HCl** în **compus A-HCl**. În unele aplicări, **compusul A-2HCl** este agitat în circa 10, circa 20, circa 30, circa 40 sau circa 50 volume de apă. În unele aplicări, **compusul A-2HCl** este agitat în circa 20 până la circa 50 volume de apă. În unele aplicări, se adaugă bicarbonat de sodiu în amestecul apos pentru ajustarea pH-ului. În unele aplicări, **compusul A-HCl** este izolat din filtrarea solidelor din acest amestec apos.

Prepararea compusului A din compusul A-2HCl



În unele aplicări, baza liberă a compusului **A** se prepară prin tratarea compusului **A-2HCl** cu o bază corespunzătoare într-un solvent adecvat. În unele aplicări, baza corespunzătoare este hidroxid de sodiu, bicarbonat de sodiu etc.. În unele aplicări, solventul adecvat este apă. În unele aplicări, solidul este filtrat din amestec pentru a izola baza liberă a **compusului A**.

Prepararea compusului A-HCl din compusul A



În unele aplicări **compusul A-HCl** este generat prin tratarea bazei libere cu circa 1 echivalent de HCl într-un solvent adecvat. În unele aplicări, solventul adecvat este metanol, etanol, alcool izopropilic, acetonă, acetat de metil, acetat de etil, acetat de izopropil, tetrahidrofuran, tetrahidropiran, apă, acetonă sau combinații ale acestora. În unele aplicări, sursa HCl este HCl în IPA, HCl în toluen, HCl în MTBE sau HCl în apă. În unele aplicări, **compusul A-HCl** este izolat prin filtrarea solidelor din amestecul de reacție.

În unele aplicări, compușii descriși în prezenta sunt sintetizați așa cum se indică în Exemple.

"Acceptabil farmaceutic", în sensul folosit în prezenta, se referă la un material, cum ar fi un vehicul sau solvent, care nu anulează activitatea biologică sau proprietățile compusului și este relativ netoxic, i.e., materialul se administrează unui individ fără a cauza efecte biologice indezirabile sau fără a interacționa într-un mod dăunător cu oricare dintre componentele compoziției în care este conținut.

Termenul "sare acceptabilă farmaceutic" se referă la o formă a unui agent terapeutic activ constând dintr-o formă cationică a agentului terapeutic activ în combinație cu un anion adecvat sau, în aplicări alternative, o formă anionică a agentului terapeutic activ în combinație cu un cation adecvat. Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use. International Union of Pure and Applied Chemistry, Wiley-VCH 2002. S.M. Berge, L.D. Bighley, D.C. Monkhouse, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19. P. H. Stahl & C. G. Wermuth, editors, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, Weinheim/Zurich:Wiley-VCH/VHCA, 2002. Sărurile farmaceutice sunt de obicei mai solubile și solubile mai rapid în stomac și sucurile gastrice decât speciile neionice și prin urmare sunt utile în forme de dozaj solide. În plus, solubilitatea lor fiind adesea dependentă de pH, este posibilă dizolvarea selectivă într-o parte sau alta a tractului digestiv și această capacitate poate fi manipulată ca un aspect al comportamentelor de eliberare întârziată și prelungită. De asemenea, dat fiind că molecula de formare a sării poate fi în echilibru cu o formă neutră, trecerea prin membranele biologice poate fi ajustată.

În unele aplicări, sărurile acceptabile farmaceutic se obțin prin reacția unui compus divulgat în prezenta cu un acid. În unele aplicări, compusul divulgat în prezenta (i.e. forma de bază liberă) este bazic și reacționează cu un acid organic sau un acid anorganic. Acizii anorganici includ, nelimitativ, acid clorhidric, acid bromhidric, acid sulfuric, acid fosforic, acid nitric și acid metafosforic. Acizii organici includ, nelimitativ, acid 1-hidroxi-2-naftoic; acid 2,2-dicloroacetic; acid 2-hidroxi-etansulfonic; acid 2-oxoglutaric; acid 4-acetamidobenzoic; acid 4-aminosalicilic; acid acetic; acid adipic; acid ascorbic (L); acid aspartic (L); acid benzensulfonic; acid benzoic; acid camforic (+); acid camfor-10-sulfonic (+); acid capric (acid decanoic); acid caproic (acid hexanoic); acid caprilic (acid octanoic); acid carbonic; acid cinamic; acid citric; acid ciclamic; acid dodecilsulfuric; acid etan-1,2-disulfonic; acid etansulfonic; acid formic; acid fumaric; acid galactaric; acid gentisic; acid glucoheptonic (D); acid gluconic (D); acid glucuronic (D); acid glutamic; acid glutaric; acid glicerofosforic; acid glicolic; acid hipuric; acid izobutiric; acid lactic (DL); acid lactobionic; acid lauric; acid maleic; acid malic (- L); acid malonic; acid mandelic (DL); acid metansulfonic; acid naftalen-1,5-disulfonic; acid naftalen-2-sulfonic; acid nicotinic; acid oleic; acid oxalic; acid palmitic; acid pamoic; acid fosforic; acid propionic; acid piroglutamic (- L); acid salicilic; acid sebacic; acid stearic; acid succinic; acid sulfuric; acid tartaric (+ L); acid tiocianic; acid toluensulfonic (p); și acid undecilenic.

În unele aplicări, un compus divulgat în prezenta se prepară ca o sare clorură, sare sulfat, sare bromură, sare mesilat, sare maleat, sare citrat sau sare fosfat.

În unele aplicări, sărurile acceptabile farmaceutic se obțin prin reacția unui compus divulgat în prezenta cu o bază. În unele aplicări, compusul divulgat în prezenta este acid și reacționează cu o bază. În aceste situații, un proton acid al compusului divulgat în prezenta este înlocuit de un ion de metal, de ex., litiu, sodiu, potasiu, magneziu, calciu sau aluminiu. În unele cazuri, compușii descriși în prezenta se coordonează cu o bază organică, cum ar fi, nelimitativ, etanolamină, dietanolamină, trietanolamină, trometamină, meglumină, N-metilglucamină, diciohexilamină, tris(hidroximetil)metilamină. În alte

cazuri, compușii descriși în prezenta formează săruri cu aminoacizi cum ar fi, nelimitativ, arginină, lizină etc.. Bazele anorganice acceptabile folosite pentru formarea sărurilor cu compuși incluzând un proton acid includ, nelimitativ, hidroxid de aluminiu, hidroxid de calciu, hidroxid de potasiu, carbonat de sodiu, carbonat de potasiu, hidroxid de sodiu, hidroxid de litiu etc.. În unele aplicări, compușii prevăzuți în prezenta se prepară ca o sare de sodiu, calciu, potasiu, magneziu, meglumină, N-metilglucamină sau amoniu.

Se va înțelege că o referire la o sare acceptabilă farmaceutic include formele cu adăugare de solvent. În unele aplicări, solvații conțin cantități stoichiometrice sau nestoichiometrice ale unui solvent și se formează în timpul procesului de cristalizare cu solvenți acceptabili farmaceutic cum ar fi apă, etanol etc.. Hidrații se formează când solventul este apă sau alcoolatii se formează când solventul este alcool. Solvații compușilor descriși în prezenta se prepară sau se formează în mod convenabil în timpul proceselor descrise în prezenta. În plus, compușii prevăzuți în prezenta există opțional în forme nesolvate, precum și solvate.

Agenții terapeutici administrabili mamiferelor, cum ar fi oameni, trebuie să se prepare urmând normele de reglementare. Aceste norme reglementate de guvern sunt denumite Bune practici de producție (GMP). Normele GMP indică nivelurile de contaminare acceptabile ale agenților terapeutici activi, cum ar fi, de exemplu, cantitatea de solvent rezidual în produsul final. Solvenții preferați sunt cei adecvați utilizării în facilități GMP și compatibili cu preocupările de siguranță industrială. Categoriile solvenților sunt definite, de exemplu, în International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), "Impurities: Guidelines for Residual Solvents, Q3C(R3), (noiembrie 2005).

Solvenții se împart în trei clase. Solvenții din clasa 1 sunt toxici și trebuie evitați. Solvenții din clasa 2 sunt solvenți cu utilizare limitată în timpul preparării agentului terapeutic. Solvenții din clasa 3 sunt solvenți cu potențial toxic scăzut și risc mai scăzut pentru sănătatea umană. Datele pentru solvenții din clasa 3 arată că sunt mai puțin toxici în studii acute sau pe termen scurt și negativi în studiile de genotoxicitate.

Solvenții din clasa 1, care trebuie evitați, includ: benzen; tetraclorură de carbon; 1,2-dicloroetan; 1,1-dicloroeten; și 1,1,1-tricloroetan.

Exemplele de solvenți din clasa 2 sunt: acetonitril, clorobenzen, cloroform, ciclohexan, 1,2-dicloroeten, diclorometan, 1,2-dimetoxietan, N,N-dimetilacetamidă, N,N-dimetilformamidă, 1,4-dioxan, 2-etoxietanol, etilenglicol, formamidă, hexan, metanol, 2-metoxietanol, metilbutil cetonă, metilciclohexan, N-metilpirolidină, nitrometan, piridină, sulfolan, tetralin, toluen, 1,1,2-tricloroeten și xilen.

Solvenții din clasa 3, care prezintă toxicitate mică, includ: acid acetic, acetonă, anisol, 1-butanol, 2-butanol, butil acetat, *tert*-butilmetil eter (MTBE), cumen, dimetil sulfoxid, etanol, acetat de etil, etil eter, etil format, acid formic, heptan, acetat de izobutil, acetat de izopropil, acetat de metil, 3-metil-1-butanol, metiletil cetonă, metilizobutil cetonă, 2-metil-1-propanol, pentan, 1-pentanol, 1-propanol, 2-propanol, propil acetat și tetrahidrofuran.

Solvenții reziduali în ingrediente farmaceutice active (API) provin din prepararea API. În unele cazuri, solvenții nu se îndepărtează complet prin tehnici productive practice. Selectarea adecvată a solventului pentru sinteza API poate mări randamentul sau poate determina caracteristici precum forma cristalelor, puritatea și solubilitatea. Prin urmare, solventul este un parametru critic în procesul de sinteză.

În unele aplicări, compozițiile cuprinzând **compusul A** sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia conțin un solvent organic. În unele aplicări, compozițiile cuprinzând **compusul A** sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia includ o cantitate reziduală de solvent organic. În unele aplicări, compozițiile cuprinzând **compusul A** sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia cuprind o cantitate reziduală de solvent din clasa 3. În unele aplicări, solventul din clasa 3 este selectat din grupul constând din acid acetic, acetonă, anisol, 1-butanol, 2-butanol, butil acetat, *tert*-butilmetil eter, cumen, dimetil sulfoxid, etanol, acetat de etil, etil eter, etil format, acid formic, heptan, acetat de izobutil, acetat de izopropil, acetat de metil, 3-metil-1-butanol, metiletil cetonă, metilizobutil cetonă, 2-metil-1-propanol, pentan, 1-pentanol, 1-propanol, 2-propanol, propil acetat și tetrahidrofuran. În unele aplicări, solventul din clasa 3 este selectat dintre acetat de etil, acetat de izopropil, *tert*-butilmetileter, heptan, izopropanol și etanol.

În unele aplicări, compozițiile cuprinzând **compusul A** sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia includ o cantitate detectabilă de solvent organic. În unele aplicări, sarea acceptabilă farmaceutic a compusului **A** este o sare HCl (i.e., **compusul A-HCl**). În unele aplicări, solventul organic este un solvent din clasa 3.

În alte aplicări se prevăd compoziții cuprinzând **compusul A** sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, unde compoziția cuprinde o cantitate detectabilă de solvent, mai mică decât circa 1%, unde solventul este selectat dintre acetonă, 1,2-dimetoxietan, acetonitril, acetat de etil, tetrahidrofuran, metanol,

etanol, heptan și 2-propanol. Într-o altă aplicare se prevăd compoziții cuprinzând **compusul A** sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, unde compoziția cuprinde o cantitate detectabilă de solvent, mai mică decât circa 5000 ppm. Într-o altă aplicare se prevăd compoziții cuprinzând **compusul A**, unde cantitatea detectabilă de solvent este mai mică decât circa 5000 ppm, mai mică decât circa 4000 ppm, mai mică decât circa 3000 ppm, mai mică decât circa 2000 ppm, mai mică decât circa 1000 ppm, mai mică decât circa 500 ppm sau mai mică decât circa 100 ppm.

Metodele și compozițiile descrise în prezenta includ utilizarea *N*-oxizilor (dacă este cazul) sau sărurile acceptabile farmaceutic ale compușilor având structura divulgată în prezenta, precum și metaboliți activi ai acestor compuși având același tip de activitate.

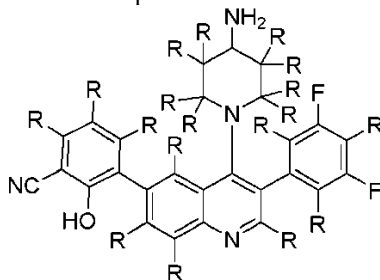
Se divulgă situsuri pe radicali organici (de ex. grupe alchil, cicluri aromatice) ai compușilor divulgați în prezenta care sunt sensibile la diferite reacții metabolice. Incorporarea substituenților corespunzători pe radicalii organici va reduce, minimiza sau elimina această cale metabolică. În aplicări specifice, substituentul corespunzător pentru scăderea sau eliminarea sensibilității ciclului aromatic la reacții metabolice este, exclusiv exemplificativ, un halogen, deuteriu, o grupă alchil, o grupă haloalchil sau o grupă deuteroalchil.

Compușii descriși în prezenta sunt marcați izotopic (de ex. cu un radioizotop) sau prin alte mijloace, inclusiv, nelimitativ, utilizarea cromoforilor sau fracțiunilor fluorescente, etichetelor bioluminescente sau etichetelor chemiluminescente.

Se divulgă de asemenea compuși marcați izotopic, care sunt identici cu cei indicați în diferitele formule și structuri din prezenta, cu excepția faptului că unul sau mai mulți atomi sunt înlocuiți de un atom având o masă atomică sau un număr masic diferit de masa atomică sau numărul masic care se găsește de obicei în natură. Exemplele de izotopi care pot fi încorporați în compușii din prezenta includ izotopi de hidrogen, carbon, azot, oxigen, sulf, fluor, clor, iod, fosfor, cum ar fi, de exemplu, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{32}P și ^{33}P . Într-un aspect, compușii marcați izotopic descriși în prezenta, de exemplu cei în care sunt încorporați izotopi radioactivi cum ar fi ^3H și ^{14}C , sunt utili în testele de distribuție în țesut a medicamentelor și/sau substraturilor. Într-un aspect, substituția cu izotopi cum ar fi deuteriu conferă anumite avantaje terapeutice rezultate din stabilitatea metabolică mai mare, cum ar fi, de exemplu, timp de înjumătățire *in vivo* crescut sau căi metabolice modificate pentru reducerea metaboliților indezirabili sau cerințe de dozaj reduse.

În unele aplicări, unul sau mai mulți atomi de hidrogen pe **compusul A** sunt înlocuiți cu deuteriu. În unele aplicări, substituția cu deuteriu conferă anumite avantaje terapeutice rezultate din stabilitatea metabolică mai mare, cum ar fi, de exemplu, timp de înjumătățire *in vivo* crescut sau cerințe de dozaj reduse.

Se descrie așadar de asemenea un compus având următoarea structură:



unde

fiecare R este selectat în mod independent dintre hidrogen sau deuteriu, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

Se divulgă de asemenea o sare acceptabilă farmaceutic a compusului, care este o sare DCl.

Se divulgă de asemenea compuși care prezintă unul sau mai mulți stereocentri și fiecare stereocentru există în mod independent în configurație R sau S. De exemplu, în unele aplicări, compusul divulgat în prezenta există în configurația R când este prezent un stereocentru. În alte aplicări, compusul divulgat în prezenta există în configurația S când este prezent un stereocentru. În unele aplicări, compusul divulgat în prezenta există în configurația RR când sunt prezenți doi stereocentri. În unele aplicări, compusul divulgat în prezenta există în configurația RS când sunt prezenți doi stereocentri. În unele aplicări, compusul divulgat în prezenta există în configurația SS când sunt prezenți doi stereocentri. În unele aplicări, compusul divulgat în prezenta există în configurația SR când sunt prezenți doi stereocentri.

Compușii din prezenta includ toate formele diastereomerice, enantiomeri individuali, atropizomeri și epimerice, precum și amestecurile corespunzătoare ale acestora. Compușii și metodele

prevăzute în prezenta includ toți izomerii cis, trans, syn, anti, entgegen (E) și zusammen (Z), precum și amestecurile corespunzătoare ale acestora.

Stereoizomerii individuali se obțin, dacă se dorește, prin metode precum sinteza stereoselectivă și/sau separarea stereoizomerilor prin coloane cromatografice chirale sau separarea diastereomerilor prin coloane cromatografice non-chirale sau chirale sau cristalizare și recristalizare într-un solvent adecvat sau un amestec de solvenți. În anumite aplicări, compușii divulgați în prezenta se prepară ca stereoizomerii lor individuali prin reacția unui amestec racemic al compusului cu un agent de separare optic activ, formând o pereche de compuși/săruri diastereoizomerice, separarea diastereomerilor și recuperarea enantiomerilor individuali optic puri. În unele aplicări, separarea enantiomerilor individuali ai compușilor divulgați în prezenta se efectuează folosind derivați diastereomerici covalenți ai compușilor descriși în prezenta. Într-o altă aplicare, diastereomerii compușilor divulgați în prezenta se separă prin tehnici de separare bazate pe diferențele de solubilitate. În alte aplicări, separarea stereoizomerilor compușilor divulgați în prezenta se efectuează prin cromatografie sau prin formarea sărurilor diastereomerice și separare prin recristalizare sau cromatografie sau orice combinație a acestora. Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley & Sons, Inc., 1981. În unele aplicări, stereoizomerii se obțin prin sinteză stereoselectivă.

Separarea enantiomerilor individuali dintr-un amestec racemic este posibilă folosind cromatografia chirală cu fluid supercritic (SFC) sau cromatografia chirală lichidă de înaltă performanță (HPLC). În unele aplicări, enantiomerii descriși în prezenta se separă unii de ceilalți folosind SFC chirală sau HPLC chirală. În unele aplicări, compușii divulgați în prezenta care includ unul sau mai mulți centri chirali (de ex. compușii divulgați în prezenta care includ fracțiunea trans-octahidro-1H-pirido[3,4-b]morfolin-6-il) se separă în enantiomeri individuali folosind SFC chirală sau HPLC chirală. Există o varietate largă de condiții și coloane corespunzătoare.

Fazele staționare chirale (CSP) cu polizaharide Daicel sunt printre coloanele folosite pentru separări SFC chirale. În unele aplicări, pentru analiza SFC se pot folosi coloane CHIRALPAK analitice acoperite și imobilizate Daicel și CHIRALCEL HPLC.

În unele aplicări, selecția cu privire la caracterul adecvat al utilizării unei coloane SFC se efectuează pe patru faze imobilizate principale (CHIRALPAK IA, IB, IC și ID) și patru coloane acoperite principale (CHIRALPAK AD și AS și CHIRALCEL OD și OJ), cu diferite concentrații ale agentului de modificare organică. Există o varietate de faze ale coloanelor, inclusiv, nelimitativ, faze clorurate OD și OJ, OX și OZ și o gamă de faze CHIRALCEL pe bază de celuloză complementare, inclusiv OA, OB, OC, OF, OG și OK.

Exemplele nelimitative de selectori chirali auți în vedere pentru utilizare în separarea enantiomerilor includ amiloză tris (3, 5-dimetilfenilcarbamat), celuloză tris (3, 5-dimetilfenilcarbamat), celuloză tris (3, 5-diclorofenil carbamat), amiloză tris (3-clorofenilcarbamat), amiloză tris (3, 5-diclorofenilcarbamat), amiloză tris (3-cloro, 4-metilfenilcarbamat), amiloză tris ((S)-alpha-metilbenzilcarbamat), amiloză tris (5-cloro-2-metilfenilcarbamat), celuloză tris (4-metilbenzoat), celuloză tris (4-cloro-3-metilfenilcarbamat) și celuloză tris (3-cloro-4-metilfenilcarbamat).

Exemplele nelimitative de coloane chirale avute în vedere pentru utilizare în separarea enantiomerilor includ CHIRALPAK IA SFC, CHIRALPAK AD-H SFC, CHIRALPAK IB SFC, CHIRALCEL OD-H SFC, CHIRALPAK IC SFC, CHIRALPAK ID SFC, CHIRALPAK IE SFC, CHIRALPAK IF SFC, CHIRALPAK AZ-H SFC, CHIRALPAK AS-H SFC, CHIRALPAK AY-H SFC, CHIRALCEL OJ-H SFC, CHIRALCEL OX-H SFC și CHIRALCEL OZ-H SFC.

Identitatea și plasarea substituenților pe compușii descriși în prezenta ajută la minimizarea activității nedorite. De exemplu, în unele aplicări, activitatea nedorită include inhibarea hERG nedorită. În unele aplicări, prezența unei grupe hidroxil și a unei grupe ciano adiacente pe un ciclu aromatic reduce inhibarea hERG nedorită semnificativ comparativ cu lipsa ambelor grupe, prezența unei grupe hidroxil fără o grupă ciano adiacentă sau prezența unei grupe ciano fără o grupă hidroxil adiacentă.

Se divulgă de asemenea, dar fără a se revendica, că respectivii compuși descriși în prezenta sunt metabolizați la administrare într-un organism în nevoie pentru a produce un metabolit care se utilizează apoi pentru a produce un efect dorit, inclusiv un efect terapeutic dorit.

Un "metabolit" al unui compus divulgat în prezenta este un derivat al aceluși compus care se formează când compusul este metabolizat. Termenul "metabolit activ" se referă la un derivat biologic activ al unui compus care se formează când compusul este metabolizat. Termenul "metabolizat", în sensul folosit în prezenta, se referă la suma proceselor (inclusiv, nelimitativ, reacții de hidroliză și reacții catalizate de enzime) prin care o anumită substanță este modificată de un organism. Astfel, enzimele pot produce modificări structurale specifice unui compus. De exemplu, citocromul P450 catalizează o varietate de reacții oxidative și reductive, în timp ce uridin difosfat glucuroniltransferazele catalizează transferul unei molecule de acid glucuronic activate în alcoolii aromatici, alcoolii alifatici, acizi carboxilici, amine și grupe sulfidril libere. Metabolii compușilor divulgați în prezenta sunt opțional identificați prin

administrarea compușilor într-o gazdă și analiza probelor tisulare de la gazdă sau prin incubarea compușilor cu celule hepatice in vitro și analiza compușilor rezultați.

Dacă nu se indică altceva, următorii termeni folosiți în prezenta cerere au definițiile date mai jos. Folosirea termenului "inclusiv", precum și a altor forme, cum ar fi "includ", "include" și "inclus" este nelimitativă. Titlurile secțiunilor folosite în prezenta au doar rol organizatoric și nu limitează obiectul descris.

Termenul "halo" sau, alternativ, "halogen" sau "halogenură" înseamnă fluoro, cloro, bromo sau iodo. În unele aplicări, halo este fluoro, cloro sau bromo.

Termenul "legătură" sau "legătură simplă" se referă la o legătură chimică între doi atomi sau două fracțiuni când atomii uniți de legătură sunt considerați parte dintr-o substructură mai mare. Într-un aspect, când o grupă descrisă în prezenta este o legătură, grupa menționată este absentă, permițând astfel formarea unei legături între restul grupelor identificate.

Termenul "fracțiune" se referă la un segment specific sau o grupă funcțională a unei molecule. Fracțiunile chimice sunt adesea entități chimice recunoscute încorporate sau atașate de o moleculă.

Termenul "acceptabil" în legătură cu o compoziție sau un ingredient, în sensul folosit în prezenta, înseamnă că nu are un efect dăunător persistent asupra stării generale de sănătate a subiectului tratat.

Termenul "modulează", în sensul folosit în prezenta, înseamnă a interacționa cu o țintă direct sau indirect pentru a modifica activitatea țintei, inclusiv, exclusiv exemplificativ, pentru a mări activitatea țintei, pentru a inhiba activitatea țintei, pentru a limita activitatea țintei sau pentru a extinde activitatea țintei.

Termenul "modulator", în sensul folosit în prezenta, se referă la o moleculă care interacționează cu o țintă direct sau indirect. Interacțiunile includ, nelimitativ, interacțiunile unui agonist, unui agonist parțial, unui agonist invers, unui antagonist, degradator sau combinații ale acestora. În unele aplicări, un modulator este un agonist.

Termenul "administrare", în sensul folosit în prezenta, se referă la metode care pot fi utilizate pentru a permite livrarea compușilor sau compozițiilor în situsul dorit al acțiunii biologice. Aceste metode includ, nelimitativ, căi orale, căi intraduodenale, injecție parenterală (inclusiv intravenoasă, subcutanată, intraperitoneală, intramusculară, intravasculară sau perfuzie), administrare topică și rectală. Specialiștii în domeniu cunosc tehnicile de administrare care pot fi folosite cu compușii și metodele descrise în prezenta. În unele aplicări, compușii și compozițiile descrise în prezenta se administrează oral.

Termenul "co-administrare" etc., în sensul folosit în prezenta, include administrarea agenților terapeutici selectați la un singur pacient și include regimuri de tratament în care agenții se administrează pe cale de administrare identică sau diferită sau în același timp sau în momente diferite.

Termenii "cantitate eficientă" sau "cantitate eficientă terapeutică", în sensul folosit în prezenta, se referă la o cantitate suficientă a unui agent sau compus administrat care va ameliora într-o anumită măsură unul sau mai multe dintre simptomele bolii sau afecțiunii tratate. Rezultatul include reducerea și/sau ameliorarea semnelor, simptomelor sau cauzelor unei boli sau orice altă modificare dorită a unui sistem biologic. De exemplu, o "cantitate eficientă" pentru utilizări terapeutice este acea cantitate de compoziție cuprinzând un compus divulgat în prezenta necesară pentru a obține o scădere clinic semnificativă a simptomelor bolii. O cantitate "eficientă" corespunzătoare în orice caz individual se determină opțional folosind tehnici precum un studiu de creștere a dozei.

Termenul "creștere", în sensul folosit în prezenta, înseamnă mărirea sau prelungirea potențialului sau duratei unui efect dorit. Astfel, în ceea ce privește creșterea efectului agenților terapeutici, termenul "creștere" se referă la capacitatea de a mări sau prelungi potențialul sau durata efectului agenților terapeutici asupra unui sistem. O "cantitate eficientă pentru creștere", în sensul folosit în prezenta, se referă la o cantitate adecvată pentru a crește efectul unui agent terapeutic într-un sistem dorit.

Termenul "combinație farmaceutică", în sensul folosit în prezenta, înseamnă un produs rezultat din amestecarea sau combinarea mai multor ingrediente active și include combinații fixe sau nu de ingrediente active. Termenul "combinație fixă" înseamnă că ingredientele active, de ex. un compus divulgat în prezenta sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia și un co-agent, se administrează unui pacient simultan sub formă de entitate sau dozaj individual. Termenul "combinație nefixă" înseamnă că ingredientele active, de ex. un compus divulgat în prezenta sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia și un co-agent, se administrează unui pacient ca entități separate simultan, concomitent sau succesiv, fără limite de timp specifice, această administrare asigurând niveluri eficiente ale celor doi compuși în corpul pacientului. Acestea se aplică și terapiei mixte, de ex. administrarea a trei sau mai multor ingrediente active.

Termenii "articol de fabricație" și "kit" se utilizează ca sinonime.

Termenul "subiect" sau "pacient" include mamifere. Exemplele de mamifere includ, nelimitativ, orice membru din clasa mamiferelor: oameni, primate cum ar fi cimpanzei și alte specii de maimuțe; animale de fermă cum ar fi vite, cai, oi, capre, porci; animale domestice cum ar fi iepuri, câini și pisici;

animale de laborator inclusiv rozătoare, cum ar fi șobolani, șoareci și cobai etc.. Într-un aspect, mamiferul este un om.

Termenii "trata", "tratare" sau "tratament", în sensul folosit în prezenta, includ ameliorarea sau reducerea cel puțin a unui simptom al unei boli sau afecțiuni, prevenirea altor simptome, inhibarea bolii sau afecțiunii, de ex., oprirea dezvoltării bolii sau afecțiunii, ameliorarea bolii sau afecțiunii, determinarea regresiei bolii sau afecțiunii, ameliorarea unei stări cauzate de boală sau afecțiune sau oprirea simptomelor bolii sau afecțiunii, profilactic și/sau terapeutic.

Compoziții farmaceutice

În unele aplicări, compușii descriși în prezenta se prepară în compoziții farmaceutice. Compozițiile farmaceutice se prepară într-un mod convențional folosind unul sau mai multe ingrediente inactive acceptabile farmaceutic care facilitează procesarea compușilor activi în preparate folosite farmaceutic. Forma corespunzătoare depinde de calea de administrare selectată. Un rezumat al compozițiilor farmaceutice descrise în prezenta se găsește, de exemplu, în Remington: The Science and Practice of Pharmacy, ed. 19 (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. & Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; și Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, ed. 7 (Lippincott Williams & Wilkins 1999).

În unele aplicări, compușii descriși în prezenta se administrează individual sau în combinație cu vehicule acceptabile farmaceutic, excipienți sau solvenți într-o compoziție farmaceutică. Administrarea compușilor și compozițiilor descrise în prezenta se poate realiza prin orice metodă care permite furnizarea compușilor la situsul de acțiune. Aceste metode includ, nelimitativ, furnizare pe căi enterale (inclusiv tub de hrănire oral, gastric sau duodenal, supozitor rectal și clismă rectală), căi parenterale (injecție sau perfuzie, inclusiv intraarterială, intracardiacă, intradermică, intraduodenală, intramedulară, intramusculară, intraosasă, intraperitoneală, intratecală, intravasculară, intravenoasă, intravitrinoasă, epidurală și subcutanată), inhalare, administrare transdermică, transmucozală, sublinguală, bucală și topică (inclusiv epicutanată, dermică, clismă, picături de ochi, picături de urechi, intranazală, vaginală), dar calea cea mai adecvată poate depinde de exemplu de afecțiunea și tulburarea pacientului. Exclusiv exemplificativ, compușii descriși în prezenta se pot administra local în zona care necesită tratament, de exemplu prin perfuzie locală în timpul unei operații chirurgicale, aplicare topică cum ar fi creme sau unguente, injecție, cateter sau implant. Administrarea poate fi de asemenea prin injecție directă într-un țesut sau organ bolnav.

În unele aplicări, compozițiile farmaceutice adecvate pentru administrare orală sunt prezentate ca unități separate, cum ar fi capsule, cașete sau tablete, fiecare conținând o cantitate predeterminată de ingredient activ; sub formă de pulbere sau granule; ca o soluție sau o suspensie într-un lichid apos sau un lichid neapos; sau ca o emulsie lichidă ulei-în-apă sau o emulsie lichidă apă-în-ulei. În unele aplicări, ingredientul activ este prezentat sub formă de bolus, electuar sau pastă.

Compozițiile farmaceutice care pot fi utilizate oral includ tablete, capsule gelatinoase tari, precum și moi, sigilate, realizate din gelatină și un plastifiant, cum ar fi glicerol sau sorbitol. Tabletele pot fi realizate prin comprimare sau turnare, opțional cu unul sau mai multe ingrediente auxiliare. Tabletele comprimate pot fi preparate prin comprimare într-o mașină adecvată a ingredientului activ într-o formă liber curgătoare, cum ar fi o pulbere sau granule, opțional în amestec cu lianți, solvenți inerți sau lubrifianți, surfactanți sau dispersanți. Tabletele turnate pot fi realizate prin turnarea într-o mașină adecvată a unui amestec de compus pulverulent umezit cu un solvent lichid inert. În unele aplicări, tabletele sunt acoperite sau marcate și sunt preparate astfel încât să asigure eliberarea lentă sau controlată a ingredientului activ. Toate formele pentru administrare orală trebuie să fie în doze adecvate pentru o astfel de administrare. Capsulele tari pot conține ingredientele active în amestec cu agent de umplutură cum ar fi lactoză, lianți cum ar fi amidonuri și/sau lubrifianți precum talc sau stearat de magneziu și, opțional, stabilizatori. În capsulele moi, compușii activi pot fi dizolvați sau suspendați în lichide adecvate, cum ar fi uleiuri grase, parafină lichidă sau polietilen glicoli lichizi. În unele aplicări, se adaugă stabilizatori. Miezurile drajeurilor sunt prevăzute cu învelișuri corespunzătoare. În acest scop, pot fi utilizate soluții concentrate de zahăr, care pot conține opțional gumă arabică, talc, polivinil pirolidonă, gel carbopol, polietilenglicol și/sau dioxid de titan, soluții de lac și solvenți organici adecvați sau amestecuri de solvenți. În tablete sau miezurile drajeurilor se pot adăuga coloranți sau pigmenți pentru identificarea sau caracterizarea diferitelor combinații de doze ale compusului activ.

În unele aplicări, compozițiile farmaceutice se prepară pentru administrare parenterală prin injecție, de exemplu, injecție în bolus sau perfuzie continuă. Formele injectabile pot fi prezentate în formă de dozaj unitar, de exemplu, în fiole sau în recipiente cu doze multiple, cu un conservant adăugat. Compozițiile pot lua forme precum suspensii, soluții sau emulsii în vehicule uleioase sau apoase și pot conține agenți de preparare cum ar fi agenți de suspensie, stabilizatori și/sau dispersanți. Compozițiile pot fi prezentate în recipiente cu doză unitară sau cu doze multiple, de exemplu fiole și flacoane sigilate și pot fi depozitate sub formă de pulbere sau într-o stare uscată prin îngheț (liofilizată), care necesită doar

adăugarea vehiculului lichid steril, de exemplu, ser fiziologic sau apă sterilă apirogenă, imediat înainte de utilizare. Soluțiile și suspensiile injectabile extemporanee pot fi preparate din pulberi sterile, granule și tablete de tipul descris anterior.

Compozițiile farmaceutice pentru administrare parenterală includ soluții injectabile sterile apoase și neapoase (uleioase) ale compușilor activi care pot conține antioxidanți, soluții tampon, bacteriostatice și substanțe dizolvate care fac preparatul izotonic cu sângele destinatarului; și suspensii sterile apoase și neapoase care pot include agenți de suspensie și agenți de îngroșare. Solvenții sau vehiculele lipofile adecvate includ uleiuri grase, cum ar fi ulei de susan, sau esteri sintetici ai acizilor grași, cum ar fi oleat de etil sau trigliceride, sau lipozomi. Suspensiile injectabile apoase pot conține substanțe care cresc vâscozitatea suspensiei, cum ar fi carboximetil celuloză de sodiu, sorbitol sau dextran. Opțional, suspensia poate conține, de asemenea, stabilizatori sau agenți adecvați care măresc solubilitatea compușilor pentru a permite prepararea unor soluții foarte concentrate.

Compozițiile farmaceutice pot fi de asemenea obținute ca un preparat retard. Aceste forme cu acțiune prelungită pot fi administrate prin implant (de exemplu subcutanat sau intramuscular) sau prin injecție intramusculară. Astfel, de exemplu, compușii pot fi preparați cu materiale polimerice sau hidrofobe adecvate (de exemplu, ca o emulsie într-un ulei acceptabil) sau rășini schimbătoare de ioni sau ca derivați puțin solubili, de exemplu, ca o sare puțin solubilă.

Pentru administrare bucală sau sublinguală, compozițiile pot lua forma de tablete, pastile, pilule sau geluri preparate în mod convențional. Astfel de compoziții pot cuprinde ingredientul activ într-o bază aromatizată, cum ar fi sucroză și acacia sau gumă tragacantă.

Compozițiile farmaceutice pot fi administrate topic, adică prin administrare nesistemică. Aceasta include aplicarea unui compus din prezenta invenție extern pe epidermă sau în cavitatea bucală și instilarea unui astfel de compus în ureche, ochi și nas, astfel încât compusul să nu intre semnificativ în fluxul sanguin. În schimb, administrarea sistemică se referă la administrarea orală, intravenoasă, intraperitoneală și intramusculară.

Compozițiile farmaceutice adecvate pentru administrare topică includ preparate lichide sau semilichide adecvate pentru pătrundere în piele până la locul inflamației, cum ar fi geluri, alifii, loțiuni, creme, unguente sau paste și picături adecvate pentru administrare în ochi, ureche sau nas. Ingredientul activ poate reprezenta, pentru administrare topică, de la 0,001% până la 10% g/g, de exemplu de la 1% până la 2% din greutatea compoziției.

Compozițiile farmaceutice pentru administrare prin inhalare sunt furnizate în mod convenabil dintr-un insuflator, un nebulizator sub presiune sau alte mijloace convenabile de furnizare a unui spray cu aerosoli. Ambalajele sub presiune pot cuprinde un gaz propulsor adecvat cum ar fi diclorodifluorometan, trichlorfluorometan, diclorotetrafluoroetan, dioxid de carbon sau un alt gaz adecvat. În cazul aerosolilor sub presiune, unitatea de dozaj poate fi determinată cu ajutorul unei supape de furnizare a unei cantități măsurate. Alternativ, pentru administrarea prin inhalare sau insuflație, preparatele farmaceutice pot lua forma unei compoziții de pulbere uscată, de exemplu un amestec pulverulent al compusului și o bază adecvată, cum ar fi lactoză sau amidon. Compoziția pulverulentă poate fi prezentată în formă de dozaj unitar, de exemplu, în capsule, cartușe, gelatină sau ambalaje blister din care pulberea poate fi administrată cu ajutorul unui inhalator sau insuflator.

Se va înțelege că, pe lângă ingredientele menționate în mod specific mai sus, compușii și compozițiile descrise în prezenta pot include și alți agenți convenționali în domeniu, în funcție de tipul compoziției, de exemplu cei adecvați pentru administrare orală pot include aromatizanți.

Metode de dozaj și regimuri de tratament

Menționarea în prezenta a unei metode de tratare a unei boli sau afecțiuni folosind un compus se va interpreta ca o referire la compusul pentru utilizare într-o metodă de tratare a bolii sau a afecțiunii medicale respective.

Într-o aplicare, compușii divulgați în prezenta sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora se utilizează în prepararea medicamentelor pentru tratamentul bolilor sau afecțiunilor la un mamifer care ar beneficia în urma modulării activității somatostatinei. Se divulgă, dar fără a se revendica, metode de tratare a oricăreia dintre bolile sau afecțiunile descrise în prezenta la un mamifer care necesită un astfel de tratament, metodele cuprinzând administrarea compozițiilor farmaceutice care includ cel puțin un compus conform revendicărilor sau un solvat acceptabil farmaceutic al acestuia, în cantități eficiente terapeutic pentru mamiferul respectiv.

În anumite aplicări, compozițiile care conțin compușii descriși în prezenta se administrează pentru tratamente profilactice și/sau terapeutice. În anumite aplicări terapeutice, compozițiile se administrează unui pacient care suferă deja de o boală sau afecțiune, într-o cantitate suficientă pentru a vindeca sau cel puțin a opri parțial cel puțin unul dintre simptomele bolii sau afecțiunii. Cantitățile eficiente pentru această utilizare depind de severitatea și evoluția bolii sau afecțiunii, de terapia anterioară, de starea de sănătate a pacientului, greutate și răspunsul la medicamente și de raționamentul

medicului curant. Cantitățile eficiente din punct de vedere terapeutic sunt determinate opțional prin metode care includ, nelimitativ, un studiu clinic de creștere a dozei și/sau de variație a dozei.

În aplicări profilactice, compozițiile care conțin compușii descriși în prezenta se administrează unui pacient predispus la sau cu risc de o anumită boală, tulburare sau afecțiune. O astfel de cantitate este definită ca o "cantitate sau doză eficientă profilactic". În această utilizare, cantitățile precise depind și de starea de sănătate a pacientului, de greutate etc.. Când se utilizează la pacienți, cantitățile eficiente pentru această utilizare vor depinde de severitatea și evoluția bolii, tulburării sau afecțiunii, de terapia anterioară, de starea de sănătate a pacientului și de răspunsul la medicamente și de raționamentul medicului curant. Într-un aspect, tratamentele profilactice includ administrarea la un mamifer, care a manifestat anterior cel puțin un simptom al bolii tratate și se află în prezent în remisie, a unei compoziții farmaceutice cuprinzând un compus divulgat în prezenta sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru a preveni o

revenire a simptomelor bolii sau afecțiunii.

În anumite aplicări în care starea pacientului nu se îmbunătățește, la discreția medicului, compușii se administrează cronic, adică pe o perioadă extinsă de timp, inclusiv pe toată durata vieții pacientului, pentru a ameliora sau controla în alt mod sau limita simptomele bolii sau afecțiunii pacientului.

Odată ce a avut loc o îmbunătățire a stării pacientului, se administrează o doză de menținere, dacă este necesar. Ulterior, în aplicări specifice, doza sau frecvența de administrare, sau ambele, este redusă, în funcție de simptome, la un nivel la care să se mențină boala, tulburarea sau afecțiunea îmbunătățită. În anumite aplicări, totuși, pacientul necesită tratament intermitent pe termen lung la orice reapariție a simptomelor.

Cantitatea unui agent dat care corespunde unei astfel de cantități variază în funcție de factori precum compusul specific, starea bolii și severitatea acesteia, identitatea (*de ex.*, greutatea, sexul) subiectului sau gazdei care are nevoie de tratament, însă este determinată în funcție de circumstanțele specifice ale cazului, inclusiv, de exemplu, agentul specific administrat, calea de administrare, afecțiunea tratată și subiectul sau gazda tratată.

În general, totuși, dozele folosite pentru tratamentul adulților umani sunt în mod obișnuit în intervalul 0,01 mg-2000 mg pe zi. Într-o aplicare, doza dorită este prezentată în mod convenabil într-o singură doză sau în doze împărțite administrate simultan sau la intervale corespunzătoare, de exemplu ca două, trei, patru sau mai multe subdoze pe zi.

Într-o aplicare, dozele zilnice adecvate pentru compusul divulgat în prezenta sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia descrise în prezenta sunt de la aproximativ 0,01 până la aproximativ 50 mg/kg per greutate corporală. În unele aplicări, doza zilnică sau cantitatea de substanță activă în forma de dozaj sunt mai mici sau mai mari decât intervalele indicate aici, pe baza unui număr de variabile în ceea ce privește un regim individual de tratament. În diferite aplicări, dozele zilnice și unitare sunt modificate în funcție de mai multe variabile inclusiv, nelimitativ, activitatea compusului utilizat, boala sau afecțiunea tratată, modul de administrare, cerințele subiectului individual, severitatea bolii sau afecțiunii tratate și raționamentul medicului.

Toxicitatea și eficiența terapeutică a acestor regimuri terapeutice sunt determinate prin proceduri farmaceutice standard în culturi de celule sau pe animale experimentale, inclusiv, nelimitativ, determinarea LD₅₀ și ED₅₀. Raportul de doză între efectele toxice și cele terapeutice este indicele terapeutic și este exprimat ca raport între LD₅₀ și ED₅₀. În anumite aplicări, datele obținute din testele de cultură celulară și studiile pe animale sunt utilizate în obținerea intervalului de dozaj zilnic eficient terapeutic și/sau a cantității dozajului unitar eficient terapeutic pentru utilizare la mamifere, inclusiv oameni. În unele aplicări, doza zilnică a compușilor descriși în prezenta se încadrează într-un interval al concentrațiilor circulante care includ ED₅₀ cu toxicitate minimă. În anumite aplicări, intervalul dozajului zilnic și/sau cantitatea dozajului unitar variază în acest interval în funcție de forma de dozaj utilizată și calea de administrare utilizată.

În oricare dintre aspectele menționate sunt incluse alte aplicări în care cantitatea eficientă a compusului divulgat în prezenta sau a unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia se administrează: (a) sistemic mamiferului; și/sau (b) oral mamiferului; și/sau (c) intravenos mamiferului; și/sau (d) prin injecție mamiferului; și/sau (e) topic mamiferului; și/sau (f) nesistemic sau local mamiferului.

În oricare dintre aspectele menționate sunt incluse alte aplicări cuprinzând administrări individuale ale cantității eficiente a compusului, inclusiv alte aplicări în care (i) compusul se administrează o dată pe zi; sau (ii) compusul se administrează mamiferului de mai multe ori pe durata unei zile.

În oricare dintre aspectele menționate sunt incluse alte aplicări cuprinzând administrări multiple ale cantității eficiente a compusului, inclusiv alte aplicări în care (i) compusul se administrează continuu sau intermitent: cum ar fi într-o singură doză; (ii) intervalul între administrările multiple este la fiecare 6 ore; (iii) compusul se administrează mamiferului la fiecare 8 ore; (iv) compusul se administrează

mamiferului la fiecare 12 ore; (v) compusul se administrează mamiferului la fiecare 24 de ore. În aplicări suplimentare sau alternative, metoda cuprinde o pauză, în care administrarea compusului este întreruptă temporar sau doza the compusului administrat este redusă temporar; la sfârșitul pauzei, se reia dozajul compusului. Într-o aplicare, durata pauzei variază de la 2 zile la 1 an.

5 **Tratamente combinate**

În anumite cazuri, este adecvată administrarea cel puțin a unui compus divulgat în prezenta sau a unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia, în combinație cu unul sau mai mulți alți agenți terapeutici.

10 Într-o aplicare, eficiența terapeutică a unuia dintre compușii descriși în prezenta este îmbunătățită prin administrarea unui adjuvant (*i.e.*, adjuvantul are în sine un beneficiu terapeutic minim, dar în combinație cu un alt agent terapeutic, beneficiul terapeutic general pentru pacient este îmbunătățit). Sau, în unele aplicări, beneficiul experimentat de un pacient este crescut prin administrarea unuia dintre compușii descriși în prezenta cu un alt agent (care include și un regim terapeutic) având de asemenea beneficiu terapeutic.

15 Într-o aplicare specifică, un compus divulgat în prezenta sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia se co-administrează cu un al doilea agent terapeutic, unde compusul divulgat în prezenta sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia și al doilea agent terapeutic modulează aspecte diferite ale bolii, tulburării sau afecțiunii tratate, oferind astfel un beneficiu general mai mare decât administrarea fiecărui agent terapeutic singur.

20 În orice caz, indiferent de boala, tulburarea sau afecțiunea tratată, beneficiul general experimentat de pacient, prin adăugarea celor doi agenți terapeutici, este un beneficiu sinergic.

Pentru terapiile combinate descrise în prezenta, dozele compușilor administrați concomitent variază în funcție de tipul de co-medicament utilizat, de medicamentul specific utilizat, de boala sau afecțiunea tratată etc.. În alte aplicări, când se co-administrează cu unul sau mai mulți alți agenți terapeutici, compusul prevăzut în prezenta se administrează simultan cu unul sau mai mulți alți agenți terapeutici sau succesiv.

25 În terapiile combinate, agenții terapeutici multipli (dintre care unul este unul dintre compușii descriși în prezenta) se administrează în orice ordine sau chiar simultan. Dacă administrarea este simultană, agenții terapeutici multipli sunt prevăzuți, exemplificativ, într-o singură formă unificată sau în forme multiple (de ex., ca o singură pilulă sau ca două pilule separate).

30 Compușii divulgați în prezenta sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, precum și terapiile combinate se administrează înainte, în timpul sau după apariția unei boli sau afecțiuni, iar intervalul administrării compoziției care conține un compus variază. Astfel, într-o aplicare, compușii descriși în prezenta sunt utilizați profilactic și se administrează continuu subiecților cu tendință de a dezvolta afecțiuni sau boli pentru a preveni apariția bolii sau afecțiunii. Într-o altă aplicare, compușii și compozițiile se administrează unui subiect în timpul sau cât mai curând posibil după debutul simptomelor. În aplicări specifice, un compus descris în prezenta se administrează de îndată ce este posibil după ce se detectează sau se suspectează debutul unei boli sau afecțiuni și pe o perioadă de timp necesară pentru tratamentul bolii. În unele aplicări, perioada necesară pentru tratament variază și durata tratamentului este ajustată în funcție de nevoile specifice ale fiecărui subiect.

40

EXEMPLE

Abrevieri:

45 BINAP: (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil);

DCE: 1,2-dicloroetan;

DCM: diclorometan;

DI: deionizat;

DIEA sau DIPEA: diizopropiletilamină;

50 EtOAc: acetat de etil;

EtOH: etanol;

echiv: echivalenți, în mod tipic echivalenți molari;

HATU: 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazol[4,5-b]piridiniu 3-oxid hexafluorofosfat;

IPA: alcool izopropilic;

55 IPAC: acetat de izopropil;

MeOAc: acetat de metil;

NBS: N-bromosuccinimidă;

NCS: N-clorosuccinimidă;

OPA: acid ortofosforic;

60 PTS: acid p-toluen sulfonic;

Pd(Amphos)Cl₂: bis(di-tert-butil(4-dimetilaminofenil)fosfin)dicloropaladiu(II);

Pd_2dba_3 : tris(dibenziliden acetona)dipaladiu(0);

$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$: [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu(II);

(pinB) $_2$: bis(pinacolato)dibor;

tc sau TC: temperatura camerei;

Rt: timp de retenție;

SFC: cromatografie cu fluid supercritic;

SST: somatostatină;

SSTR: receptor de somatostatină;

TEA: trimetilamină;

TFA: acid trifluoroacetic;

THF: tetrahidrofuran;

vol: volum, în mod tipic folosit pentru volumul reacției sau raportul solvenților;

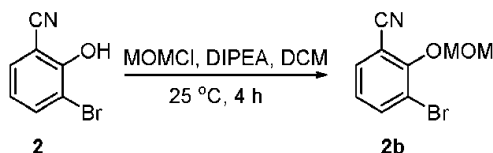
Xphos: 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triizopropilbifenil;

hrs: ore;

h sau hr: oră.

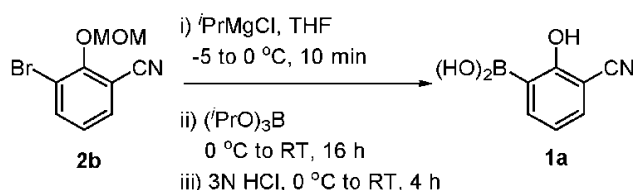
Următoarele exemple sunt prezentate exclusiv ilustrativ, fără a limita domeniul de acoperire al revendicărilor prevăzute în prezenta.

Exemplul 1: Sinteza 3-Bromo-2-(metoximetoxi)benzonitrilului (compus 2b)

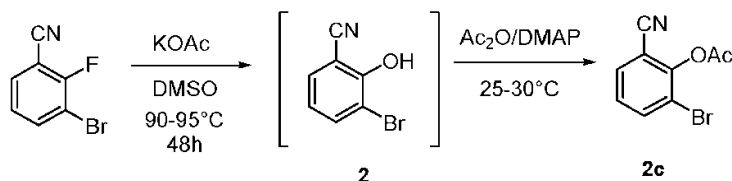


Diizoproiletilamina (114 mL, 1.3 echiv) s-a adăugat încet într-o soluție de compus nitril **2** (100 g, 1 echiv) în CH_2Cl_2 (1 L, 10 vol) la 0°C și s-a agitat 30 min. S-a adăugat apoi încet clorometil metil eter (MOMCl) (46 mL, 1.2 echiv) menținând temperatura internă la 0 până la 5°C . Reacția a fost lăsată să se încălzească la TC și s-a agitat 4 h, până când TLC a indicat încheierea reacției. Reacția s-a răcit la 0°C și s-a stins cu apă DI (300 mL, 3 vol) și straturile s-au separat. Stratul apos a fost extras cu CH_2Cl_2 (300 mL, 3 vol) și stratul organic combinat a fost spălat cu apă și soluție salină, concentrat pe un evaporator rotativ pentru a obține 115 g de produs brut ca un ulei maro. Produsul brut a fost purificat pe un strat de SiO_2 și eluat cu 10% acetat de etil și eter de petrol (20 vol). S-a colectat doar o fracțiune, evaporată în vid și uscat în vid înaintat pentru a obține 86 g (70%) de compus **2b** ca un ulei incolor, 99.96% pur (HPLC-AUC).

Exemplul 2: Sinteza acidului (3-ciano-2-hidroxifenil)boronic (compus 1a)

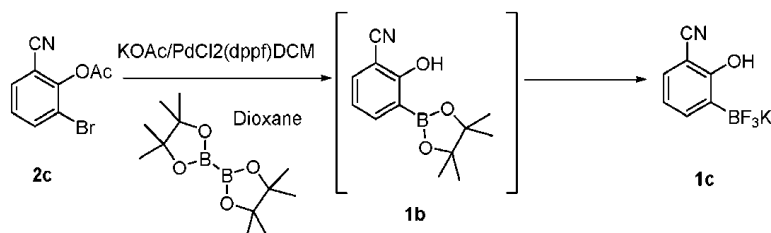


O soluție de $i\text{PrMgCl}$ în THF (2 M în THF, 340 mL, 2.2 echiv) s-a adăugat lent într-o soluție de compus **2b** (75 g, 1 echiv) în THF (1.12 L, 15 vol) menținând temperatura internă la -5 până la 5°C și s-a agitat 10 min. S-a adăugat triizopropil borat (180 mL, 2.5 echiv) menținând temperatura internă la -5 până la 3°C . Reacția a fost lăsată să se încălzească la temperatura camerei și s-a agitat 18 h până când TLC a indicat încheierea reacției. Reacția a fost răcită la -10°C și stinsă adăugând încet 3N HCl (620 mL, 6 echiv) la -10°C . Amestecul s-a agitat 3 h la TC și s-a extra cu acetat de etil (525 mL, 5 vol) și stratul apos a fost extras cu acetat de etil (225 mL, 3 vol). Stratul organic combinat a fost spălat succesiv cu apă DI (3 $\times$ 3 vol), soluție salină (525 mL, 3 vol) și concentrat în vid pentru a obține materialul brut ca un solid gumos. Produsul brut s-a agitat în eter de petrol (525 mL, 5 vol) 30 min și solidele rezultate au fost filtrate, spălate cu eter de petrol (150 mL, 2 vol) și uscate în vid pentru a obține 35 g (70%) de compus acid boronic **1a** ca un solid albicios, 97.91% pur (HPLC-AUC).

Exemplul 3: Sinteza acetatului de 2-bromo-6-cianofenil (compus 2c)

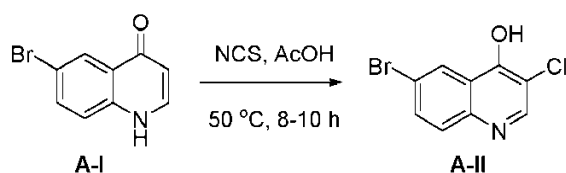
3-Bromo-2-fluoro-benzonitril (25g, 1.0 echiv), acetat de potasiu (5 echiv) s-au amestecat în DMSO (7 vol) și s-au încălzit la 90-95°C 48 h. IPC a indicat 0.38% 3-bromo-2-fluoro-benzonitril și 96.5% compus 2. Amestecul de reacție s-a răcit la 25-30°C și s-a stins cu apă purificată (25 vol apă). pH-ul a fost ajustat la 3-4 folosind 6N soluție HCl. Amestecul rezultat a fost diluat cu MTBE (10 vol). Stratul organic a fost separat și stratul apos a fost extras cu 10 vol MTBE. Straturile organice combinate au fost spălate cu apă (10 vol×3) și concentrate la nivel de 2 vol, s-a adăugat DCM (3 vol) și s-au concentrat din nou până la 2 vol înaintea diluării cu DCM (8 vol) pentru a obține soluția brută a compusului 2, care s-a utilizat în procesul următor fără purificare.

Soluția brută a compusului 2 s-a amestecat cu anhidridă acetic (1.3 echiv), DMAP (0.1 echiv) la 25-30 C 2h cu agitare. IPC a indicat 0.8% compus 2 și 94.8% compus 2c. Masa reacției s-a diluat cu apă purificată (10 vol), s-a agitat 30 min. Stratul organic a fost separat. Stratul apos a fost extras cu 2 vol DCM. Stratul organic combinat a fost spălat cu apă (8 vol×2). S-a adăugat cărbune (10%) în stratul organic și s-a agitat 1 h înaintea filtrării prin celite. Filtratul a fost concentrat la nivel 2 vol, îndepărtat cu 3 vol și 2 vol de *n*-heptan înaintea răcirii la TC și s-a agitat 1h la 5-10°C. Produsul a fost izolat prin filtrare ca un solid (25.5g, 85% randament în două etape, puritate HPLC 96.8%).

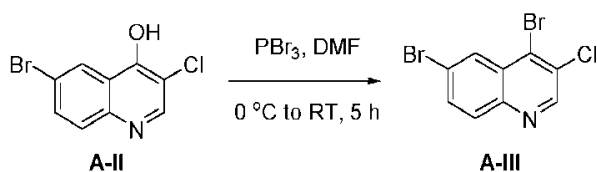
Exemplul 4: Sinteza alternativă a 2-hidroxi-3-ciano-potasiu feniltrifluoro borat (compus 1c)

Compusul 2c (20 g, 1.0 echiv) s-a amestecat cu KOAc (3.0 echiv), bis(pinacolato)dibor (1.2 echiv) în 2-metil-THF. Amestecul a fost agitat și degazificat cu barbotare N₂ înainte de a adăuga Pd(dppf)Cl₂•DCM (0.025 echiv). Amestecul rezultat a fost încălzit la 80-85°C 16h. IPC a indicat 0.3% materie primă și 92% compus 1b. Amestecul de reacție s-a răcit la 25-30°C și s-a filtrat prin celite. Stratul celite a fost spălat cu MTBE (5vol). Filtratul combinat a fost concentrat la 2 vol și îndepărtat cu MTBE la 2 vol. Soluția rezultată s-a diluat cu MTBE (10 vol) și s-a agitat 1h la temperatura ambiantă. Suspensia s-a filtrat din nou prin celite și stratul celite a fost clătit cu MTBE. Filtratul combinat a fost spălat cu apă (500 ml, 5 vol). Stratul apos a fost extras cu MTBE. Straturile organice combinate au fost spălate cu 5% soluție de *N*-Acetil-L-cisteină de două ori (câte 300 ml, 3 vol) și apă (300ml, 3 vol). Apoi stratul organic a fost separat, tratat cu 10% cărbune activ, filtrat prin celite. Stratul celite a fost clătit cu MTBE. Filtratul combinat a fost concentrat la nivel de 2 vol, îndepărtat cu metanol de două ori (2×4 vol) la 3 vol și răcit la temperatura ambiantă înaintea utilizării în etapa următoare.

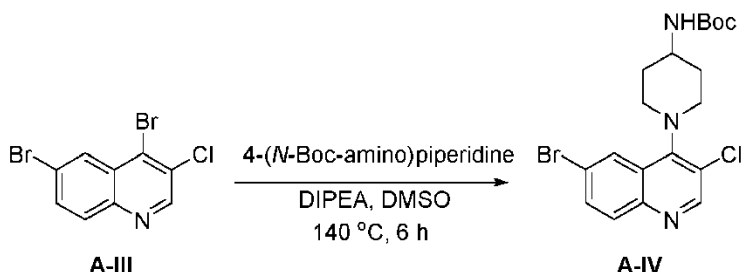
În soluția compusului 1b s-au adăugat KHF₂ (5.0 echiv), apă purificată (2.6 vol) și MeOH (1 vol) înaintea încălzirii la 65°C 1h. Amestecul de reacție a fost diluat cu MTBE (15 vol) înaintea răcirii la 10±5°C. Suspensia rezultată s-a agitat 1h înainte de filtrare. Solidul s-a transferat în balonul de reacție, s-au adăugat 20 vol acetonă, a fost agitat la 25±5°C 1h, tratat cu 10% cărbune și agitat încă 1 h. Amestecul de reacție rezultat a fost filtrat apoi prin celite. Filtratul a fost concentrat la nivelul 2vol, îndepărtat cu MTBE (3 vol×2), concentrat la nivel 2 vol și diluat cu MTBE (4 vol). Suspensia s-a agitat 1 h la 25±5°C înaintea filtrării pentru a obține compusul 1c dorit ca un solid albicios (11.5g, 49.5%, puritate HPLC 97.8%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.2 (s, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 6.80 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): 161.8, 138.0, 138.0, 130.8, 119.4, 118.0, 96.6.

Exemplul 5: Sinteza 6-Bromo-3-clorochinolin-4-ol (A-II)

N-Clorosuccinimida (377 g, 1.05 echiv) s-a adăugat într-o suspensie de 6-bromochinolin-4(1H)-onă (compus **A-I**, 600 g, 1 echiv) în acid acetic (12 L, 20 vol) la TC. Reacția a fost încălzită la 50°C și s-a agitat 8 h. Reacția a fost răcită la 20°C, filtrată, spălată succesiv cu AcOH (1.8 L, 3 vol), apă (2.4 L, 4 vol) și MTBE (1.2 L, 2 vol) și uscată în vid pe un filtru pentru a obține compusul brut **A-II**. Materialul brut a fost agitat în MTBE (7.2 L, 12 vol) 2 h, filtrat, spălat cu MTBE (0.6 L, 1 vol) și uscat în vid pentru a obține 541 g (78%) de compus **A-II** ca un solid albicios, determinat ca fiind 97.35% pur (HPLC-AUC).

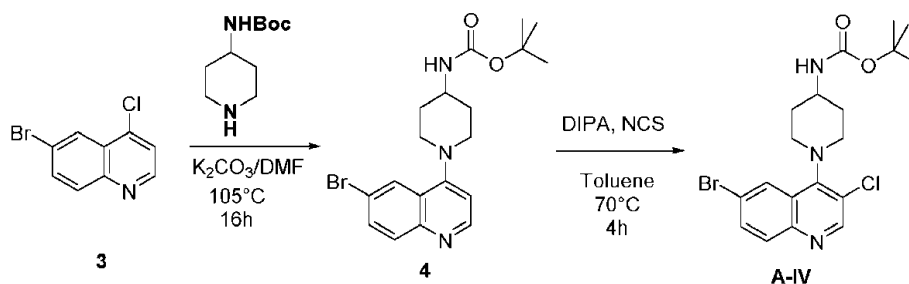
Exemplul 6: Sinteza 4,6-Dibromo-3-clorochinolinei (A-III)

Tribromura de fosfor (317 mL, 1.6 echiv) s-a adăugat încet într-o soluție de **A-II** (540 g, 1 echiv) în DMF (7 L, 13 vol) la 0-5°C. Reacția a fost lăsată să se încălzească la TC și s-a agitat 4 h. Reacția s-a răcit la 0°C și s-a stins cu soluție apoasă sat. de NaHCO₃ la pH~8 (10.8 L, 20 vol) și s-a diluat cu apă (5.4 L, 10 vol). Amestecul s-a agitat 2 h la TC și solidele au fost filtrate, spălate cu apă (2.7 L, 5 vol) și uscate pe filtru în vid. Turta a fost suspendată în apă (5.4 L, 10 vol) 2 h și filtrată, spălată cu apă (980 mL, 2 vol) și uscată pe filtru în vid pentru a obține compusul **A-III** brut ca un solid. Materialul brut a fost agitat în MTBE (2.7 L, 5 vol) 2 h, filtrat, spălat cu MTBE (980 mL, 2 vol) și uscat în vid pentru a obține 434 g (65%) de compus **A-III** ca un solid albicios, determinat ca fiind 97.95% pur (HPLC-AUC).

Exemplul 7: Sinteza tert-Butil (1-(6-bromo-3-clorochinolin-4-il)cloropiperidin-4-il)carbamatului (A-IV)

Diizopropiletilamina (932 mL, 4 echiv) și 4-(N-Boc-amino)piperidina (430 g, 1.6 echiv) s-au adăugat succesiv într-o soluție de compus **A-III** (430 g, 1 echiv) în DMSO (4.3 L, 10 vol) la TC. Suspensia a fost încălzită la 140°C și agitată 3 h. Reacția a fost lăsată să se răcească la TC, diluată cu apă (12.9 L, 30 vol) și agitată 2 h. Solidele rezultate au fost filtrate și uscate pe un filtru. Turta s-a dizolvat în DCM (3 L, 7 vol) și stratul apos a fost extras cu DCM (860 mL, 2 vol). Stratul organic combinat a fost spălat cu apă (2 × câte 2.1 L, 5 vol), soluție salină (2.1 L, 5 vol) și uscat în vid pentru a obține compusul **A-IV** brut ca un solid. Materialul brut a fost agitat în MTBE (2.21 L, 5 vol) 1 h, filtrat, spălat cu MTBE (860 mL, 2 vol) și uscat în vid pentru a obține 412 g (70%) de compus **A-IV** ca un solid albicios, determinat ca fiind 98.26% pur (HPLC-AUC).

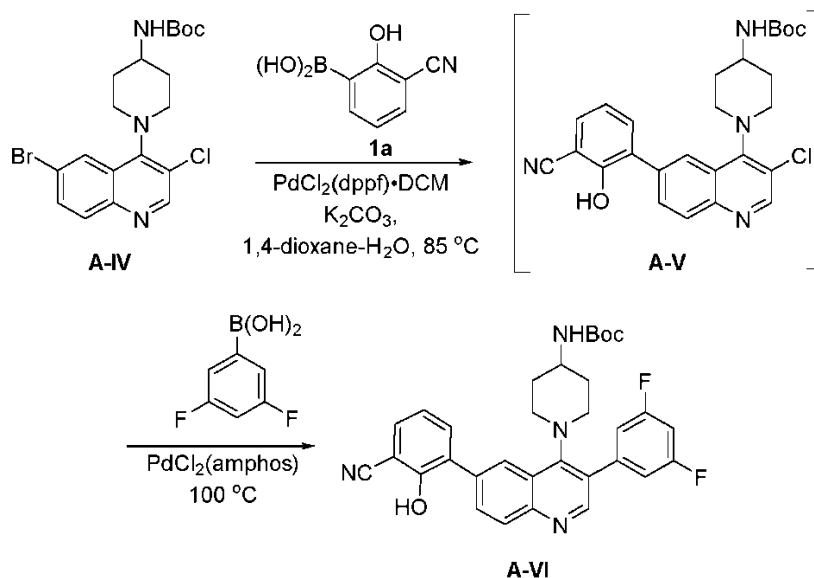
Exemplul 8: Sinteza alternativă a tert-Butil (1-(6-bromo-3-clorochinolin-4-il)piperidin-4-il)carbamatului (A-IV)



Un amestec de 6-bromo-4-cloro-chinolină (25g, 1.0 echiv), DMF (6.0 vol), 4-(tert-butoxi carbonilamino)piperidină (2.0 echiv), K₂CO₃ (2.5 echiv) a fost agitat și încălzit la 105°C 16h. Reacția a fost monitorizată prin IPC-HPLC și a indicat 93.5% compus 4 și 0.12% compus 3. Amestecul de reacție a fost răcit la 25-30°C, s-a adăugat apă purificată (30 vol) și s-a agitat 2h. Solidul a fost filtrat și spălat cu apă purificată. Solidul brut a fost suspendat cu *n*-heptan (5 vol), filtrat și spălat cu *n*-heptan (2 vol). Solidul a fost uscat la 55°C și a produs compusul 4 dorit (35.3g, 84% randament). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.69 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 3.44 (m, 3H), 2.87 (m, 2H), 1.94 (d, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.38 (s, 9H).

Compusul 4 (25g, 1 echiv), DIPA (0.078 echiv), NCS (1.5 echiv), Toluen (10 vol) s-au amestecat și s-au încălzit la 70°C 4h. Amestecul de reacție a fost concentrat la nivelul 3 vol la 45±5°C, răcit la tc, diluat cu MTBE (10 vol), spălat cu apă purificată (10 vol). După separarea straturilor, stratul apos a fost extras cu MTBE (5.0 vol). Straturile organice combinate au fost spălate cu apă purificată de două ori (2x5 vol), apoi cu soluție salină. Stratul organic a fost uscat pe sodiu sulfat, concentrat la nivelul 2 vol, îndepărtat cu MTBE de două ori (2x2 vol). Apoi s-a răcit și s-a adăugat MTBE (1 vol) înaintea încălzirii la 50±5°C și s-a agitat 1 oră. Suspensia rezultată s-a răcit la 5±5°C și s-a agitat 1h. Solidul a fost colectat prin filtrare și spălat cu MTBE prerăcit (1 vol). Solidul s-a introdus în MTBE (2 vol) și s-a încălzit la 55±5°C din nou, s-a agitat 1h, s-a răcit la 5±5°C și s-a agitat încă 1h. Solidul a fost colectat prin filtrare și spălat cu MTBE prerăcit (1 vol). Solidul colectat a fost uscat la presiune redusă la 45±5°C 8h pentru a obține compusul A-IV cu 98.9% puritate HPLC și 66% (18g) randament izolat. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.65 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.51 (m, 2H), 3.37 (d, 2H), 2.14 (d, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

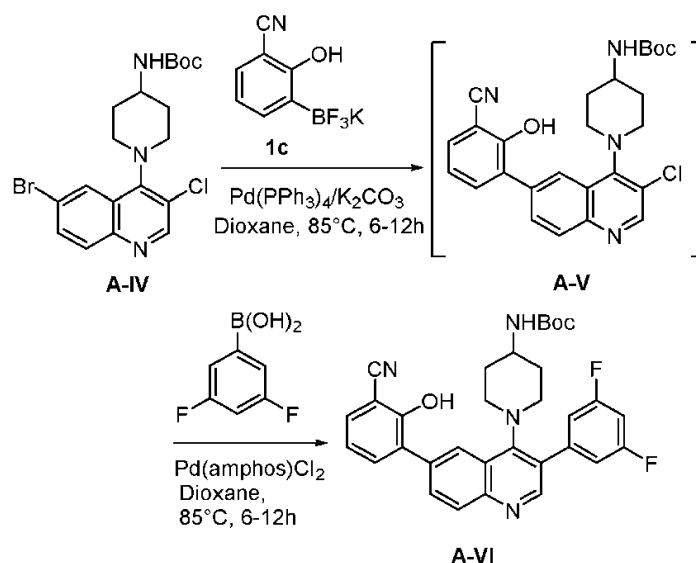
Exemplul 9: Sinteza *tert*-Butil (1-(6-(3-ciano-2-hidroxifenil)-3-(3,5-difluorofenil)chinolin-4-il)piperidin-4-il)carbamatului (A-VI)



Chinolina A-IV (350 g, 1 echiv), acid (3-ciano-2-hidroxifenil)boronic (compus 1a) (155 g, 1.2 echiv) și K₂CO₃ (438 g, 4 echiv) s-au introdus în balonul cu fund rotund. S-au adăugat în balon 1,4-Dioxan (3.5 L, 10 vol) și apă DI (350 mL, 1 vol) și amestecul de reacție rezultat a fost degazificat cu argon 30 min. S-a adăugat PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (32.5 g, 0.05 echiv) în reacție în argon și amestecul a fost degazificat alte 10 min. Reacția a fost agitată la 80-85°C și monitorizată prin TLC și HPLC. După încheierea reacției (6 h), s-a răcit la 25-30°C și s-a adăugat acid 3,5-difluorofenilboronic (346 g, 3 echiv) în amestecul de reacție, care a fost apoi degazificat cu argon 10 min. S-a adăugat în balon PdCl₂(amphos)

(25.9 g, 0.05 echiv) în atmosferă de argon și amestecul de reacție a fost degazificat alte 10 min. Reacția a fost încălzită la 90-100°C și s-a agitat 19 h (monitorizată prin TLC și HPLC). HPLC a indicat 82.04% compus **A-VI** împreună cu 1.95% compus **A-V** nereacționat și 0.94% o altă impuritate la 8.2 min. Reacția a fost lăsată să se răcească la 25-30°C, s-a filtrat printr-un strat de Celite și s-a spălat cu acetat de etil (1350 mL, 3 vol). Filtratul a fost concentrat în vid până când a rămas ~10% solvent și reziduul rezultat a fost diluat cu acetat de etil (6.3 L, 18 vol), spălat cu apă (2 × câte 3.5 L, 10 vol), soluție salină (3.5 L, 10 vol) și uscat cu Na₂SO₄ anhidru. Stratul organic a fost concentrat în vid până la uscare și suspendat apoi în acetat de etil (2.1 L, 6 vol) 4 h la TC (după 2.5 h de agitare la TC, s-a observat formarea solidului liber). Solidele libere rezultate au fost filtrate, spălate cu acetat de etil (700 mL, 2 vol) și uscate în vid până la greutate constantă pentru a obține 200 g (45%) de compus **A-VI** ca un solid albicios, 98.4% pur (HPLC-AUC) cu aprox. 3500 ppm paladiu rezidual.

Exemplul 10: Sinteza alternativă a tert-Butil (1-(6-(3-ciano-2-hidroxifenil)-3-(3,5-difluorofenil)chinolin-4-il)piperidin-4-il)carbamatului (A-VI)



Compusul **A-IV** (25.0 g, 1 echiv), compusul **1c** (1.2 echiv), K₂CO₃ (3.0 echiv), 1,4-dioxan (9 vol) și apă purificată (0.75 vol) s-au adăugat în balonul de reacție. Amestecul a fost degazificat cu barbotare N₂ înainte de a adăuga Pd(PPh₃)₄ (0.017 echiv). Apoi amestecul de reacție s-a încălzit la 80-85°C 12h. IPC la 12h a indicat <1% compus **A-IV**. S-au adăugat acid 3,5 difluorofenilboronic (2.0 echiv), Pd(amphos) Cl₂ (0.03 echiv) și amestecul de reacție s-a degazificat din nou înaintea încălzirii la 90-95°C 6h. IPC a indicat <2% compus **A-V** rămas. Proba de compus **A-V** pur a fost izolată și caracterizată prin ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.63 (s, 1H), 8.27 (bs, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.53 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.47 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 6.99 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 6.77 (bs, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.41 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.39 (s, 9H).

Prelucrare și îndepărtare Pd: amestecul de reacție s-a răcit la 25-30°C, s-a filtrat prin celite. Stratul celite a fost spălat cu IPAc (2.0 vol). Filtratul a fost combinat, concentrat la 3 vol, îndepărtat cu IPAc (5 vol) de două ori la 4 vol. Soluția rezultată a fost diluată cu IPAc (8 vol) și spălată cu apă (2x10 vol). Stratul organic a fost separat și spălat cu 1% N-Acetil L-cisteină (2x10 vol) înaintea concentrării la 6 vol. Suspensia rezultată a fost agitată la reflux 2h și răcită la temperatura ambiantă. Suspensia s-a răcit la 10±5°C, s-a agitat 2h și s-a filtrat. Turta a fost spălată cu 1vol IPAc și uscată pentru a obține produsul brut dorit ca un solid galben pal.

Compusul **A-VI** solid brut izolat a fost dizolvat în 2-metilTHF (15 vol), s-a adăugat SILIAMET S TIOL (0.25%/g) și s-a agitat la temperatura ambiantă 3h. Suspensia a fost filtrată prin celite, spălată cu 2-metilTHF (2 vol). Procesul de mai sus s-a repetat. Filtratul final a fost concentrat la 2 vol, îndepărtat cu *n*-heptan de două ori (2x3 vol). Suspensia rezultată s-a filtrat. Solidul a fost uscat în vid la 45±5°C pentru a obține compusul **A-VI** purificat ca un solid (puritate HPLC 96% cu nivel Pd de 13ppm).

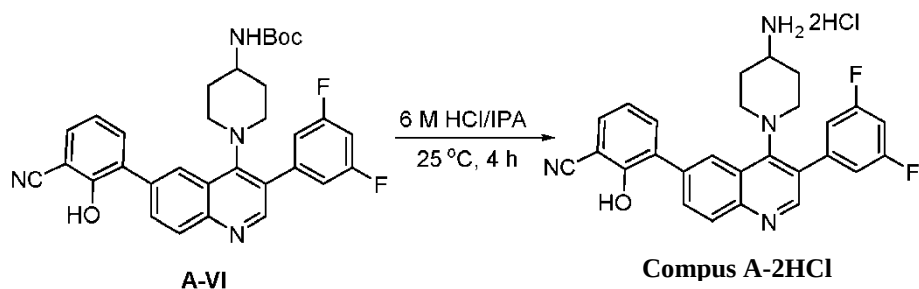
Exemplul 11: Purificarea suplimentară a A-VI

Compusul **A-VI** (200 g, 98.40% pur) s-a introdus în IPAc (1 L, 5 vol) și s-a lăsat în reflux 1 h. Amestecul a fost lăsat să se răcească la TC și apoi a fost răcit la 15°C, filtrat, spălat cu IPAc (600 mL, 3 vol) și uscat pentru a obține 170 g de compus **A-VI** ca un solid albicios, 98.71% pur (HPLC-AUC) cu aprox. 50 ppm paladiu rezidual.

Exemplul 12: Îndepărtarea paladiului rezidual din A-VI

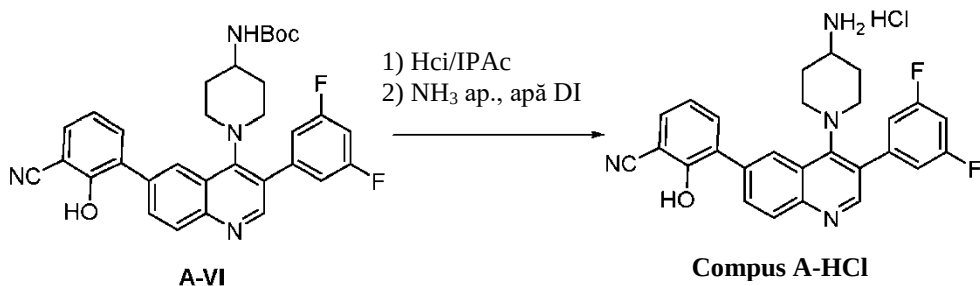
Compusul **A-VI** (150 g, 98.71% pur) a fost dizolvat în THF (3.4 L, 20 vol). S-a adăugat Si-Tiol (240 g) și soluția s-a agitat peste noapte la TC. Amestecul a fost filtrat prin Celite, spălat cu THF (510 mL, 3 vol) și concentrat în vid pentru a obține un solid. Solidul brut s-a diluat cu IPAc (1 L, 5 vol) și suspensia a fost lăsată în reflux 2 h. Amestecul a fost lăsat să se răcească la TC, apoi s-a răcit la 15°C, s-a filtrat, s-a spălat cu IPAc (510 mL, 3 vol) și s-a uscat pentru a obține 150 g de compus **A-VI** ca un solid albicios, 100% pur (HPLC-AUC) fără paladiu rezidual detectabil.

Exemplul 13: **3-(4-(4-Amino-piperidin-1-il)-3-(3,5-difluoro-fenil)-guinolin-6-il)-2-hidroxi-benzonitril, sare di-HCl (compus A-2HCl)**



O suspensie a compusului **A-VI** (150 g, 269.5 mmol) în 6M HCl-IPA (1.45 L, 10 vol) a fost agitată la TC 4 h. TLC a indicat încheierea reacției (s-a observat suspensie groasă). Reacția s-a diluat cu MTBE (2.17 L, 15 vol), s-a agitat 2 h și solidele rezultate au fost filtrate, spălate cu MTBE (290 mL, 2 vol) și uscate în vid pentru a obține 130 g (91%) de **compus A-2HCl** ca un solid galben pal, 100% pur (HPLC-AUC), fără paladiu rezidual detectabil. Titarea clorurii a indicat 15.8% g clorură.

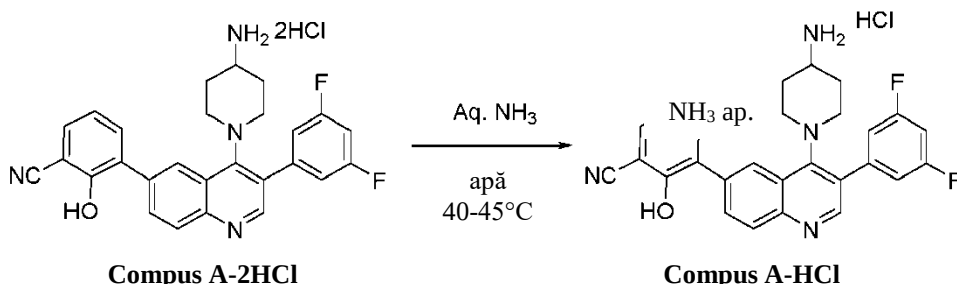
Exemplul 14: **3-(4-(4-Amino-piperidin-1-il)-3-(3,5-difluoro-fenil)-chinolin-6-il)-2-hidroxi-benzonitril, sare HCl (compus A-HCl)**



Într-o suspensie a compusului **A-VI** (120.0 g) în IPAc (5vol) s-a adăugat 6M HCl în acetat de izopropil (10 vol) la tc. Amestecul rezultat s-a agitat 2h la tc. După încheierea reacției (s-a constatat conținut de compus **A-VI** <1.0% prin HPLC), suspensia groasă a fost diluată cu IPAc (0.6 L, 5 vol), agitată 1h și filtrată. Turta a fost spălată cu IPAc (240.0 mL, 2 vol) și uscată în vid 2h pentru a obține **compusul A-2HCl** ca un solid galben. Randament brut: 110.0 g (96%)

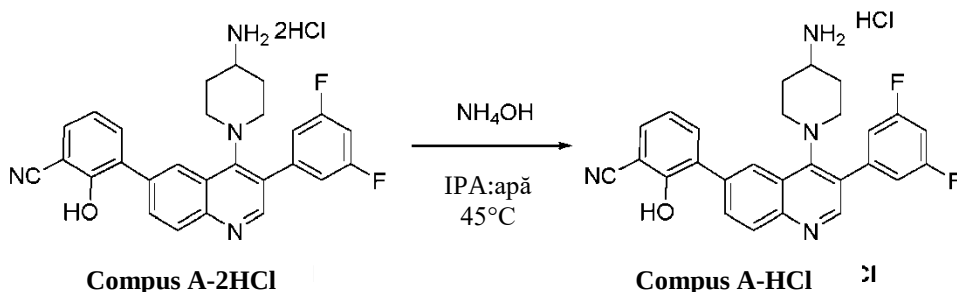
Soluția de **compus A-2HCl** (110.0 g) în apă purificată (18 vol) a fost încălzită la 45±5°C înainte de a se adăuga încet NH₃ ap. (25%, 2.4 echiv) și s-a agitat 1 h la 45±5°C. pH-ul amestecului de reacție final a fost 5-5.5. S-a adăugat apoi apă purificată (550.0 mL, 5 vol) la aceeași temperatură în 2 h. Suspensia rezultată s-a răcit la tc, apoi la 10±5°C și s-a agitat 1h. Amestecul a fost filtrat și spălat cu apă purificată rece (2 vol) (10±5°C). Turta a fost uscată prin aspirație o oră și uscată la 55±5°C 24 h în vid pentru a obține **compusul A-HCl** ca un solid de culoare galben deschis spre auriu (88.0 g, 83% randament izolat cu 99.4% puritate HPLC).

Exemplul 15: Prepararea compusului A-HCl din compusul A-2HCl



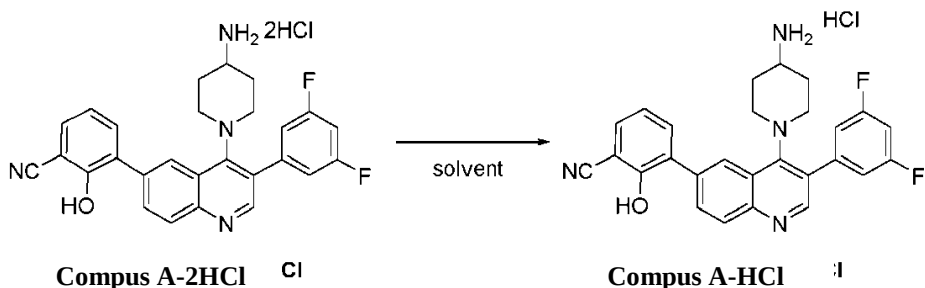
O suspensie a compusului **A-2HCl** (118 g) în apă DI (2.4 L, 20 vol) s-a agitat la 40-45°C. S-a adăugat încet amoniac apos (25%, 35.4 mL, 0.3 mL/g) în suspensia caldă pentru ajustarea pH~5-6 și s-a agitat 1 h. S-a adăugat apă DI (590 mL, 5 vol) la aceeași temperatură în 2 h și suspensia a fost lăsată să se răcească la 25°C, apoi la 5-10°C folosind apă cu gheață. Solidele libere au fost filtrate și spălate cu apă DI (3 × 500 mL). Turta s-a uscat într-un cuptor în vid la 55°C 18 h pentru a obține o greutate constantă de 101 g (92%) de compus **A-HCl** ca o pulbere galbenă pal, 100% pur (HPLC-AUC), fără paladiu rezidual detectabil. Titrarea clorurii a indicat 8.1% g clorură.

Exemplul 16: Prepararea alternativă a compusului A-HCl din compusul A-2HCl



O suspensie a compusului **A-2HCl** (2.1 g) în 1:1 IPA: apă (10 mL, 5 vol) a fost agitată la 45°C. S-a adăugat încet hidroxid de amoniu concentrat (28-30%, 0.8 echiv) și suspensia caldă s-a agitat 1 h. S-a adăugat apă DI (20 mL, 10 vol) la aceeași temperatură în 2 h și suspensia s-a răcit la 10°C în 2 h. Suspensia curgătoare rezultată a fost filtrată și spălată cu 15:85 IPA:apă (2 × 3 vol). Turta a fost uscată în vid la 45°C 18 h pentru a obține o greutate constantă de 1.42 g (78%) a compusului **A-HCl** ca o pulbere galbenă pal. Titrarea clorurii a indicat 8.0% g clorură.

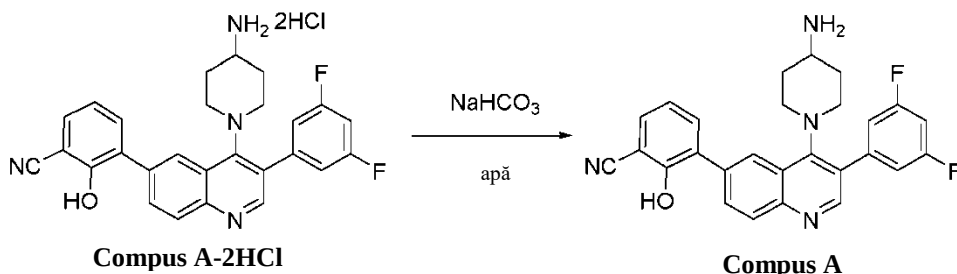
Exemplul 17: Prepararea alternativă a compusului A-HCl din compusul A-2HCl, fără folosirea unei baze



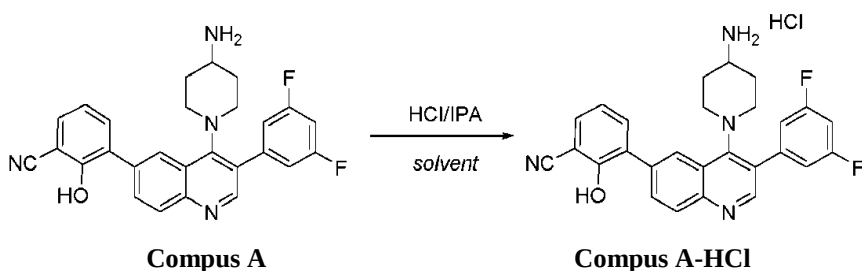
Circa 80 mg de sare **A-2HCl** s-a dizolvat în diferiți solvenți (vezi tabelul de mai jos). Reacțiile s-au încălzit la 50°C 30 de minute, s-au răcit în 2 h la TC, s-au menținut la TC 1h, după care solidele au fost filtrate și uscate în vid la 50°C. Solventul a fost evaporat pentru a obține **compusul A-HCl** și s-a evaluat tiparul XRPD rezultat. Fiecare sistem de solvenți, cu excepția 9:1 acetat de metil:apă, a produs tiparul XRPD indicat în **Figura 1**.

Sare diHCl, mg	Solvent(ți)	vol	Tipar XRPD
79.3	IPA:apă (8:2)	10	Figura 1
76.7	IPA:apă (7:3)	10	Figura 1
78.3	acetat de metil:apă (9:1)	10	di-HCl

Sare diHCl, mg	Solvent(ți)	vol	Tipar XRPD
79.4	acetat de metil:apă (8:2)	10	Figura 1
78.7	apă	6	Figura 1
79.5	apă	10	Figura 1
92.7	apă + 0.5 echiv NaHCO ₃	10	Figura 1

Exemplul 18: Prepararea compusului A din compusul A-2HCl

- 5 Circa 1.2 g de compus **A-2HCl** s-au suspendat în 15 volume de bicarbonat de sodiu sat. 30 de minute. Solidul a fost filtrat și uscat la 40-45°C în vid pentru a obține 730 mg (77%) de compus **A** ca bază liberă.

Exemplul 19: Prepararea compusului A-HCl din compusul A

- 10 Circa 17 mg de compus **A**, bază liberă, s-au dizolvat în diferiți solvenți (câte 500 uL, vezi tabelul de mai jos), după care s-a adăugat 1.0 echiv de soluție 3M HCl/IPA. Solidele au fost filtrate pentru a obține **compusul A-HCl** și s-a evaluat tiparul XRPD rezultat. Fiecare solvent, cu excepția MTBE, a produs tiparul XRPD indicat în **Figura 1**.
- 15

Bază liberă, mg	HCl/IPA, echiv	Solvent	Tipar XRPD
18.5	1	MeOAc	Figura 1
17.9	1	Acetonitril	Figura 1
17.9	1	THF	Figura 1
16.1	1	EtOH:apă (9:1)	Figura 1
17.1	1	Acetonă:apă (9:1)	Figura 1
17.2	1	MTBE	amorf

Exemplul 20. Difractia pe pulberi a razelor X (XRPD)

- 20 Difractia pe pulberi a razelor X s-a efectuat folosind Rigaku MiniFlex 600. Probele s-au preparat pe suporturi Si zero-return. O scanare tipică este de la 2θ de 4 până la 30 de grade, cu treaptă de mărime 0.05 grade în cinci minute cu 40 kV și 15 mA. Parametrii tipici pentru XRPD sunt indicați mai jos.

Parametri pentru modul de reflexie	
Lungime de undă raze X	Cu Kα1, 1.540598 Å,
Setarea tubului de raze X	40 kV, 15 mA

Parametri pentru modul de reflexie	
Condiție fantă	Sistem variabil + fix
Mod de scanare	Continuu
Interval de scanare (°2TH)	4 - 30
Treaptă de mărime (°2TH)	0.05
Viteză de scanare (°/min)	5

Caracterizarea compusului cristalin A-HCl

Tiparul de difracție pe pulberi a razelor X pentru compusul **A-HCl** este indicat în Figura 1. Acest tipar XRPD indică o formă cristalină a compusului **A-HCl**. Vârfurile le includ pe cele indicate în tabelul următor:

5

Unghi 2-Theta (°)	Intensitate rel. (%)
4.5	50
9.1	50
10.2	100
16.3	52
18.4	57
19.1	55
20.7	42
23.3	43
23.4	42
23.6	47
27.1	40
28.0	34

Caracterizarea compusului cristalin A-2HCl

Tiparul de difracție pe pulberi a razelor X pentru compusul **A-2HCl** este indicat în Figura 4. Acest tipar XRPD indică o formă cristalină a compusului **A-2HCl**. Vârfurile le includ pe cele indicate în tabelul următor:

10

Unghi 2-Theta (°)	Intensitate rel. (%)
5.4	33
7.3	100

Caracterizarea tiparului A al compusului cristalin A

Tiparul de difracție pe pulberi a razelor X pentru tiparul A al compusului **A** este indicat în **Figura 7(a)**. Acest tipar XRPD indică o formă cristalină a compusului **A**. Vârfurile le includ pe cele indicate în tabelul următor:

15

Unghi 2-Theta (°)	Intensitate relativă vârf, %
9.2	100
12.3	35
14.4	31
24.0	29

Caracterizarea tiparului B al compusului cristalin A

Tiparul de difracție pe pulberi a razelor X pentru tiparul B al compusului **A** este indicat în Figura 7(b). Acest tipar XRPD indică o formă cristalină a compusului **A**. Vârfurile le includ pe cele indicate în tabelul următor:

Unghi 2-Theta (°)	Intensitate relativă vârf, %
5.9	34
13.9	22
14.2	20
17.5	100
24.6	30

Caracterizarea tiparului C al compusului cristalin A

Tiparul de difracție pe pulberi a razelor X pentru tiparul C al compusului A este indicat în Figura 7(c). Acest tipar XRPD indică o formă cristalină a compusului A. Vârfurile le includ pe cele indicate în tabelul următor:

Unghi 2-Theta (°)	Intensitate relativă vârf, %
7.2	41
8.3	100
10.9	26
12.0	77

Exemplul 21. Solubilitatea în apă, FaSSGF și FaSSIF

Formele de sare au fost suspendate în apă, fluid gastric simulat pe stomacul gol (FaSSGF) și fluid intestinal simulat pe stomacul gol (FaSSIF) la 37°C 2 zile. O parte din suspensie s-a filtrat folosind un filtru 0.4 uM pentru recuperarea supernatantului în vederea măsurării solubilității, iar restul s-a filtrat pentru recuperarea solidului rămas pentru analiza XRPD.

S-a dezvoltat o curbă de calibrare pentru măsurarea concentrației prin HPLC. **Compusul A** s-a adăugat într-un balon volumetric de 100 mL și apoi s-a umplut cu etanol clasa HPLC. **Tabelul 3** prezintă concentrația de calibrare și AUC corespunzătoare. S-a folosit o metodă cu gradient de 30 minute cu solvent A apă cu 0.1% TFA și solvent B metanol:acetonitril (1:1).

Tabel 3:

Concentrație, mg/mL	AUC (la 261 nM)
0.12	1096.75
0.087	787.02
0.034	427.95
0.0063	55.46
0.00013	1.99

S-a folosit corelația calibrării pentru a măsura solubilitatea formelor de sare. Din soluția saturată limpede, s-a transferat 0.1 mL lichid într-o fiolă de 10 mL și apoi s-a umplut cu metanol. Soluția a fost injectată direct în HPLC.

Rezultatele din studiile de solubilitate sunt indicate în **Tabelul 4**.

Tabel 4:

Compus	Apă, mg/mL	FaSSGF, mg/mL	FaSSIF, mg/mL
Compus A (baza liberă)	0.005	2.43	0.013
Compus A-HCl	0.83	2.12	0.01
Compus A-2HCl	5.63	3.69	0.011

Solubilitatea depinde evident de pH. S-a observat de asemenea că compușii au rămas în formă de sare HCl în FaSSGF care simulează fluidul stomacal.

Exemplul 22: Sorbția dinamică a vaporilor (DVS)

Sorbția dinamică a vaporilor (DVS) s-a efectuat cu DVS Intrinsic 1. Proba este încărcată într-un recipient de probă și suspendată de o microbalanță. O masă tipică a probei pentru măsurarea DVS este 25 mg. azotul barbotat prin apă distilată asigură umiditatea relativă dorită.

O măsurare tipică include următoarele etape:

1- Echilibrare la 50% RH

2- 50% până la 2%. (50%, 40%, 30%, 20%, 10% și 2%)

a. Menținere minim 5 min și maxim 60 de minute la fiecare umiditate. Criteriul de trecere este o modificare mai mică decât 0.002%

3- 2% până la 95% (2%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%)

a. Menținere minim 5 min și maxim 60 de minute la fiecare umiditate. Criteriul de trecere este o modificare mai mică decât 0.002%

4- 95% până la 2% (95%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 10%, 2%)

a. Menținere minim 5 min și maxim 60 de minute la fiecare umiditate. Criteriul de trecere este o modificare mai mică decât 0.002%

5- 2% până la 50% (2%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%)

a. Menținere minim 5 min și maxim 60 de minute la fiecare umiditate. Criteriul de trecere este o modificare mai mică decât 0.002%

După cum se indică mai jos, **compusul A-HCl** a absorbit mult mai puțină umiditate decât **compusul A-2HCl**.

Compusul A-HCl

Testarea sării mono-HCl a compusului **A (compus A-HCl)** a indicat o absorbție reversibilă a apei (~4.5% g/g) între 2 și 95% RH; și o absorbție reversibilă a apei (~2.3% g/g) între 15 și 75% RH. XRPD a fost neschimbat după analiza DVS (**Figura 9**).

Compusul A-2HCl

Testarea sării di-HCl a compusului **A (compus A-2HCl)** a indicat o absorbție reversibilă a apei (~18% g/g) între 2 și 95% RH; și o absorbție reversibilă a apei (~9% g/g) între 15 și 75% RH. XRPD a fost neschimbat după analiza DVS (**Figura 10**).

Exemplul 23: Studiul termic al compusului A-HCl

Calorimetria cu scanare diferențială (DSC) s-a efectuat cu Mettler Toledo DSC3+. S-a folosit creuzet din aluminiu cu capac strâns. Ratele de încălzire sunt de obicei 10°C pe minut de la 30 la 250°C.

Analiza termogravimetrică (TGA) -a efectuat cu Mettler Toledo TGA/DSC3+. S-a folosit creuzet din aluminiu cu capac strâns. Ratele de încălzire sunt de obicei 10°C pe minut de la 30 la 250°C.

Gazele de protecție și purjare sunt azot (20 - 30 mL/min și 50 - 100 mL/min). Parametrii tipici pentru DSC/TGA sunt indicați mai jos.

Parametri	
Metodă	Creștere
Dimensiune probă	5-10 mg
Rată de încălzire	10.0°C/min
Interval temperatură	30 - 250°C

Compusul A-HCl

Așa cum se indică în **Figura 2(a)** și **Figura 2(b)**, **compusul A-HCl** prezintă vârfuri multiple în termograma sa. Aceste vârfuri s-au evaluat folosind analiza termică și tehnici XRPD. **Compusul A-HCl** s-a încălzit la diferite temperaturi folosind TGA/DSC, apoi s-a răcit la temperatura camerei și s-a analizat prin XRPD. Solidul a fost analizat prin titrare Karl Fischer și a indicat 5.9% apă în probă. S-au efectuat următoarele tratamente termice:

Proba 1: sare încălzită la 100°C și răcită la TC urmată de XRPD;

Proba 2: sare încălzită la 150°C și răcită la TC urmată de XRPD;

Proba 3: sare încălzită la 200°C și răcită la TC urmată de XRPD;

Proba 4: sare încălzită la 250°C și răcită la TC urmată de XRPD; și

Proba 5: sare încălzită la 295°C și răcită la TC urmată de XRPD.

S-a observat că solidul este intact până la 200°C și se topește la 220°C, punct în care compusul își pierde integritatea chimică și cristalină. Prin urmare, vârfurile peste 220°C nu sunt relevante.

Solidul conținând circa 5.9%, vârful endotermic inițial este cauzat de pierderea de apă.

O termogramă DSC pentru **compusul A-2HCl** este indicată în **Figura 5(a)**.

O termogramă TGA pentru **compusul A-2HCl** este indicată în **Figura 5(b)**.

O termogramă DSC pentru tiparul C **compusul A**, baza liberă, este indicată în **Figura 8(a)**.

O termogramă TGA pentru tiparul C **compusul A**, baza liberă, este indicată în **Figura 8(b)**.

Exemplul 24: Spectroscopie în infraroșu (IR)

S-au cântărit 200 mg de bromură de potasiu proaspăt uscată, s-au transferat într-un mojar și s-au măcinat într-o pulbere fină. S-au adăugat 2.0 mg de compus testat și solidele au fost bine amestecate. O cantitate mică din pulbere s-a format într-un pelet semitransparent subțire. S-a utilizat Shimadzu IR Prestige 21 pentru obținerea spectrelor IR ale compușilor testați cu 60 de scanări de la 4000 cm⁻¹ la 400 cm⁻¹. S-a folosit aer ca referință.

Caracterizarea formei cristaline a compusului A-HCl

Spectrul IR pentru **compusul A-HCl** este indicat în **Figura 3**. Vârfurile caracteristice includ vârfuri la: 2223 cm⁻¹, 1620 cm⁻¹, 1595 cm⁻¹, 1457 cm⁻¹, 1238 cm⁻¹, 1220 cm⁻¹ și 1117 cm⁻¹.

Caracterizarea formei cristaline a compusului A-2HCl

Spectrul IR pentru **compusul A-2HCl** este indicat în **Figura 6**. Vârfurile caracteristice includ vârfuri la: 2227 cm⁻¹, 1620 cm⁻¹, 1594 cm⁻¹, 1456 cm⁻¹, 1439 cm⁻¹, 1321 cm⁻¹ și 1122 cm⁻¹.

Exemplul 25: Metode cromatografice lichide de înaltă performanță (HPLC)

Metoda A.

S-a folosit Hitachi HPLC dotat cu detector DAD pentru testele de solubilitate și puritate. Coloana HPLC folosită a fost C18 5μ 100A, 4.6mm × 250 mm. Condițiile cromatografice au fost cele din tabelele următoare:

Faza mobilă (A)		0.1% TFA în 1 L apă Milli Q	
Faza mobilă (B)		Acetonitril	
Temperatură probă		25°C	
Debit		0.8 mL / min	
Lungime de undă detecție		232 nm	
Volum injecție		5 uL	
Timp de desfășurare		25 min	
Întârziere injecție		5 min	
Etapă	Timp (min)	Faza mobilă A (%)	Faza mobilă B (%)
1	0.1	98	2
2	16	2	98
3	19	2	98
4	22	98	2
5	25	98	2

Metoda B.

S-a folosit Waters Alliance HPLC (sau echivalent) dotat cu detector DAD pentru testele de puritate. Coloana HPLC folosită a fost C18 5μ 110A, 4.6mm × 250 mm. Condițiile cromatografice au fost cele din tabelele următoare:

Faza mobilă (A)		0.1% OPA în 1 L apă Milli Q	
Faza mobilă (B)		Acetonitril	
Temperatură probă		25°C	
Debit		1.2 mL / min	

Lungime de undă detecție		232 nm / 212 nm	
Volum injecție		5 uL	
Timp de desfășurare		25 min	
Întârziere injecție		5 min	
Etapă	Timp (min)	Faza mobilă A (%)	Faza mobilă B (%)
1	0.1	98	2
2	0.5	98	2
3	7	2	98
4	17	2	98
5	21	98	2
6	25	98	2

Exemplul A-1: Compoziție farmaceutică parenterală

Pentru prepararea unei compoziții farmaceutice parenterale adecvate pentru administrare prin injecție (subcutanată, intravenoasă), se dizolvă 1-100 mg dintr-o sare solubilă în apă a unui compus divulgat în prezenta sau a unei sări acceptabile farmaceutic sau a unui solvat al acestuia în apă sterilă, după care se amestecă cu 10 mL de 0.9% soluție salină sterilă. Se adaugă opțional și un tampon, precum și acid sau bază opțional(ă) pentru ajustarea pH-ului. Amestecul este încorporat într-o unitate de dozaj adecvată pentru administrare prin injecție.

Exemplul A-2: Soluție orală

Pentru prepararea unei compoziții farmaceutice pentru administrare orală, se adaugă o cantitate suficientă dintr-un compus divulgat în prezenta sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia în apă (cu solubilizator(i) opțional(i), soluție(i) tampon opțională(e) și excipienți de mascare a gustului) pentru a obține o soluție 20 mg/mL.

Exemplul A-3: Tabletă orală

O tabletă se prepară amestecând 20-50% din greutate un compusul divulgat în prezenta sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, 20-50% din greutate celuloză microcristalină, 1-10% din greutate hidroxipropil celuloză de joasă substituție și 1-10% din greutate stearat de magneziu sau alți excipienți corespunzători. Tabletele se prepară prin comprimare directă. Greutatea totală a tabletelor comprimate se menține la 100 -500 mg.

Exemplul A-4: Capsulă orală

Pentru prepararea unei compoziții farmaceutice pentru administrare orală, se amestecă 10-500 mg dintr-un compus divulgat în prezenta sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia opțional cu amidon sau alte amestecuri pulverulente adecvate. Amestecul este încorporat într-o unitate de dozaj orală cum ar fi o capsulă gelatinoasă tare, adecvată pentru administrare orală.

Într-o altă aplicare, se introduc 10-500 mg dintr-un compus divulgat în prezenta sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia într-o capsulă mărimea 4 sau mărimea 1 (hipromeloză sau gelatină tare) și capsula este închisă.

Exemplul A-5: Compoziție topică de gel

Pentru prepararea unei compoziții farmaceutice topice de gel, se amestecă un compus divulgat în prezenta sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia cu hidroxipropil celuloză, propilenglicol, izopropil miristat și alcool purificat USP. Amestecul de gel rezultat este încorporat apoi în recipiente, cum ar fi tuburi, care sunt adecvate pentru administrare topică.

Exemplul B-1: analize SSTR**Analiza funcțională pentru agoniști SSTR2**

Prezentare generală: toate cele cinci subtipuri SSTR sunt receptori cuplați cu proteina G cuplată cu Gi (GPCR) care determină scăderi în AMP intracelulară ciclică (cAMP) la activare de către un agonist. Măsurarea nivelurilor cAMP intracelulare poate fi utilizată pentru a evalua dacă acești compuși din invenție sunt agoniști ai subtipurilor SSTR (John Kelly, Troy Stevens, W. Joseph Thompson & Roland Seifert, Current Protocols in Pharmacology, 2005,2.2.1-2.2). Testul cAMP intracelular SSTR2 uman este descris mai jos. Testele SSTR1, 3, 4 și 5 umane urmează același protocol precum SSTR2.

Protocolul testului cAMP:

Cu patru zile înaintea testului, 5.000 de celule ovariene de hamster chinezesc (CHO-K1, ATCC #CCL-61) care exprimă stabil SSTR2 uman se așază în fiecare godeu al unei plăci de cultură tisulară cu 96 de godeuri în mediu de creștere Ham's F12 (ThermoFisher #10-080-CM) suplimentat cu 10% ser bovin donator (Gemini Bio-Products #100-506), 100 U/mL penicilină; 100 ug/mL streptomycină; 2 mM

L-glutamină (Gemini Bio-Products #400-110) și 0.2 mg/mL higromicină B (GoldBio #31282-04-9). Celulele sunt cultivate la 37°C, 5% CO₂ și 95% umiditate. În ziua testului, mediul este aspirat și celulele sunt tratate cu 50 μL 1.6 μM NKH477 (Sigma #N3290) plus diferite diluări ale compușilor din invenție în tampon de testare [1× soluție salină echilibrată Hank (ThermoFisher #SH3058802), 0.5 mM HEPES pH 7.4, 0.1% albumină serică bovină, 0.2 mM 3-Izobutil-1-metilxantină (IBMX, VWR #200002-790)]. Celulele sunt incubate 20 de minute la 37°C (concentrația finală a compușilor din invenție este în mod tipic 0 – 10.000 nM). Celulele sunt tratate cu 50 μL tampon de liză (HRTF cAMP kit, Cisbio). Lizatul este transferat în plăci cu 384 de godeuri, se adaugă anticorpi de detecție și vizualizare scAMP și se incubează 1-24 ore la temperatura camerei. Semnalul fluorescent cu rezoluție temporală este citit cu un cititor de plăci Tecan M1000Pro. Concentrațiile cAMP intracelulare se calculează prin regresie la o curbă standard și sunt reprezentate vs. concentrația compușilor din invenție și EC₅₀ a compușilor se calculează folosind metode standard. Toate manipulările datelor sunt în GraphPad Prism v6.

Activitatea biologică ilustrativă a compușilor este demonstrată în tabelul următor evaluând inhibarea activităților cAMP prin intermediul SST2R uman, unde A înseamnă < 10 nM; B înseamnă ≥ 10nM și <100 nM; C înseamnă ≥100nM și <1000nM; D înseamnă ≥1000Nm

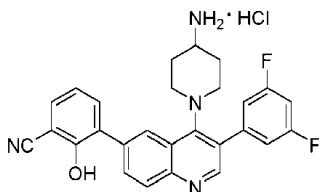
Nr. compus	EC ₅₀
Compus A	A
1-1	A
1-2	A
1-3	A
1-4	A
1-5	A
1-6	A
1-7	A
1-8	A
1-9	A
1-10	A

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

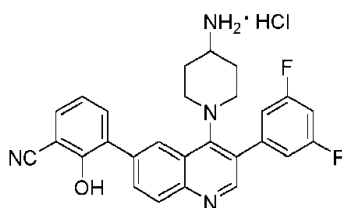
- EP-A1- 3 053 916
- WO-A1-03/045920
- WO-A1-2012/162254
- WO-A1-2018/013676
- WO-A2-2008/051272
- WO-A2-2013/050996
- KR-A- 20160 062 023
- US-A1- 2003 153 553

(57) Revendicări:

1. Compusul 3-[4-(4-amino-piperidin-1-il)-3-(3,5-difluoro-fenil)-chinolin-6-il]-2-hidroxi-benzonitril monoclorhidrat, sau solvatul acestuia, având structura următoare:



2. Compusul conform revendicării 1, unde compusul este 3-[4-(4-amino-piperidin-1-il)-3-(3,5-difluoro-fenil)-chinolin-6-il]-2-hidroxi-benzonitril monoclorhidrat cristalin, sau solvatul acestuia, având structura următoare:



3. 3-[4-(4-amino-piperidin-1-il)-3-(3,5-difluoro-fenil)-chinolin-6-il]-2-hidroxi-benzonitril monoclorhidrat cristalin, sau solvatul acestuia, conform revendicării 2 având:

- un tipar de difracție pe pulberi a razelor X (XRPD) cu vârfuri la 4.5° 2-Theta, 9.1° 2-Theta, 10.2° 2-Theta, 16.3° 2-Theta, 18.4° 2-Theta și 19.1° 2-Theta, măsurat folosind radiație Cu K α 1;
- o termogramă de calorimetrie cu scanare diferențială (DSC) cu o endotermie inițiată la 207°C și un vârf la 220°C, măsurată cu o rată de încălzire de 10.0°C/min;
- un spectru infraroșu (IR) cu vârfuri la 2223 cm⁻¹, 1620 cm⁻¹, 1595 cm⁻¹, 1457 cm⁻¹, 1238 cm⁻¹, 1220 cm⁻¹ și 1117 cm⁻¹;
- un XRPD nemodificat la încălzire până la 200°C, la expunere la peste 90% umiditate relativă 24 de ore sau la expunere la 75% RH și 40°C o săptămână sau combinații ale acestora; sau
- combinații ale acestora.

4. 3-[4-(4-amino-piperidin-1-il)-3-(3,5-difluoro-fenil)-chinolin-6-il]-2-hidroxi-benzonitril monoclorhidrat cristalin, sau solvatul acestuia, conform revendicării 2 sau 3, având un tipar de difracție pe pulberi a razelor X (XRPD) cu vârfuri la 4.5° 2-Theta, 9.1° 2-Theta, 10.2° 2-Theta, 16.3° 2-Theta, 18.4° 2-Theta și 19.1° 2-Theta, măsurat folosind radiație Cu K α 1.

5. 3-[4-(4-amino-piperidin-1-il)-3-(3,5-difluoro-fenil)-chinolin-6-il]-2-hidroxi-benzonitril monoclorhidrat cristalin, sau solvatul acestuia, conform oricăreia din revendicările 2-4 - 4 având o termogramă de calorimetrie cu scanare diferențială (DSC) cu o endotermie inițiată la 207°C și un vârf la 220°C, măsurată cu o rată de încălzire de 10.0°C/min.

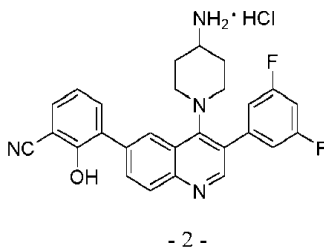
6. 3-[4-(4-amino-piperidin-1-il)-3-(3,5-difluoro-fenil)-chinolin-6-il]-2-hidroxi-benzonitril monoclorhidrat cristalin, sau solvatul acestuia, conform oricăreia din revendicările 2-5, având un XRPD nemodificat la încălzire până la 200°C.

7. 3-[4-(4-amino-piperidin-1-il)-3-(3,5-difluoro-fenil)-chinolin-6-il]-2-hidroxi-benzonitril monoclorhidrat cristalin, sau solvatul acestuia, conform oricăreia din revendicările 2-6, având un XRPD nemodificat la expunere la peste 90% umiditate relativă 24 de ore și la expunere la 75% RH și 40°C o săptămână.

8. 3-[4-(4-amino-piperidin-1-il)-3-(3,5-difluoro-fenil)-chinolin-6-il]-2-hidroxi-benzonitril monoclorhidrat cristalin, sau solvatul acestuia, conform oricăreia din revendicările 2-7, având un spectru infraroșu (IR) cu vârfuri caracteristice la 2223 cm⁻¹, 1620 cm⁻¹, 1595 cm⁻¹, 1457 cm⁻¹, 1238 cm⁻¹, 1220

cm⁻¹ și 1117 cm⁻¹.

9. Compusul conform revendicării 1, unde compusul este 3-[4-(4-amino-piperidin-1-il)-3-(3,5-difluoro-fenil)-chinolin-6-il]-2-hidroxi-benzonitril monoclorhidrat amorf, având structura următoare:



10. O compoziție farmaceutică ce cuprinde compusul conform oricăreia din revendicările 1-9 și cel puțin un excipient farmaceutic acceptabil;

opțional unde compoziția farmaceutică este preparată pentru administrare unui mamifer prin administrare orală.

11. Compoziția farmaceutică în conformitate cu revendicarea 10, unde compoziția farmaceutică are formă solidă.

12. Compoziția farmaceutică în conformitate cu revendicarea 10 sau 11, unde compoziția farmaceutică are formă de tabletă, pilulă sau capsulă.

13. Compusul conform oricăreia din revendicările de la 1 la 9 sau compoziția farmaceutică în conformitate cu oricare din revendicările 10-12, pentru utilizare în tratarea acromegaliei sau a unei tumori neuroendocrine sau combinații ale acestora.

14. O metodă de preparare a 3-[4-(4-amino-piperidin-1-il)-3-(3,5-difluoro-fenil)-chinolin-6-il]-2-hidroxi-benzonitril monoclorhidrat cristalin, sau solvatul acestuia, cuprinzând etapele următoare:

(a) suspensia 3-[4-(4-amino-piperidin-1-il)-3-(3,5-difluoro-fenil)-chinolin-6-il]-2-hidroxi-benzonitril diclorhidratului în 5 volume de amestec izopropanol:apă (1:1);

(i) încălzirea suspensiei de la (a) la 45°C;

(ii) adăugarea a 0.5 până la 1.2 echivalenți de soluție de hidroxid de amoniu, soluție de bicarbonat de sodiu sau soluție de hidroxid de sodiu în suspensia încălzită de la etapa (a)(i) pentru a obține un pH de 4.0-6.0;

(iii) adăugarea apei în 2 ore în amestecul de la etapa (a)(ii); și

(iv) filtrarea suspensiei de la etapa (a)(iii) pentru a obține 3-[4-(4-amino-piperidin-1-il)-3-(3,5-difluoro-fenil)-chinolin-6-il]-2-hidroxi-benzonitril monoclorhidrat, sau solvatul acestuia;

sau

(b) adăugarea unui solvent adecvat în 3-[4-(4-amino-piperidin-1-il)-3-(3,5-difluoro-fenil)-chinolin-6-il]-2-hidroxi-benzonitril;

(i) adăugarea 1 echivalent de acid clorhidric în amestecul de solvent și 3-[4-(4-amino-piperidin-1-il)-3-(3,5-difluoro-fenil)-chinolin-6-il]-2-hidroxi-benzonitril de la (b); și

(ii) filtrarea solidelor rezultate din etapa (b)(i) pentru a obține 3-[4-(4-amino-piperidin-1-il)-3-(3,5-difluoro-fenil)-chinolin-6-il]-2-hidroxi-benzonitril monoclorhidrat, sau solvatul acestuia;

sau

(c) agitarea 3-[4-(4-amino-piperidin-1-il)-3-(3,5-difluoro-fenil)-chinolin-6-il]-2-hidroxi-benzonitril diclorhidratului în 20 volume până la 50 volume de apă; și

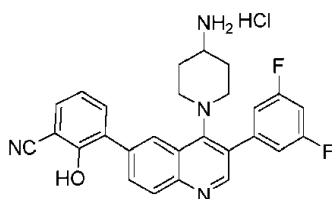
(i) filtrarea solidelor de la etapa (c) pentru a obține 3-[4-(4-amino-piperidin-1-il)-3-(3,5-difluoro-fenil)-chinolin-6-il]-2-hidroxi-benzonitril monoclorhidrat, sau solvatul acestuia;

opțional unde:

soluția de hidroxid de amoniu folosită la (a)(ii); și

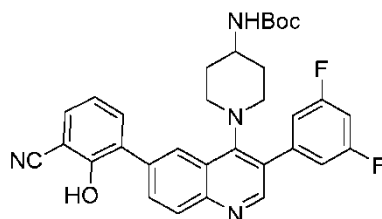
solventul adecvat de la (b) este metanol, etanol, alcool izopropilic, acetonă, acetat de metil, acetat de etil, tetrahidrofuran, tetrahidropiran, apă sau combinații ale acestora.

15. Un proces de sinteză a 3-[4-(4-amino-piperidin-1-il)-3-(3,5-difluoro-fenil)-chinolin-6-il]-2-hidroxi-benzonitril monoclorhidrat:



cuprinzând etapele următoare:

(1) tratarea compusului A-VI:

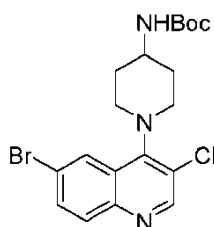


Compus A-VI

cu acid clorhidric într-un solvent adecvat pentru a obține 3-[4-(4-amino-piperidin-1-il)-3-(3,5-difluoro-fenil)-chinolin-6-il]-2-hidroxi-benzonitril diclorhidrat; și (2) tratarea 3-[4-(4-amino-piperidin-1-il)-3-(3,5-difluoro-fenil)-chinolin-6-il]-2-hidroxi-benzonitril diclorhidratului cu amoniac apos pentru a obține 3-[4-(4-amino-piperidin-1-il)-3-(3,5-difluoro-fenil)-chinolin-6-il]-2-hidroxi-benzonitril monoclorhidrat; opțional unde solventul adecvat este alcool izopropilic, acetat de etil sau acetat de izopropil.

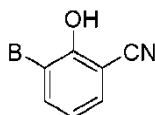
16. Procesul conform revendicării 15, unde compusul A-VI se prepară prin:

(1) reacția compusului A-IV:



Compus A-IV

cu compusul 1:

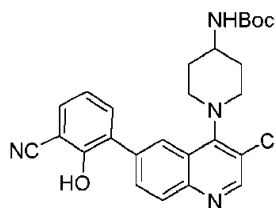


Compus I

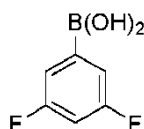
unde

B este un acid boronic, ester bononat sau trifluoroborat;

în prezența unui catalizator de cuplare, a unei baze corespunzătoare și într-un solvent adecvat, pentru a obține compusul A-V:

Compus **A-V**

și

(2) reacția compusului **A-V** cu acid 3,5-difluorofenilboronic:

în prezența unui catalizator de cuplare, a unei baze corespunzătoare și într-un solvent adecvat, pentru a obține compusul **A-VI**;

opțional unde:

B este un acid boronic sau trifluoroborat;

catalizatorul de cuplare de la etapa (1) este un catalizator paladiu;

baza corespunzătoare de la etapa (1) este trietilamină, diizopropiletilamină, 1,2,2,6,6-pentametilpiperidină, tributilamină, bicarbonat de sodiu, Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , NaOAc , KOAc , $\text{Ba}(\text{OH})_2$, Na_3PO_4 sau K_3PO_4 ;

solventul adecvat de la etapa (1) este acetonitril, dimetilformamidă, etanol, tetrahidrofuran, alcool izopropilic, 1,4-dioxan, apă sau combinații ale acestora.

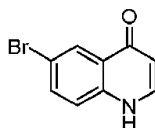
catalizatorul de cuplare de la etapa (2) este un catalizator paladiu;

baza corespunzătoare de la etapa (2) este trietilamină, diizopropiletilamină, 1,2,2,6,6-pentametilpiperidină, tributilamină, bicarbonat de sodiu, Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , NaOAc , KOAc , $\text{Ba}(\text{OH})_2$, Na_3PO_4 sau K_3PO_4 ; și

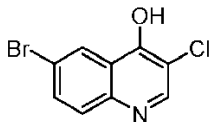
solventul adecvat de la etapa (2) este acetonitril, dimetilformamidă, etanol, tetrahidrofuran, alcool izopropilic, 1,4-dioxan, apă sau combinații ale acestora.

17. Procesul conform revendicării 16, unde compusul **A-IV se prepară prin:**

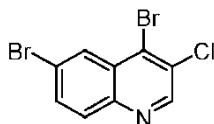
(1) clorurarea compusului **A-I**

Compus **A-I**;

cu un agent de clorurare corespunzător într-un solvent adecvat pentru a obține compusul **A-II**

Compus **A-II**;

(2) bromurarea compusului **A-II** cu un agent de bromurare corespunzător într-un solvent adecvat pentru a obține compusul **A-III**:

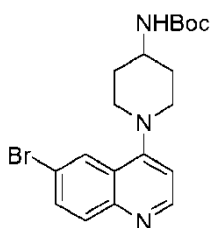


Compus A-III;

și
(3) cuplarea 4-(*N*-Boc amino)piperidinei cu compusul A-III în prezența unei baze corespunzătoare și într-un solvent adecvat pentru a obține compusul A-IV;

sau

(i) cuplarea 4-(*N*-Boc amino)piperidinei cu 6-bromo-4-cloro-chinolină în prezența unei baze corespunzătoare și într-un solvent adecvat pentru a obține compusul 4;



Compus 4; ;

și

(ii) clorurarea compusului 4 cu un agent de clorurare corespunzător într-un solvent adecvat pentru a obține compusul A-IV;

opțional unde:

agentul de clorurare de la etapa (1) este *N*-clorosuccinimidă, acid tricloroizocianuric, clorură de sulfură, clor, hipoclorit de sodiu, hipoclorit de calciu, acid hipocloros sau 2,3,4,5,6,6-hexacloro-2,4-ciclohexadien-1-onă; și

solventul adecvat de la etapa (1) este acid acetic, apă, etanol, metanol, toluen, diclorometan, tetrahidrofuran, dioxan sau *N,N*-dimetilformamidă.

agentul de bromurare de la etapa (2) este tribromură de fosfor, oxibromură de fosfor, acid bromhidric, brom sau dibromotrifetilfosforan;

solventul adecvat de la etapa (2) este acetonitril, apă, etanol, izopropanol, diclorometan, toluen, *N,N*-dimetilformamidă, acid acetic sau acetonă.

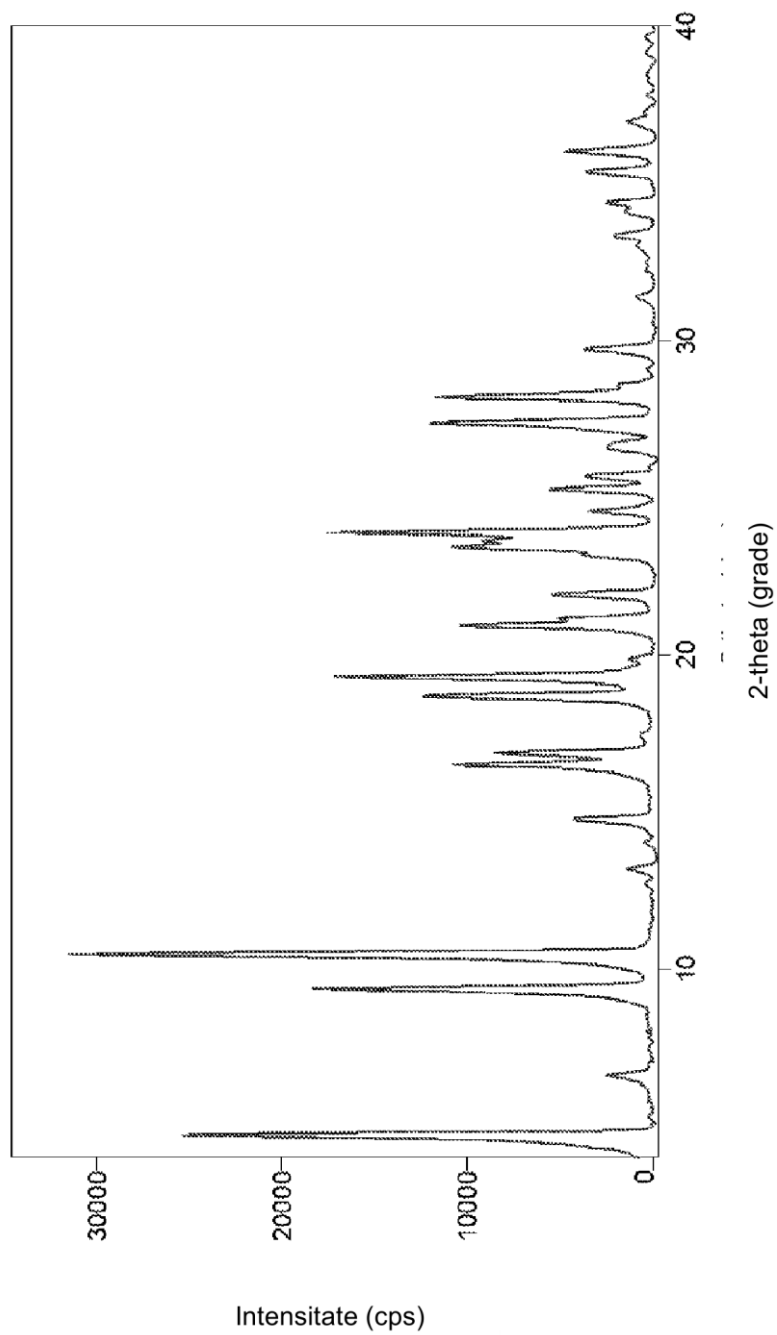
baza corespunzătoare de la etapa (3) este trietilamină, diizopropiletilamină, 1,8-diazabicycloundec-7-en, 1,2,2,6,6-pentametilpiperidină, tributilamină, bicarbonat de sodiu, Na₂CO₃, K₂CO₃ sau Cs₂CO₃; și

solventul adecvat de la etapa (3) este *N,N*-dimetilformamidă, *N,N*-dimetilacetamidă, dimetilsulfoxid, diclorometan, cloroform, tetraclorură de carbon, dioxan, tetrahidrofuran, toluen, acetonitril, etanol sau izopropanol; și/sau

agentul de clorurare de la etapa (ii) este *N*-clorosuccinimidă, acid tricloroizocianuric, clorură de sulfură, clor, hipoclorit de sodiu, hipoclorit de calciu, acid hipocloros sau 2,3,4,5,6,6-hexacloro-2,4-ciclohexadien-1-onă; și

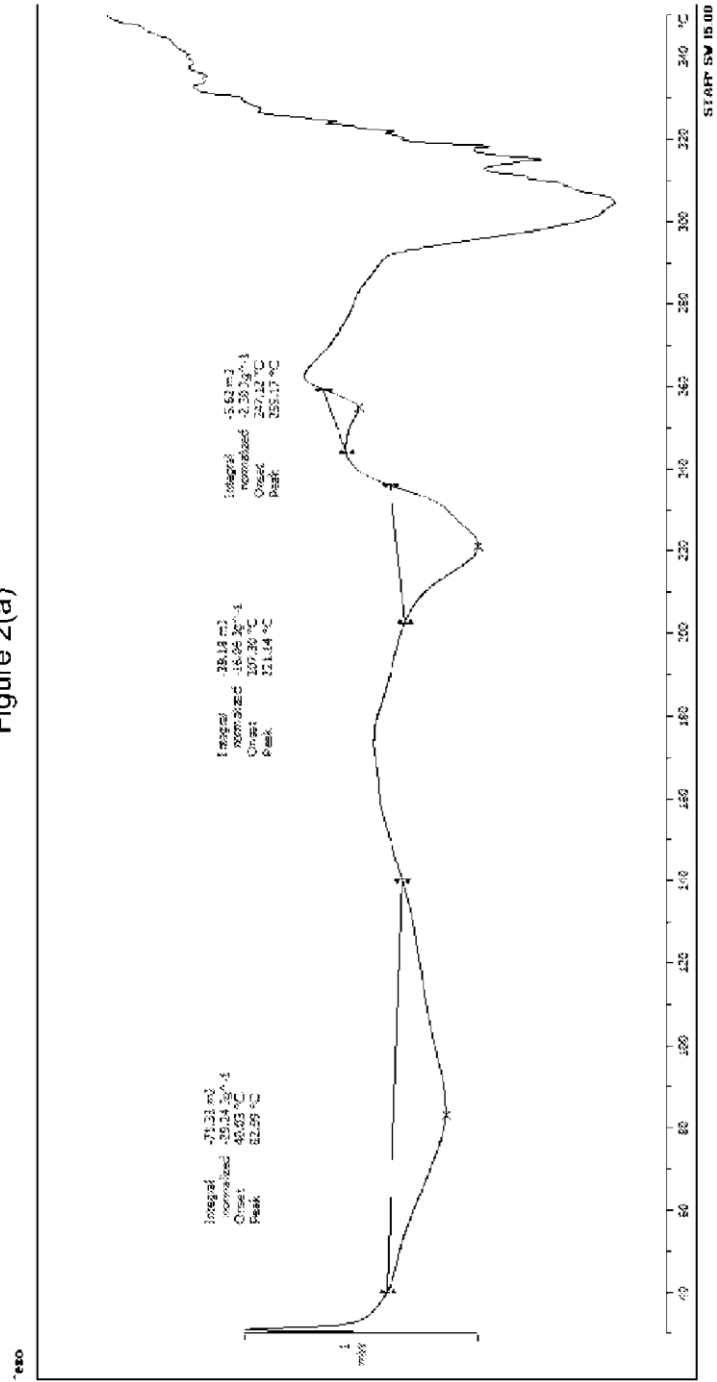
solventul adecvat de la etapa (ii) este acid acetic, apă, etanol, metanol, toluen, diclorometan, tetrahidrofuran, dioxan sau *N,N*-dimetilformamidă.

Figure 1



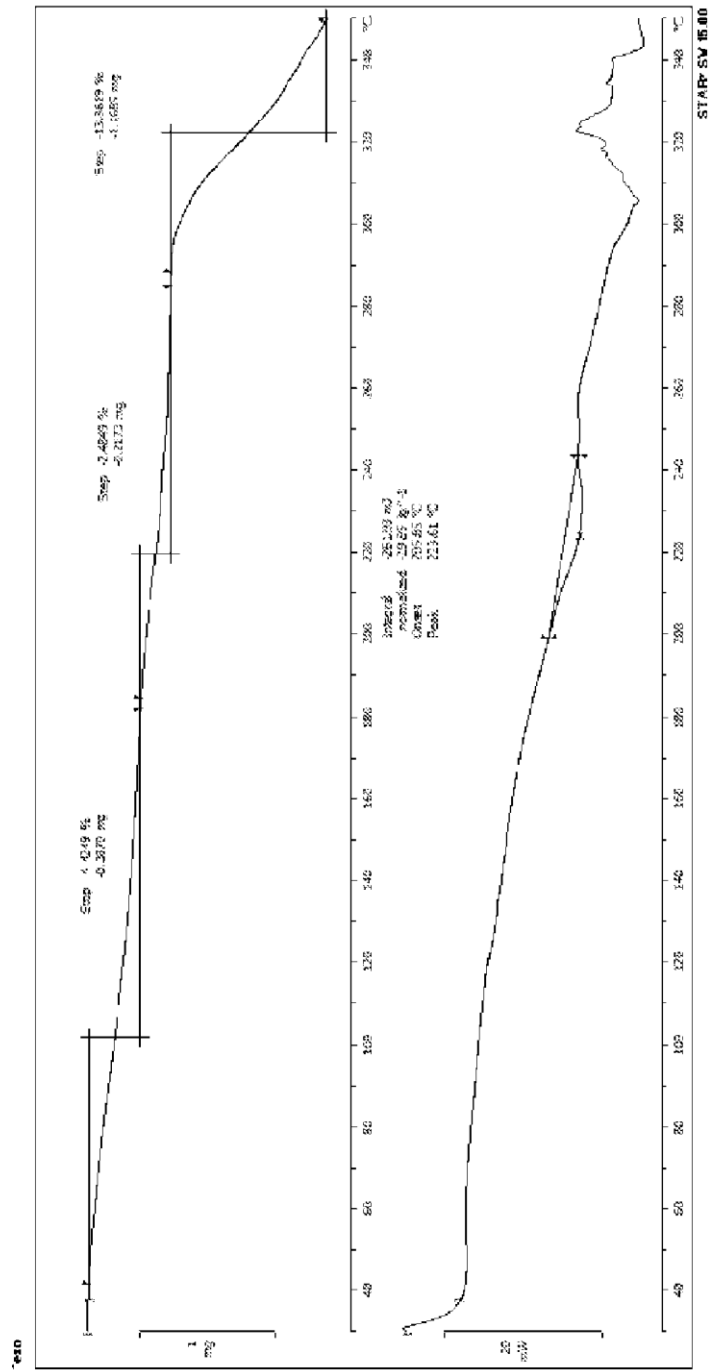
Tiparul de difracție pe pulberi a razelor X (XPRD) al compusului A, sarea mono-HCl

Figure 2(a)



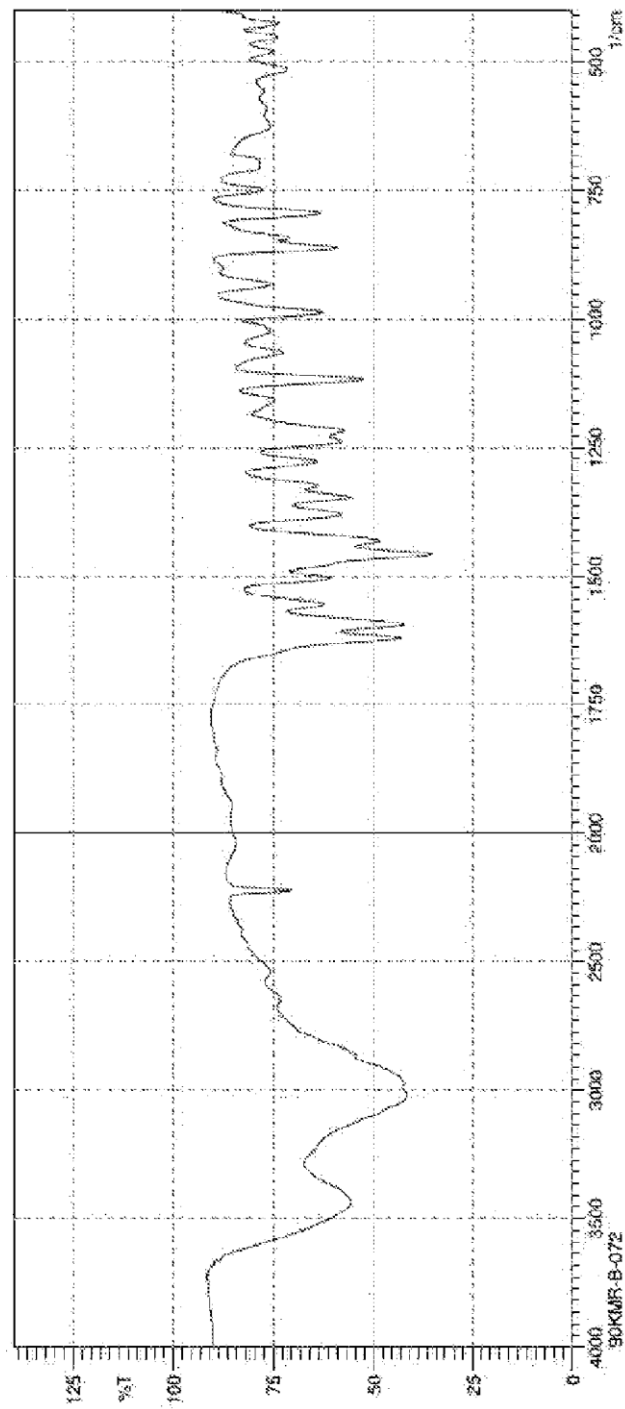
Termograma de calorimetrie cu scanare diferențială (DSC) a compusului A, sarea mono-HCl

Figure 2(b)



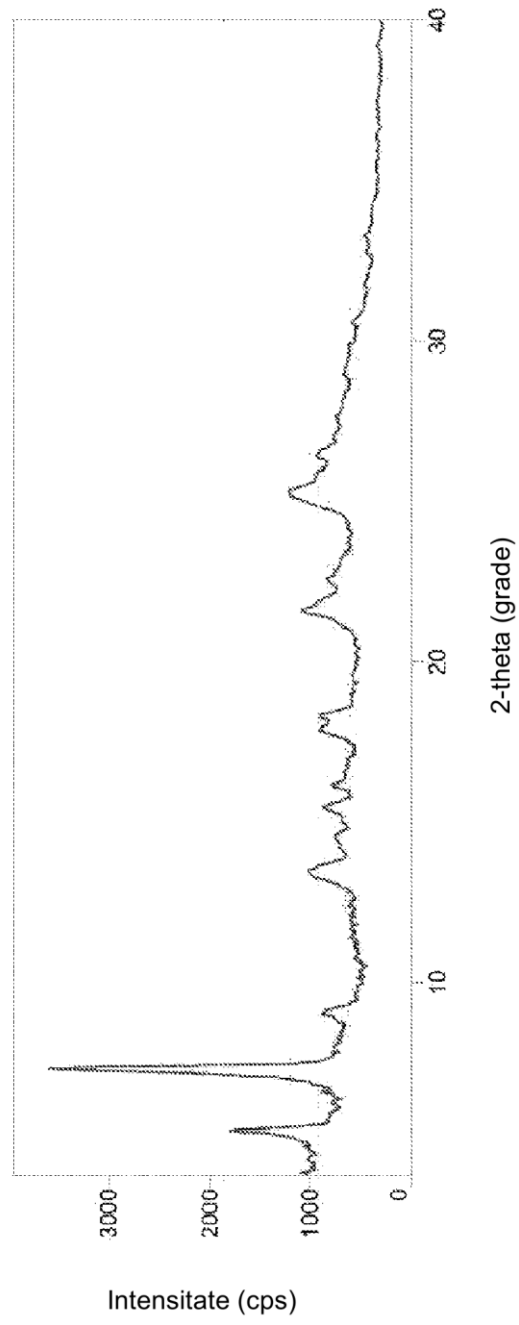
Termograma de analiză termogravimetrică/calorimetrie cu scanare diferențială (TGA/DSC) a compusului A, sarea mono-HCl

Figure 3



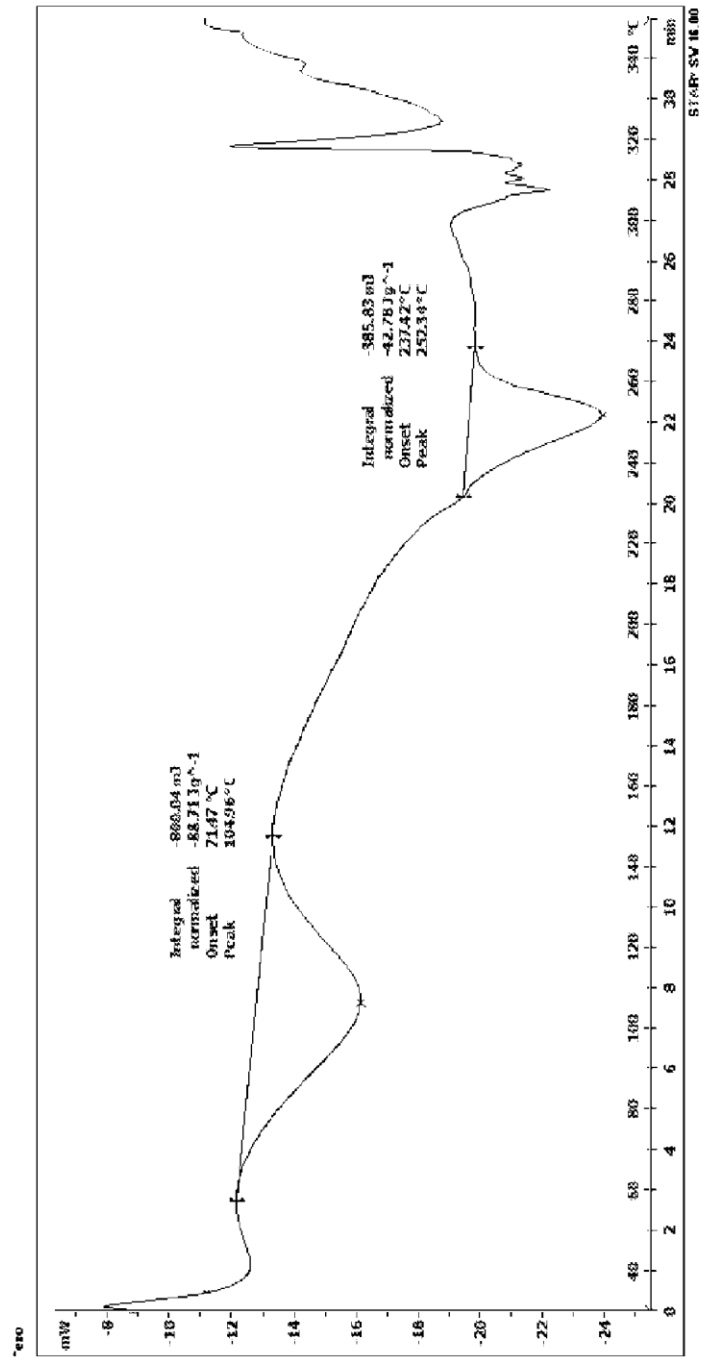
Spectrul infraroșu (IR) al compusului A, sarea mono-HCl

Figure 4



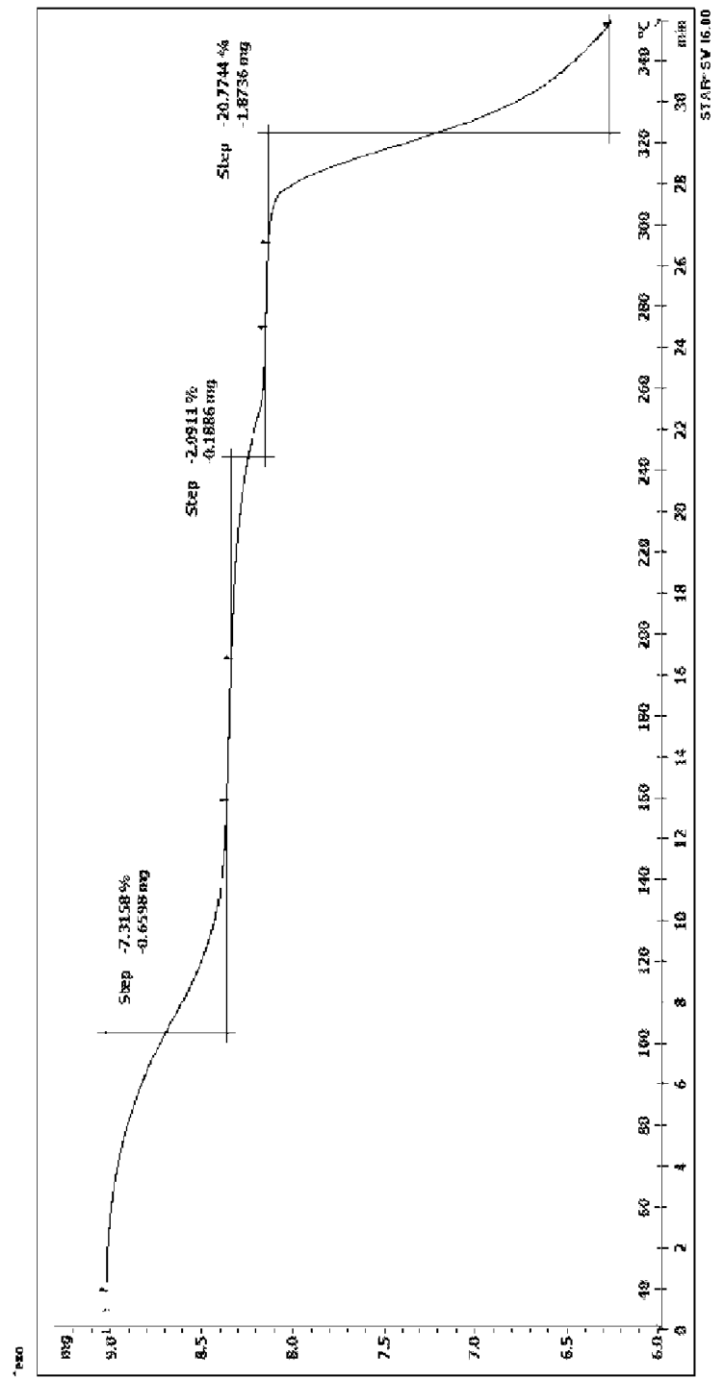
Tiparul de difracție pe pulberi a razelor X (XPRD) al compusului A, sarea di-HCl

Figure 5(a)



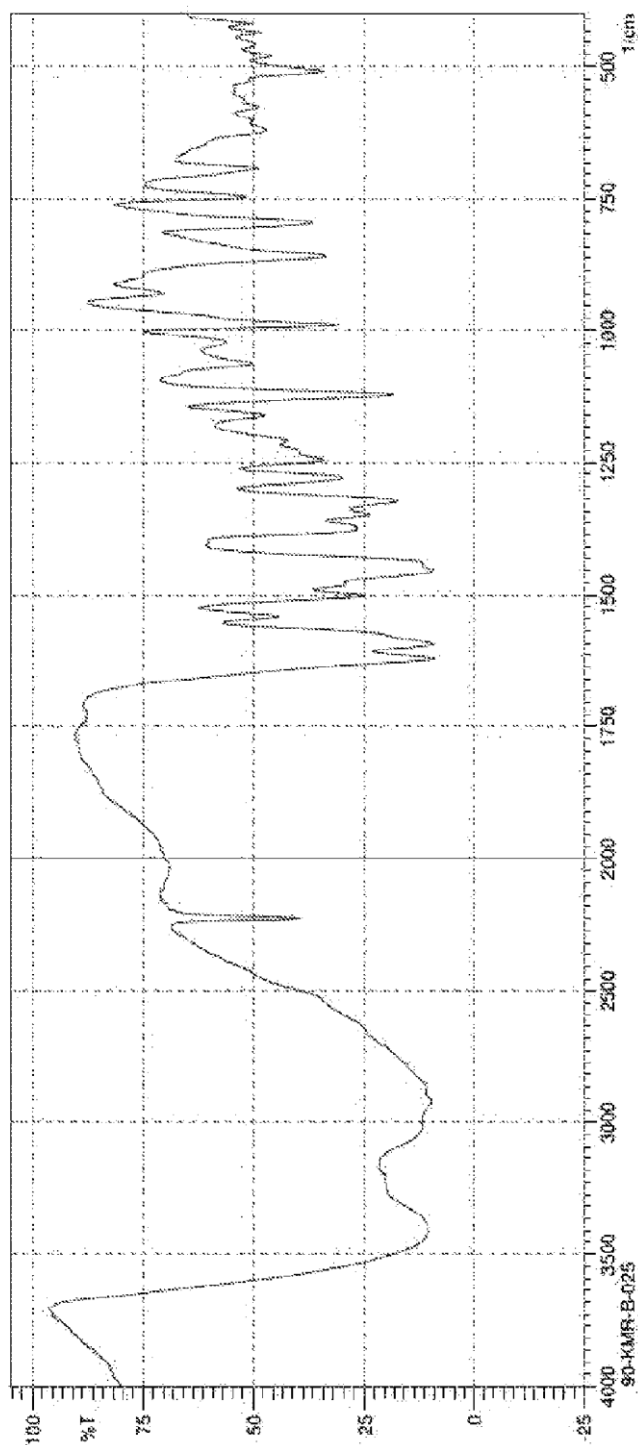
Termograma de calorimetrie cu scanare diferențială (DSC) a compusului A, sarea di-HCl

Figure 5(b)



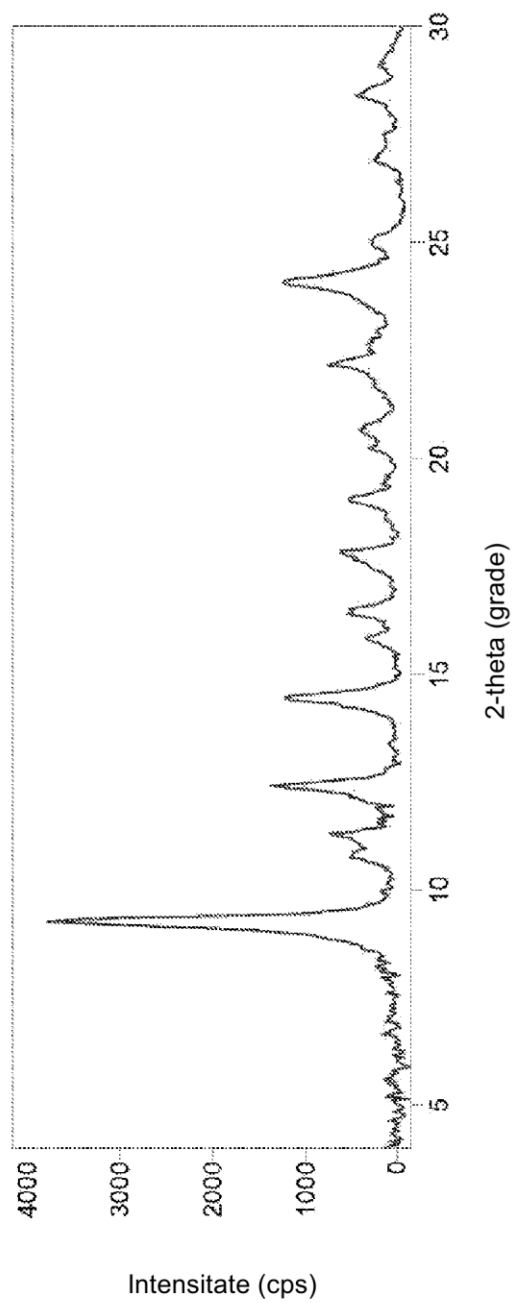
Termograma de analiză termogravimetrică (TGA) a compusului A, sarea di-HCl

Figure 6



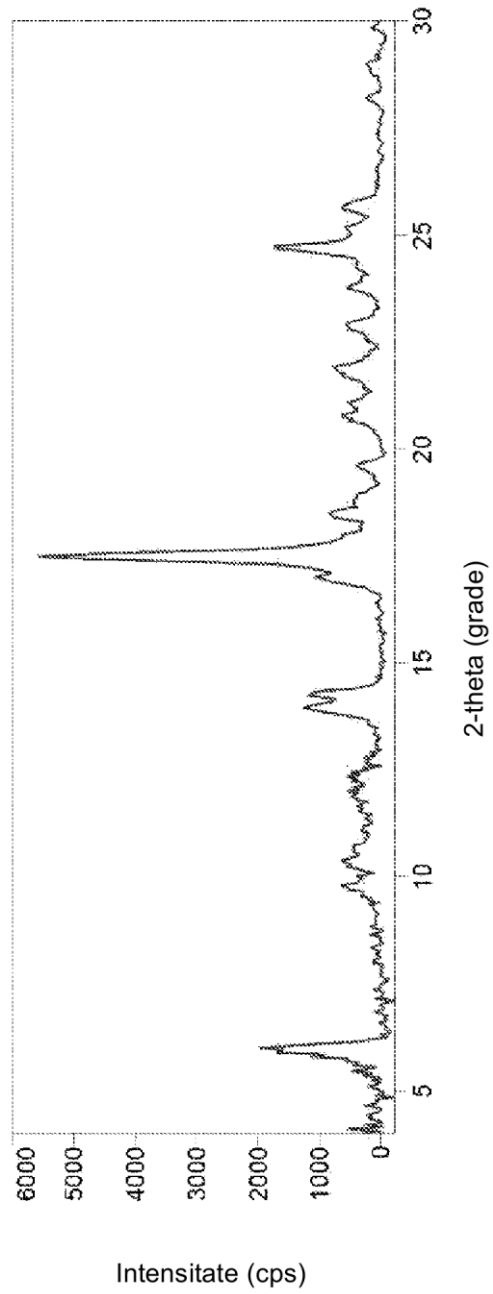
Spectrul infraroșu (IR) al compusului A, sarea di-HCl

Figure 7(a)



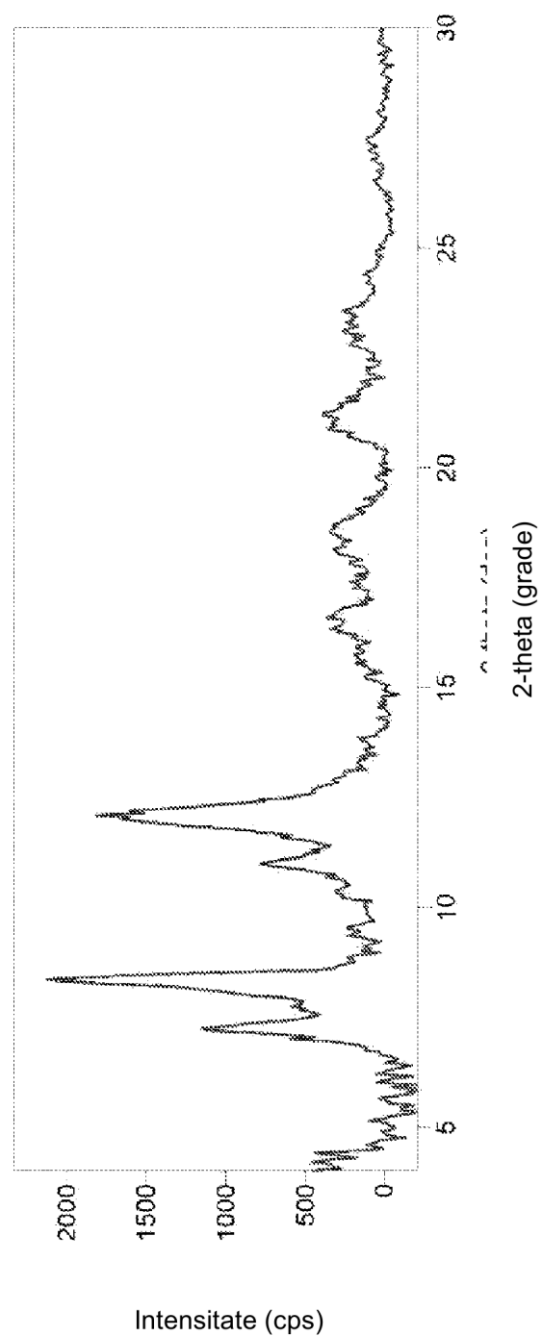
Tiparul A de difracție pe pulberi a razelor X (XPRD) al compusului A, baza liberă

Figure 7(b)



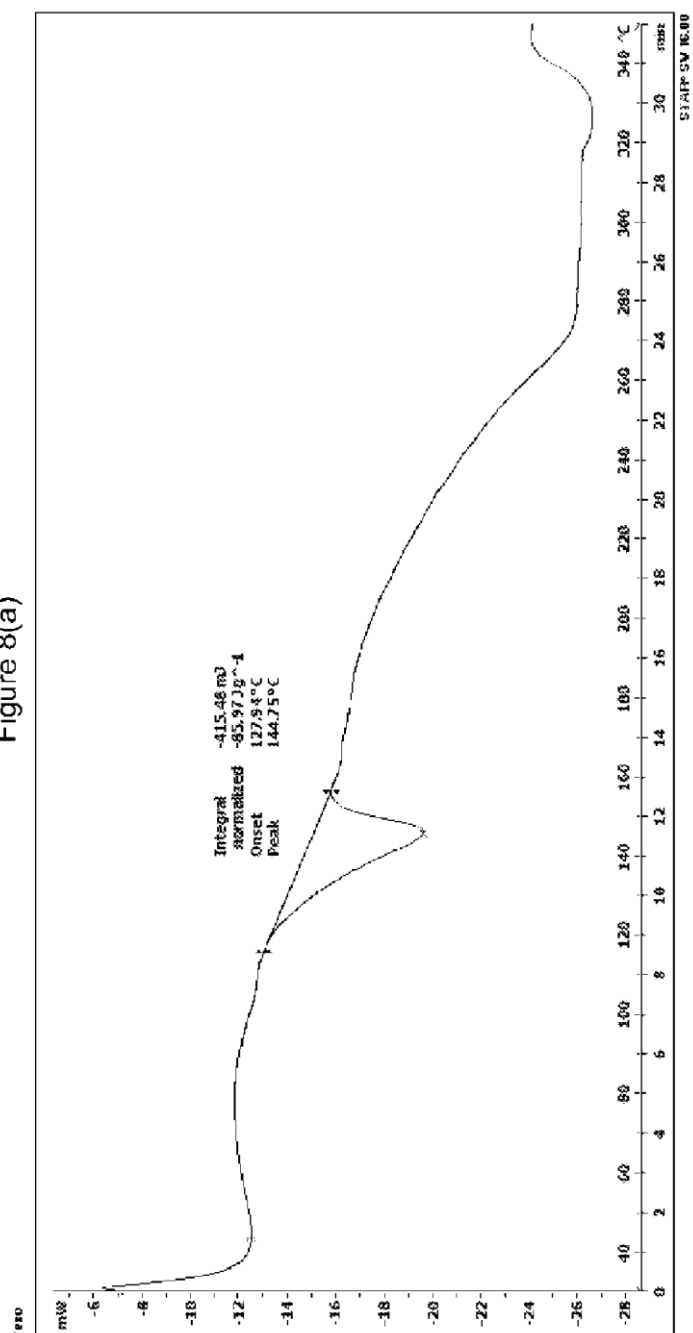
Tiparul B de difracție pe pulberi a razelor X (XPRD) al compusului A, baza liberă

Figure 7(c)



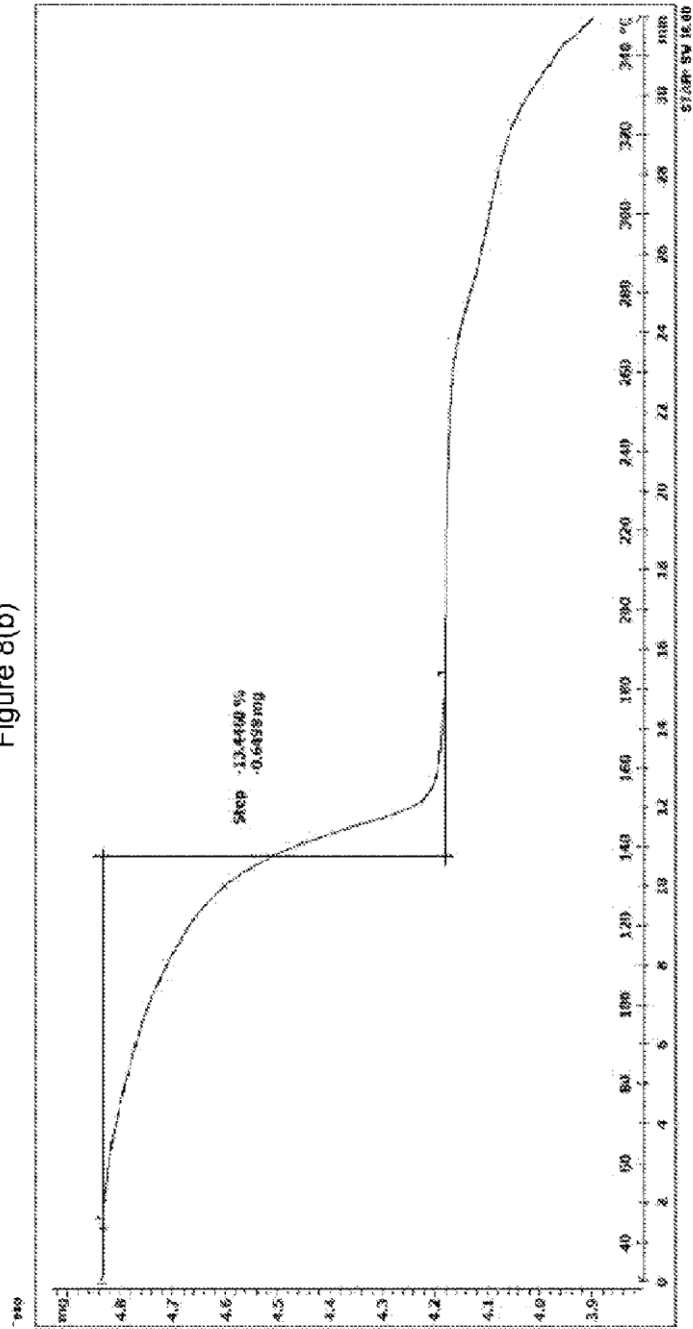
Tiparul C de difracție pe pulberi a razelor X (XPRD) al compusului A, baza liberă

Figure 8(a)



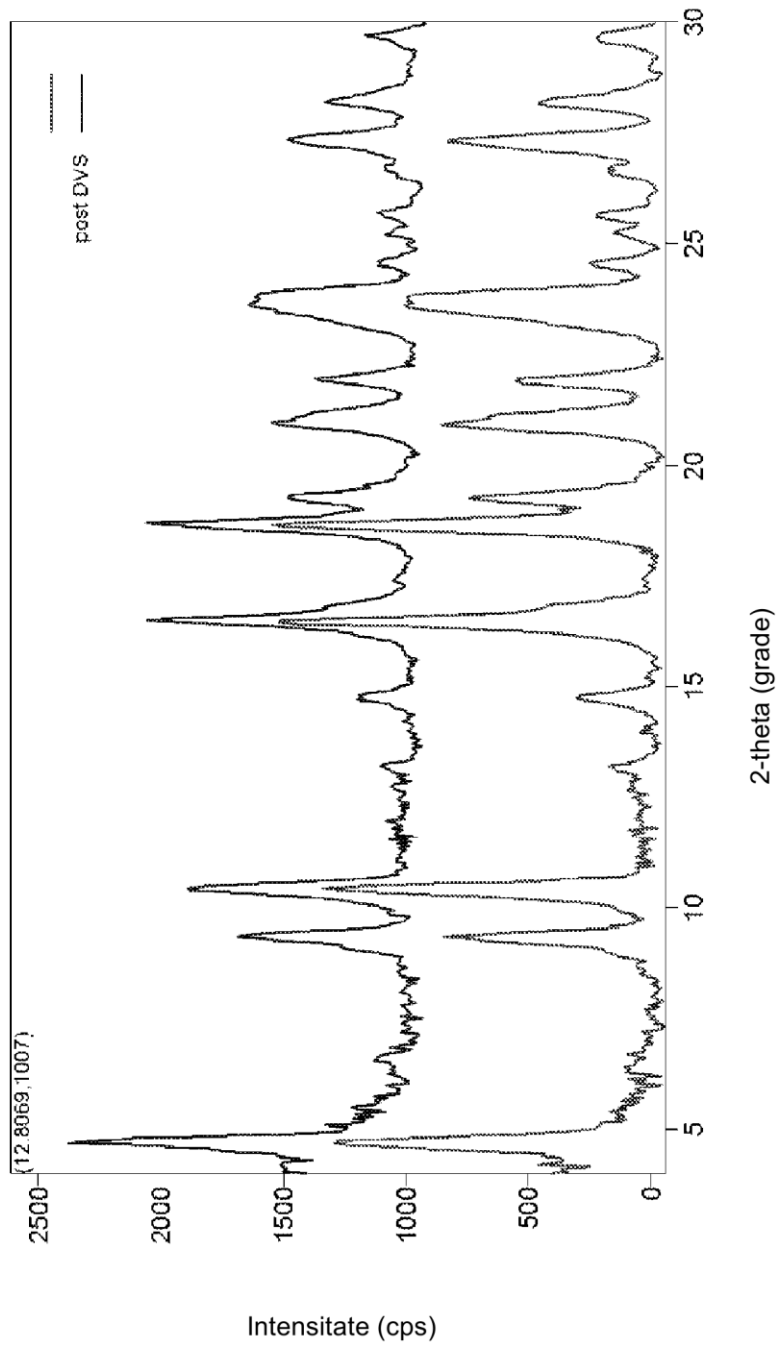
Termograma de calorimetrie cu scanare diferențială (DSC) a tiparului C al compusului A, baza liberă

Figure 8(b)

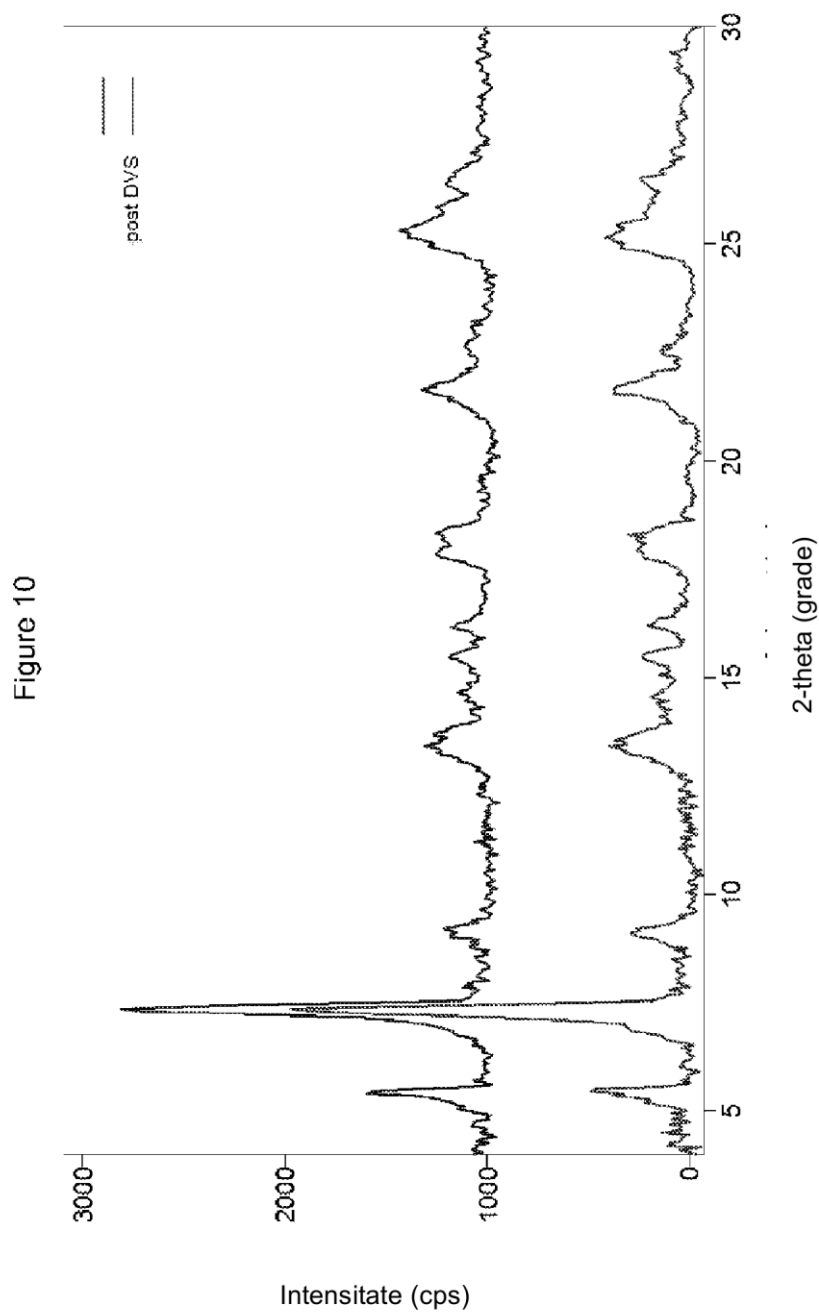


Termograma de analiză termogravimetrică (TGA) a tiparului C al compusului A, baza liberă

Figure 9



Tiparul de difracție pe pulberi a razelor X (XPRD) al compusului A, sarea mono-HCl, înainte (spectre inferioare) și după (spectre superioare) testarea sorbției dinamice a vaporilor (DVS) între 2 și 95% umiditate relativă (RH)



Tiparul de difracție pe pulberi a razelor X (XPRD) al compusului A, sarea di-HCl, înainte (spectre inferioare) și după (spectre superioare) testarea sorbției dinamice a vaporilor (DVS) între 2 și 95% umiditate relativă (RH)