

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202391707** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.08.29

(22) Дата подачи заявки
2021.12.09

(51) Int. Cl. *A61K 31/47* (2006.01)
A61K 31/395 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

(54) **СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ МУКОВИСЦИДОЗА**

(31) 63/123,928; 63/124,575; 63/150,434

(32) 2020.12.10; 2020.12.11; 2021.02.17

(33) US

(86) PCT/US2021/062687

(87) WO 2022/125826 2022.06.16

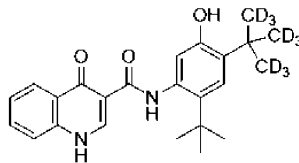
(71) Заявитель:
**ВЕРТЕКС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ
ИНКОРПОРЕЙТЕД (US)**

(72) Изобретатель:

**Борек Баргломей, Чэнь Вэйчао
Джордж, Ганэван Руди, Хазелтайн
Эрик, Наир Нитин, Панорчан
Портула, Сосней Патрик (US)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) В изобретении описаны способы лечения муковисцидоза или опосредованного CFTR заболевания, включающие введение соединения I или его фармацевтически приемлемой соли.



В изобретении также описаны фармацевтические композиции, содержащие соединение I или его фармацевтически приемлемую соль и необязательно содержащие одно или более дополнительных средств, модулирующих CFTR.

A1

202391707

202391707

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-578451EA/019

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ МУКОВИСЦИДОЗА

[0001] Данная заявка испрашивает преимущество приоритета предварительной заявки на патент США № 63/123,928, поданной 10 декабря, 2020; предварительной заявки на патент США № 63/124,575, поданной 11 декабря, 2020; и предварительной заявки на патент США № 63/150,434, поданной 17 февраля, 2021, содержание каждой из которых включено посредством ссылки в полном объеме.

[0002] В настоящем изобретении представлены фармацевтические композиции и способы лечения муковисцидоза.

[0003] Муковисцидоз (CF) представляет собой рецессивное генетическое заболевание, которое поражает примерно 83,000 детей и взрослых во всем мире. Несмотря на прогресс в лечении CF, способа излечения не существует.

[0004] У пациентов с CF мутации CFTR, эндогенно экспрессируемого в эпителии респираторного тракта, приводят к снижению апикальной секреции анионов, что вызывает дисбаланс в транспорте ионов и жидкости. Возникающее в результате снижение транспорта анионов способствует усиленному накоплению слизи в легких и сопутствующим микробным инфекциям, которые в конечном итоге вызывают смерть пациентов с CF. В дополнение к респираторному заболеванию пациенты с CF, как правило, страдают от желудочно-кишечных проблем и недостаточности поджелудочной железы, которые, если их оставить без лечения, приводят к смерти. Кроме того, большинство мужчин с муковисцидозом являются бесплодными, а у женщин с муковисцидозом фертильность снижена.

[0005] При анализе последовательности гена CFTR выявили множество мутаций, вызывающих заболевание (Cutting, G. R. et al. (1990) *Nature* 346:366-369; Dean, M. et al. (1990) *Cell* 61:863:870 и Kerem, B-S. et al. (1989) *Science* 245:1073-1080; Kerem, B-S et al. (1990) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87:8447-8451). На сегодняшний день было идентифицировано более 2000 мутаций в гене CF. Мутации CF перечислены в «Базе данных мутаций при муковисцидозе», находящейся по адресу <http://www.genet.sickkids.on.ca/app>, которая включена в данный документ посредством ссылки в ее полном объеме. Наиболее распространенной мутацией, вызывающей заболевание, является делеция фенилаланина в положении 508 аминокислотной последовательности CFTR, которую обычно называют мутацией *F508del*. Эта мутация встречается в примерно 90% случаев муковисцидоза и ассоциирована с тяжелым заболеванием.

[0006] Делеция остатка 508 в CFTR препятствует укладке синтезируемого белка надлежащим образом. Это приводит к неспособности мутантного белка выходить из эндоплазматического ретикулума (ER) и направленно перемещаться к плазматической мембране. В результате число каналов CFTR для транспорта анионов, присутствующих в мембране, намного меньше, чем наблюдается в клетках, экспрессирующих CFTR дикого типа, т. е. CFTR, не имеющий мутаций. Помимо нарушения миграции веществ, мутация

приводит в результате к дефектам воротного механизма ионных каналов. Уменьшенное число каналов в мембране и дефекты воротного механизма ионных каналов в совокупности приводят к снижению транспорта анионов и жидкости через эпителий. (Quinton, P. M. (1990), *FASEB J.* 4: 2709-2727). Каналы, которые являются дефектными из-за мутации F508del, все еще функциональны, хотя и менее функциональны, чем каналы CFTR дикого типа. (Dalemans et al. (1991), *Nature Lond.* 354: 526-528; Pasyk and Foskett (1995), *J. Cell. Biochem.* 270: 12347-50). В дополнение к F508del, другие мутации в CFTR, вызывающие заболевание, которые приводят в результате к дефектам миграции веществ, синтеза и/или воротного механизма ионных каналов, могут подвергаться активации или деактивации с изменением секреции анионов и модификацией прогрессирования и/или тяжести заболевания.

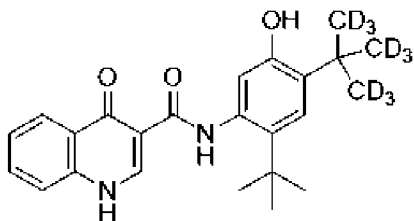
[0007] CFTR представляет собой цАМФ/АТФ-опосредованный анионный канал, который экспрессируется в различных типах клеток, включая абсорбирующие и секреторные клетки эпителия, где он регулирует поток анионов через мембрану, а также активность других ионных каналов и белков. В клетках эпителия нормальное функционирование CFTR имеет решающее значение для поддержания транспорта электролитов по всему телу, включая ткани респираторного и пищеварительного тракта. CFTR состоит из 1480 аминокислот, которые кодируют белок, состоящий из tandemного повтора трансмембранных доменов, каждый из которых содержит шесть трансмембранных спиралей и нуклеотид-связывающий домен. Два трансмембранных домена связаны большим полярным регуляторным (R)-доменом с множественными сайтами фосфорилирования, которые регулируют активность каналов и направленное перемещение веществ в клетках.

[0008] Транспорт хлоридов происходит за счет скоординированной активности ENaC (эпителиальный натриевый канал) и CFTR, присутствующих на апикальной мембране, а также $\text{Na}^+\text{-K}^+$ АТФазного насоса и Cl^- каналов, экспрессируемых на базолатеральной поверхности клетки. Вторичный активный транспорт хлорида с люминальной стороны приводит к накоплению внутриклеточного хлорида, который затем может пассивно покинуть клетку через Cl^- каналы, что приводит к векторному транспорту. Расположение $\text{Na}^+/\text{2Cl}^-/\text{K}^+$ котранспортера, $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-АТФ}$ -азного насоса и K^+ каналов базолатеральной мембраны на базолатеральной поверхности и CFTR на люминальной стороне координирует секрецию хлорида. Поскольку вода, вероятно, никогда сама не переносится активно, ее поток через эпителий зависит от незначительных трансэпителиальных осмотических градиентов, создаваемых основным потоком натрия и хлорида.

[0009] Недавно был идентифицирован ряд соединений, модулирующих CFTR. Однако все еще необходимы соединения, которые способны обеспечивать лечение или уменьшение тяжести муковисцидоза и других заболеваний, опосредованных CFTR, и особенно более тяжелых форм этих заболеваний.

[0010] Таким образом, в одном аспекте настоящего изобретения представлена

фармацевтическая композиция, содержащая 250 мг соединения-стимулятора CFTR, представляющего собой *N*-(2-(*трет*-бутил)-5-гидрокси-4-(2-(метил-d3)пропан-2-ил-1,1,1,3,3,3-d6)фенил)-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксамид (соединение **I**), или эквивалентного количества его фармацевтически приемлемой соли. Соединение **I** может быть изображено как характеризующееся следующей структурой:



(соединение **I**)

[0011] Было установлено, что вводимые однократно каждые сутки 250 мг соединения **I** могут улучшить терапевтический профиль, измеренный на основе хлоридов пота (SwCl), по сравнению со 150 мг q12h ивакафтора (т. е. два раза в сутки с интервалами 12 часов) и 150 мг qd соединения **I** (т. е. один раз в сутки).

[0012] В других аспектах настоящего изобретения предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие 250 мг соединения **I** или эквивалентного количества его фармацевтически приемлемой соли, которые дополнительно включают по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент и/или по меньшей мере один носитель. Другими аспектами настоящего изобретения являются способы лечения опосредованного CFTR заболевания, представляющего собой муковисцидоз, включающие введение, нуждающемуся в этом субъекту, соединения **I** или эквивалентного количества его фармацевтически приемлемой соли, необязательно в виде части фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере один дополнительный компонент. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержат 250 мг соединения **I** (или эквивалентного количества его фармацевтически приемлемой соли), 21,24 мг формы **D** соединения **II**, представляющей собой гидрат кальциевой соли, и 100 мг соединения **III** (или эквивалентного количества его фармацевтически приемлемой соли). В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержат 125 мг соединения **I** (или эквивалентного количества его фармацевтически приемлемой соли), 10,62 мг формы **D** соединения **II**, представляющей собой гидрат кальциевой соли, и 50 мг соединения **III** (или эквивалентного количества его фармацевтически приемлемой соли).

[0013] В одном варианте осуществления представлен способ лечения опосредованного CFTR заболевания, представляющего собой муковисцидоз, включающий введение 250 мг *N*-(2-(*трет*-бутил)-5-гидрокси-4-(2-(метил-d3)пропан-2-ил-1,1,1,3,3,3-d6)фенил)-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксамид (соединение **I**) отдельно или в комбинации с 21,24 мг формы **D** (14*S*)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1*H*-пирозол-1-ил]-12,12-диметил-2λ6-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение **II**), представляющей собой гидрат кальциевой соли, и/или 50-100 мг

(*R*)-1-(2,2-дифторбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-*N*-(1-(2,3-дигидроксипропил)-6-фтор-2-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1*H*-индол-5-ил)циклопропанкарбоксамида (соединение **III**).

[0014] В некоторых вариантах осуществления 250 мг соединения **I** (или эквивалентного количества его фармацевтически приемлемой соли) вводят в той же композиции с 20 мг формы **D** соединения **II**, представляющей собой гидрат кальциевой соли. В некоторых вариантах осуществления 250 мг соединения **I** вводят в той же композиции с 21,24 мг формы **D** соединения **II**, представляющей собой гидрат кальциевой соли, и 100 мг соединения **III** (или эквивалентного количества его фармацевтически приемлемой соли). В некоторых вариантах осуществления композицию, содержащую 250 мг соединения **I** (или эквивалентного количества его фармацевтически приемлемой соли), вводят одновременно с отдельной композицией, содержащей 21,24 мг формы **D** соединения **II**, представляющей собой гидрат кальциевой соли, и/или 100 мг соединения **III** (или эквивалентного количества его фармацевтически приемлемой соли). В некоторых вариантах осуществления 250 мг соединения **I** вводят в той же композиции с 21,24 мг формы **D** соединения **II**, представляющей собой гидрат кальциевой соли, и 100 мг соединения **III** (или эквивалентного количества его фармацевтически приемлемой соли). В некоторых вариантах осуществления 250 мг соединения **I**, 21,24 мг формы **D** соединения **II**, представляющей собой гидрат кальциевой соли, и 100 мг соединения **III** (или эквивалентного количества его фармацевтически приемлемой соли) вводят однократно каждые сутки в двух эквивалентных дозированных композициях.

Краткое описание графических материалов

[0015] На **фиг. 1** представлена XRPD-рентгенограмма кристаллической формы **A** соединения **I** (свободная форма).

[0016] На **фиг. 2** показан ^{13}C -спектр твердофазного ЯМР кристаллической формы **A** соединения **I** (свободная форма).

[0017] На **фиг. 3** представлена XRPD-рентгенограмма кристаллической формы **A** соединения **I**, представляющей собой гидрат кальциевой соли.

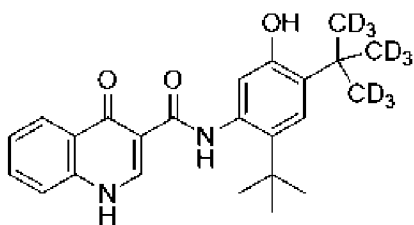
[0018] На **фиг. 4** показан ^{13}C -спектр твердофазного ЯМР формы **A** соединения **I**, представляющей собой гидрат кальциевой соли.

[0019] На **фиг. 5** представлена XRPD-рентгенограмма кристаллической формы **D** соединения **I**, представляющей собой гидрат кальциевой соли.

[0020] На **фиг. 6** показан ^{13}C -спектр твердофазного ЯМР формы **D** соединения **I**, представляющей собой гидрат кальциевой соли.

Определения

[0021] «Соединение **I**», используемое по всему данному изобретению, относится к *N*-(2-(*трет*-бутил)-5-гидрокси-4-(2-(метил-*d*3)пропан-2-ил-1,1,1,3,3,3-*d*6)фенил)-4-оксо-1,4-дигидрохиолин-3-карбоксамиду, который может быть изображен как характеризующийся следующей структурой:

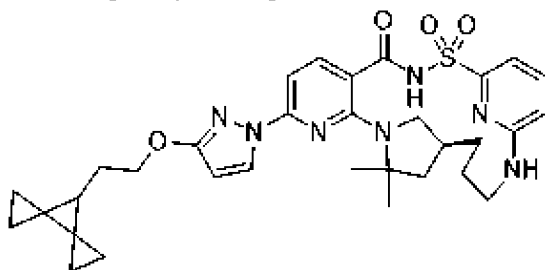


(соединение I).

Соединение I может находиться в форме фармацевтически приемлемой соли. Соединение I и его фармацевтически приемлемые соли были ранее описаны в патентах США № 8865902, 9181192 и 9512079 и в публикациях международных заявок № WO 2012/158885, WO 2014/078842, WO 2017/053455 и WO 2018/080591, каждое из которых включено в данный документ посредством ссылки.

[0022] В некоторых вариантах осуществления коэффициент изотопного обогащения каждого атома дейтерия в соединении I может быть различным. Термин «коэффициент изотопного обогащения» относится к соотношению между изотопным избытком и природной распространенностью указанного изотопа. В некоторых вариантах осуществления коэффициент изотопного обогащения для каждого обозначенного атома дейтерия в соединении I составляет по меньшей мере 3500 (включение атомов дейтерия составляет 52,5% в каждом положении обозначенного атома дейтерия), по меньшей мере 4000 (включение атомов дейтерия составляет 60%), по меньшей мере 4500 (включение атомов дейтерия составляет 67,5%), по меньшей мере 5000 (включение атомов дейтерия составляет 75%), по меньшей мере 5500 (включение атомов дейтерия составляет 82,5%), по меньшей мере 6000 (включение атомов дейтерия составляет 90%), по меньшей мере 6333,3 (включение атомов дейтерия составляет 95%), по меньшей мере 6466,7 (включение атомов дейтерия составляет 97%), по меньшей мере 6600 (включение атомов дейтерия составляет 99%) или по меньшей мере 6633,3 (включение атомов дейтерия составляет 99,5%).

[0023] «Соединение II», применяемое в данном документе, относится к (14*S*)-8-[3-(2-{дипиридил[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1*H*-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ6-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триону, который может быть изображен с помощью следующей структуры:



(соединение II).

Соединение II и дейтерированные производные и их фармацевтически приемлемые соли были впервые описаны в публикации международной заявки WO 2019/161078 (включен в данном документе посредством ссылки).

[0024] В некоторых вариантах осуществления соединение II находится в форме D, представляющей собой гидрат кальциевой соли. 20 мг соединения II эквивалентно 21,24 мг

соединения **II**, представляющая собой гидрат кальциевой соли, характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой, показанной на **фиг. 5**.

[0027] В некоторых вариантах осуществления форма **D** соединения **II**, представляющая собой гидрат кальциевой соли, характеризуется наличием ^{13}C -спектра твердофазного ядерного магнитного резонанса (^{13}C ssNMR) с одним или более пиками, выбранными из $179,8 \pm 0,2$ ppm, $130,2 \pm 0,2$ ppm, $125,6 \pm 0,2$ ppm, $120,9 \pm 0,2$ ppm, $55,2 \pm 0,2$ ppm, $44,3 \pm 0,2$ ppm, $35,0 \pm 0,2$ ppm и $1,6 \pm 0,2$ ppm. В некоторых вариантах осуществления форма **D** соединения **II**, представляющая собой гидрат кальциевой соли, характеризуется ^{13}C ssNMR-спектром с двумя или более пиками, выбранными из $179,8 \pm 0,2$ ppm, $130,2 \pm 0,2$ ppm, $125,6 \pm 0,2$ ppm, $120,9 \pm 0,2$ ppm, $55,2 \pm 0,2$ ppm, $44,3 \pm 0,2$ ppm, $35,0 \pm 0,2$ ppm и $1,6 \pm 0,2$ ppm. В некоторых вариантах осуществления форма **D** соединения **II**, представляющая собой гидрат кальциевой соли, характеризуется ^{13}C ssNMR-спектром с тремя или более пиками, выбранными из $179,8 \pm 0,2$ ppm, $130,2 \pm 0,2$ ppm, $125,6 \pm 0,2$ ppm, $120,9 \pm 0,2$ ppm, $55,2 \pm 0,2$ ppm, $44,3 \pm 0,2$ ppm, $35,0 \pm 0,2$ ppm и $1,6 \pm 0,2$ ppm. В некоторых вариантах осуществления форма **D** соединения **II**, представляющая собой гидрат кальциевой соли, характеризуется ^{13}C ssNMR-спектром с четырьмя или более пиками, выбранными из $179,8 \pm 0,2$ ppm, $130,2 \pm 0,2$ ppm, $125,6 \pm 0,2$ ppm, $120,9 \pm 0,2$ ppm, $55,2 \pm 0,2$ ppm, $44,3 \pm 0,2$ ppm, $35,0 \pm 0,2$ ppm и $1,6 \pm 0,2$ ppm. В некоторых вариантах осуществления форма **D** соединения **II**, представляющая собой гидрат кальциевой соли, характеризуется ^{13}C ssNMR-спектром с пятью или более пиками, выбранными из $179,8 \pm 0,2$ ppm, $130,2 \pm 0,2$ ppm, $125,6 \pm 0,2$ ppm, $120,9 \pm 0,2$ ppm, $55,2 \pm 0,2$ ppm, $44,3 \pm 0,2$ ppm, $35,0 \pm 0,2$ ppm и $1,6 \pm 0,2$ ppm. В некоторых вариантах осуществления форма **D** соединения **II**, представляющая собой гидрат кальциевой соли, характеризуется ^{13}C ssNMR-спектром с шестью или более пиками, выбранными из $179,8 \pm 0,2$ ppm, $130,2 \pm 0,2$ ppm, $125,6 \pm 0,2$ ppm, $120,9 \pm 0,2$ ppm, $55,2 \pm 0,2$ ppm, $44,3 \pm 0,2$ ppm, $35,0 \pm 0,2$ ppm и $1,6 \pm 0,2$ ppm.

[0028] В некоторых вариантах осуществления форма **D** соединения **II**, представляющая собой гидрат кальциевой соли, характеризуется ^{13}C ssNMR-спектром с одним или более пиками, выбранными из $130,2 \pm 0,2$ ppm, $125,6 \pm 0,2$ ppm и $35,0 \pm 0,2$ ppm. В некоторых вариантах осуществления форма **D** соединения **II**, представляющая собой гидрат кальциевой соли, характеризуется ^{13}C ssNMR-спектром с двумя или более пиками, выбранными из $130,2 \pm 0,2$ ppm, $125,6 \pm 0,2$ ppm и $35,0 \pm 0,2$ ppm. В некоторых вариантах осуществления форма **D** соединения **I**, представляющая собой гидрат кальциевой соли, характеризуется ^{13}C ssNMR-спектром с пиками при $130,2 \pm 0,2$ ppm, $125,6 \pm 0,2$ ppm и $35,0 \pm 0,2$ ppm.

[0029] В некоторых вариантах осуществления форма **D** соединения **II**, представляющая собой гидрат кальциевой соли, характеризуется ^{13}C ssNMR-спектром с (a) пиком при $130,2 \pm 0,2$ ppm, $125,6 \pm 0,2$ ppm и/или $35,0 \pm 0,2$ ppm; и (b) пиком при $176,9 \pm 0,2$ ppm, $160,9 \pm 0,2$ ppm, $142,0 \pm 0,2$ ppm и/или $98,6 \pm 0,2$ ppm. В некоторых вариантах осуществления форма **D** соединения **II**, представляющая собой гидрат кальциевой соли,

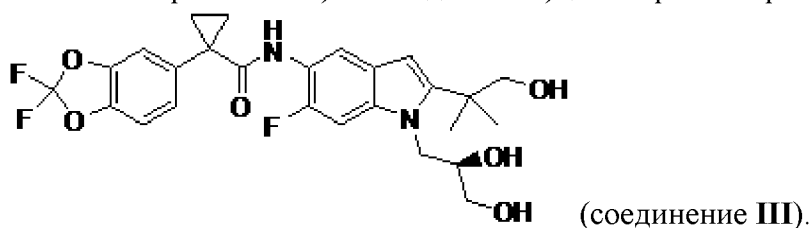
характеризуется ^{13}C ssNMR-спектром с (а) пиком при $130,2 \pm 0,2$ ppm, $125,6 \pm 0,2$ ppm и/или $35,0 \pm 0,2$ ppm и (b) пиками при $176,9 \pm 0,2$ ppm, $160,9 \pm 0,2$ ppm, $142,0 \pm 0,2$ ppm и $98,6 \pm 0,2$ ppm. В некоторых вариантах осуществления форма D соединения II, представляющая собой гидрат кальциевой соли, характеризуется ^{13}C ssNMR-спектром с (а) пиками при $130,2 \pm 0,2$ ppm, $125,6 \pm 0,2$ ppm и $35,0 \pm 0,2$ ppm и (b) пиком при $176,9 \pm 0,2$ ppm, $160,9 \pm 0,2$ ppm, $142,0 \pm 0,2$ ppm и/или $98,6 \pm 0,2$ ppm. В некоторых вариантах осуществления форма D соединения II, представляющая собой гидрат кальциевой соли, характеризуется ^{13}C ssNMR-спектром с пиками при $130,2 \pm 0,2$ ppm, $125,6 \pm 0,2$ ppm, $35,0 \pm 0,2$ ppm, $176,9 \pm 0,2$ ppm, $160,9 \pm 0,2$ ppm, $142,0 \pm 0,2$ ppm и $98,6 \pm 0,2$ ppm.

[0030] В некоторых вариантах осуществления форма D соединения II, представляющая собой гидрат кальциевой соли, характеризуется ^{13}C ssNMR-спектром, по сути подобным таковому, показанному на **фиг. 6**.

[0031] В некоторых вариантах осуществления форма D соединения II, представляющая собой гидрат кальциевой соли, характеризуется триклинной кристаллической системой, пространственной группой P1 и следующими параметрами элементарной ячейки, измеренными при 100 К на дифрактометре Bruker, оснащенном источником излучения Cu K_α ($\lambda=1,5478 \text{ \AA}$) и детектором на комплементарных структурах металл-оксид-полупроводник (CMOS).

a	$12,78 \pm 0,01 \text{ \AA}$	α	$64,93 \pm 0,02^\circ$
b	$16,64 \pm 0,01 \text{ \AA}$	β	$75,10 \pm 0,02^\circ$
c	$18,19 \pm 0,01 \text{ \AA}$	γ	$68,22 \pm 0,02^\circ$

[0032] «Соединение III», используемое по всему данному изобретению, относится к (*R*)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-*N*-(1-(2,3-дигидроксипропил)-6-фтор-2-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1H-индол-5-ил)циклопропанкарбоксамиду:



В некоторых вариантах осуществления соединение III находится в форме фармацевтически приемлемой соли. Соединение III и его фармацевтически приемлемые соли были ранее раскрыты в публикации международной заявки WO 2010/053471 (включен в данном документе посредством ссылки).

[0033] Используемый в данном документе термин «CFTR» означает регулятор трансмембранной проводимости при муковисцидозе.

[0034] Используемый в данном документе термин «мутации» может относиться к мутациям в гене *CFTR* или белке CFTR. «Мутация гена *CFTR*» относится к мутации в гене *CFTR*, а «мутация белка CFTR» относится к мутации в белке CFTR. Генетические дефект,

или мутация, или замена в нуклеотидах в гене в целом приводят к мутации в белке CFTR, транслированном с этого гена, или к сдвигу(-ам) рамки считывания.

[0035] Термин «F508del» относится к мутантному белку CFTR, в котором отсутствует аминокислота фенилаланин в положении 508.

[0036] При использовании в данном документе пациент, который является «гомозиготным» по определенной генной мутации, характеризуется наличием одинаковой мутации в каждом аллеле.

[0037] При использовании в данном документе пациент, который является «гетерозиготным» по определенной генной мутации, характеризуется этой определенной мутацией в одном аллеле и другой мутацией в другом аллеле.

[0038] Используемый в данном документе термин «модулятор» относится к соединению, которое повышает активность биологического соединения, такого как белок. Например, модулятор CFTR представляет собой соединение, которое повышает активность CFTR. Повышение активности под действием модулятора CFTR предусматривает без ограничения соединения, которые корректируют, стимулируют, стабилизируют и/или амплифицируют функцию CFTR.

[0039] Используемый в данном документе термин «корректор CFTR» относится к соединению, которое облегчает процессинг и миграцию CFTR для увеличения количества CFTR на клеточной поверхности. Соединения II и III, раскрытые в данном документе, являются корректорами CFTR.

[0040] Используемый в данном документе термин «потенциатор CFTR» относится к соединению, которое увеличивает активность канала белка CFTR, расположенного на клеточной поверхности, что приводит в результате к усилению транспорта ионов. Соединение I, раскрытое в данном документе, является потенциатором CFTR.

[0041] Используемый в данном документе термин «активный фармацевтический ингредиент» или «терапевтическое средство» («API») относится к биологически активному соединению.

[0042] Используемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемая соль» означает солевую форму соединения по настоящему изобретению, где соль является нетоксичной. Фармацевтически приемлемые соли соединений по настоящему изобретению включают соли, полученные из подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны из уровня техники. Например, S. M. Berge, *et al.* подробно описывают фармацевтически приемлемые соли в *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19.

[0043] Применяемый в данном документе термин «аморфный» относится к твердому материалу, характеризующемуся отсутствием дальнего порядка в положении своих молекул. Аморфные твердые вещества представляют собой в целом переохлажденные жидкости, в которых молекулы расположены случайным образом, так что отсутствует четко определенная схема расположения, например молекулярная упаковка, и отсутствует дальний порядок. Аморфные твердые вещества в целом изотропны, т. е. проявляют

одинаковые свойства во всех направлениях и не характеризуются определенными точками плавления. Например, аморфный материал представляет собой твердый материал, характеризующийся отсутствием четкого(-их) характеристического(-их) пика(-ов) кристаллического вещества на рентгенограмме, полученной при рентгеновской порошковой дифракции (XRPD) (т. е. не является кристаллическим, как определено с помощью XRPD). Вместо этого на XRPD-рентгенограмме появляются один или несколько широких пиков (например, атомы галогена). Широкие пики являются характерными для аморфного твердого вещества. См. US 2004/0006237 для сравнения XRPD аморфного материала и кристаллического материала. В некоторых вариантах осуществления твердый материал может содержать аморфное соединение, и материал может, например, характеризоваться отсутствием четкого(-их) характеристического(-их) пика(-ов) кристаллического вещества на своем спектре XRPD (т. е. материал не является кристаллическим, но является аморфным, как определено посредством XRPD). Вместо этого на XRPD-дифрактограмме материала могут появиться один или несколько широких пиков (например, гало). См. US 2004/0006237 для сравнения XRPD аморфного материала и кристаллического материала. Твердый материал, содержащий аморфное соединение, может характеризоваться, например, более широким диапазоном температур плавления твердого материала по сравнению с диапазоном плавления чистого кристаллического твердого вещества. Другие методы, такие как, например, рамановскую спектроскопию, инфракрасную спектроскопию и твердотельный ЯМР, могут использоваться для характеристики кристаллических или аморфных форм.

[0044] В некоторых вариантах осуществления твердый материал может содержать смесь кристаллических твердых веществ и аморфных твердых веществ. Твердый материал, полученный с включением аморфного соединения, может также, например, содержать до 30% кристаллического твердого вещества. В некоторых вариантах осуществления твердый материал, полученный с включением аморфного соединения, может также, например, содержать до 25%, 20%, 15%, 10%, 5% или 2% кристаллического твердого вещества. В вариантах осуществления, в которых твердый материал содержит смесь кристаллических твердых веществ и аморфных твердых веществ, характеристические данные, такие как XRPD, могут содержать индикаторы как кристаллических, так и аморфных твердых веществ.

[0045] Используемый в данном документе термин «по существу аморфный» относится к твердому материалу, характеризующемуся слабым дальним порядком в положении своих молекул или характеризующемуся его отсутствием. Например, по существу аморфные материалы характеризуются кристаллическостью менее 15% (например, кристаллическостью менее 10%, кристаллическостью менее 5% или кристаллическостью менее 2%). Также следует отметить, что термин «по существу аморфный» включает дескриптор «аморфный», который относится к материалам, характеризующемуся отсутствием кристаллическости (0%).

[0046] Используемый в данном документе термин «по сути кристаллический»

относится к твердому материалу, содержащему немного аморфных молекул или их отсутствием. Например, по сути кристаллические материалы содержат менее 15% аморфных молекул (например, менее 10% аморфных молекул, менее 5% аморфных молекул или менее 2% аморфных молекул). Также следует отметить, что термин «по сути кристаллический» включает дескриптор «кристаллический», который относится к материалам, которые на 100% находятся в кристаллической форме.

[0047] Используемый в данном документе термин «XRPD» означает аналитический способ определения характеристик с помощью порошковой рентгеновской дифракции. XRPD-дифрактограммы, раскрытые в данном документе, записывали при условиях окружающей среды с использованием геометрии пропускания или отражения с применением дифрактометра.

[0048] Используемый в данном документе термин «условия окружающей среды» означает комнатную температуру, условия на открытом воздухе и неконтролируемые условия влажности. Термины «комнатная температура» и «температура окружающей среды» означают от 15°C до 30°C.

[0049] Используемые в данном документе термины «рентгеновская порошковая дифрактограмма», «порошковая рентгеновская дифрактограмма», «XRPD-рентгенограмма», «спектр XRPD» взаимозаменяемо относятся к экспериментально полученным дифрактограммам, на которых показаны кривые положений сигнала (на оси абсцисс) в зависимости от интенсивностей сигнала (на оси ординат). Что касается аморфного материала, рентгеновская порошковая дифрактограмма может включать один или более широких сигналов; и что касается кристаллического материала, рентгеновская порошковая дифрактограмма может включать один или более сигналов, каждый из которых идентифицирован по его угловому значению, которое измерено в градусах угла 2θ ($^{\circ}2\theta$), показанному на оси абсцисс рентгеновской порошковой дифрактограммы, которое может быть выражено как «сигнал при ... градусах угла два-тета», «сигнал при значении(-ях) ... угла два-тета» и/или «сигнал при по меньшей мере ... значении(-ях) угла два-тета, выбранном(-ых) из ...».

[0050] «Сигнал» или «пик», используемые в данном документе, означают точку на XRPD-дифрактограмме, где интенсивность, измеренная в импульсах, установлена при локальном максимуме. Специалист средней квалификации в данной области техники поймет, что один или более сигналов (или пиков) на XRPD-дифрактограмме могут перекрываться и могут быть, например, не видны невооруженным глазом. И действительно, специалист средней квалификации в данной области техники поймет, что с помощью некоторых принятых в данной области техники способов можно определить, встречается ли сигнал на дифрактограмме, или они подходят для этого, как, например, уточнение по Ритвельду.

[0051] Используемый в данном документе «сигнал при ... градусах два-тета» относится к положениям отражения рентгеновского излучения, измеренным и наблюдаемым при экспериментах с использованием порошковой рентгеновской дифракции

($^{\circ}2\theta$).

[0052] Сходимость угловых значений находится в диапазоне $\pm 0,2^{\circ} 2\theta$, т. е. угловое значение может быть на уровне приведенного углового значения $+0,2$ градуса угла два-тета, углового значения $-0,2$ градуса угла два-тета или любого значения между этими двумя конечными точками (угловое значение $+0,2$ градуса угла два-тета и угловое значение $-0,2$ градуса угла два-тета).

[0053] Термины «интенсивности сигнала» и «интенсивности пика» взаимозаменяемо означают относительные интенсивности сигнала в пределах данной рентгеновской порошковой дифрактограммы. Факторы, которые могут влиять на относительные интенсивности сигнала или пика, включают толщину образца и предпочтительную ориентацию (например, кристаллические частицы не распределены произвольным образом).

[0054] Используемая в данном документе рентгеновская порошковая дифрактограмма является «по сути подобной таковой, показанной на [конкретной] фигуре», если перекрывается по меньшей мере 90%, как, например, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% сигналов двух дифрактограмм. Под определением «значительное сходство» специалист средней квалификации в данной области техники поймет, что может иметь место вариация интенсивностей и/или положений сигнала на XRPD-дифрактограммах, даже для одной и той же кристаллической формы. Таким образом, специалист средней квалификации в данной области техники поймет, что максимальные значения сигнала на XRPD-дифрактограммах (в градусах угла два-тета) в общем обозначают, что значение идентифицировано как $\pm 0,2$ градуса угла два-тета от заявленного значения, принятая в данной области техники вариация.

[0055] Используемый в данном документе ^{13}C ssNMR спектр является «по сути подобным таковому, показанному на [конкретной] фигуре», если перекрывается по меньшей мере 90%, как, например, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% сигналов двух спектров. Под определением «значительное сходство» специалист средней квалификации в данной области техники поймет, что может иметь место вариация интенсивностей и/или положений сигнала на ssNMR-спектрах, даже для одной и той же кристаллической формы. Таким образом, специалисты средней квалификации в данной области техники поймут, что химические сдвиги на ssNMR-спектры (в данном документе обозначенные в частях на миллион (ppm)) в общем обозначают, что значение идентифицировано как $\pm 0,2$ ppm от заявленного значения, принятая в данной области техники вариация.

[0056] Термин «рентгеновская порошковая дифрактограмма с сигналом при ... значениях угла два-тета», используемый в данном документе, означает XRPD-дифрактограмму, которая предусматривает положения отражения рентгеновского излучения, измеренные и наблюдаемые при экспериментах с использованием порошковой рентгеновской дифракции ($^{\circ}$ два-тета).

[0057] Используемый в данном документе термин «DSC» означает способ анализа с

помощью дифференциальной сканирующей калориметрии.

[0058] Используемый в данном документе термин «растворитель» относится к любой жидкости, в которой продукт является по меньшей мере частично растворимым (растворимость продукта составляет >1 г/л).

[0059] Используемый в данном документе термин «дисперсия» относится к дисперсной системе, в которой одно вещество, дисперсная фаза, распределено в виде дискретных элементов во втором веществе (непрерывной фазе или среде-носителе). Размер дисперсной фазы может значительно варьироваться (например, коллоидные частицы размером от нанометров до нескольких микрон). Обычно дисперсные фазы могут быть твердыми веществами, жидкостями или газами. В случае твердой дисперсии как дисперсная, так и непрерывная фаза являются твердыми веществами. В фармацевтических применениях твердая дисперсия может включать кристаллическое лекарственное средство (дисперсная фаза) в аморфном полимере (непрерывная фаза); или, альтернативно, аморфное лекарственное средство (дисперсная фаза) в аморфном полимере (непрерывная фаза). В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия включает полимер, составляющий дисперсную фазу, и лекарственное средство, составляющее непрерывную фазу. Или твердая дисперсия включает лекарственное средство, составляющее дисперсную фазу, и полимер, составляющий непрерывную фазу.

[0060] Термины «пациент» и «субъект» используются взаимозаменяемо и относятся к животному, в том числе людям.

[0061] Используемые в данном документе термины «лечение», «осуществление лечения» и подобные обычно означают облегчение СФ или его симптомов или уменьшение тяжести СФ или одного или более симптомов СФ у субъекта. Применяемое в данном документе «лечение» включает без ограничения следующее: усиление роста субъекта, увеличение набора веса, снижение содержания слизи в легких, улучшение функции поджелудочной железы и/или печени, снижение инфекций дыхательных путей и/или снижения кашля или одышки. Облегчение или уменьшение тяжести любого из данных симптомов можно легко оценить в соответствии со стандартными способами и методиками, известными в данной области техники.

[0062] Используемый в данном документе термин «в комбинации с», если относится к двум или более соединениям, средствам или дополнительным активным фармацевтическим ингредиентам, означает введение пациенту двух или более соединений, средств или активных фармацевтических ингредиентов друг перед другом, одновременно или друг после друга.

[0063] Термины «приблизительно» и «примерно» при использовании в отношении доз, количеств или процентов по весу ингредиентов композиции или лекарственной формы, включают значение указанных дозы, количества или процентов по весу или диапазон дозы, количества или процентов по весу, которые понимаются специалистом средней квалификации в данной области техники для обеспечения фармакологического эффекта, эквивалентного таковому, полученному при указанных дозе, количестве или процентах по

весу. Термины «приблизительно» и «примерно» могут относиться к допустимой ошибке для конкретного значения, определяемой специалистом в данной области, что частично зависит от того, как эти значения измеряют или определяют. В некоторых вариантах осуществления термины «приблизительно» и «примерно» означают в пределах 20%, 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% или 0,5% от заданного значения или диапазона.

[0064] Специалист средней квалификации в данной области техники поймет, что если раскрыто количество «соединения или его фармацевтически приемлемой соли», то количество соединения в форме фармацевтически приемлемой соли представляет собой количество, эквивалентное концентрации соединения в форме свободного основания. Следует отметить, что раскрытые количества соединений или их фармацевтически приемлемых солей в данном документе приведены в пересчете на их форму свободного основания. Например, «100 мг по меньшей мере одного соединения, выбранного из соединения I и его фармацевтически приемлемых солей» включает 100 мг соединения I и концентрацию фармацевтически приемлемой соли соединения I, эквивалентную 100 мг соединения I.

[0065] Подходящими фармацевтически приемлемыми солями являются раскрытые, например, в S. M. Berge, *et al. J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19. Например, в таблице 1 указанной статьи представлены приведенные ниже фармацевтически приемлемые соли.

Таблица 1.

Ацетат	Йодид	Бензатин
Бензолсульфонат	Изетионат	Хлорпрокаин
Бензоат	Лактат	Холин
Бикарбонат	Лактобионат	Диэтаноламин
Битартрат	Малат	Этилендиамин
Бромид	Малеат	Меглюмин
Эдетат кальция	Манделат	Прокаин
Камзилат	Мезилат	Алюминиевая
Карбонат	Метилбромид	Кальциевая
Хлорид	Метилнитрат	Литиевая
Цитрат	Метилсульфат	Магниева
Дигидрохлорид	Муцинат	Калиевая
Эдетат	Напсилат	Натриевая
Эдизилат	Нитрат	Цинковая

Эстолат	Памоат (эмбонат)	
Эзилат	Пантотенат	
Фумарат	Фосфат/дифосфат	
Глюцептат	Полигалактуронат	
Глюконат	Салицилат	
Глутамат	Стеарат	
Гликолиларсанилат	Основной ацетат	
Гексилрезорцинат	Сукцинат	
Гидрабаминовая	Сульфат	
Гидробромид	Таннат	
Гидрохлорид	Тартрат	
Гидроксинафтоат	Теоклат	
	Триэтиодид	

[0066] Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей присоединения кислоты включают соли, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота или перхлорная кислота; соли, образованные с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота; и соли, образованные с применением других способов, применяемых в данной области техники, таких как ионный обмен. Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей включают соли, представляющие собой адипат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюкогептонат, глицерофосфат, глюконат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, п-толуолсульфонат, ундеканоат и валерат. Фармацевтически приемлемые соли, полученные из подходящих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аммония и $N^+(C_{1-4} \text{ алкил})_4$. В настоящем изобретении также рассматривается кватернизация любых групп, содержащих основной азот, в соединениях, раскрытых в данном документе. Подходящие

неограничивающие примеры солей щелочных и щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция и магния. Дополнительные неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей включают соли с катионами аммония, четвертичного аммония и амина, образованные с применением противоионов, таких как галогенидион, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат. Другие подходящие неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей включают безилатные и глюкозаминовые соли.

Способы лечения

[0067] Мутация CFTR может повлиять на количество CFTR, т. е. число каналов CFTR на поверхности клетки, или она может повлиять на функцию CFTR, т. е. функциональную способность каждого канала открываться и транспортировать ионы. Мутации, влияющие на количество CFTR, включают мутации, вызывающие дефекты синтеза (дефект класса I), мутации, вызывающие дефекты процессинга и миграции веществ (дефект класса II), мутации, вызывающие снижение синтеза CFTR (дефект класса V), и мутации, которые снижают поверхностную стабильность CFTR (дефект класса VI). Мутации, которые влияют на функцию CFTR, включают мутации, которые вызывают дефектные дефекты воротного механизма ионных каналов (дефект класса III), и мутации, вызывающие дефекты проводимости (дефект класса IV). Некоторые мутации CFTR обладают характеристиками нескольких классов.

[0068] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыты способы лечения муковисцидоза у пациента, включающие введение эффективного количества соединения, его фармацевтически приемлемой соли или дейтерированного аналога любого из вышеперечисленных, или фармацевтической композиции по настоящему изобретению пациенту, такому как человек, где у указанного пациента имеется муковисцидоз. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет генотип F508del/минимальная функция (MF), генотип F508del/F508del (гомозиготный по мутации F508del), генотип F508del/воротный механизм ионных каналов или генотип F508del/остаточная функция (RF). В некоторых вариантах осуществления пациент является гетерозиготным и имеет одну мутацию F508del.

[0069] Используемый в данном документе термин «мутации с минимальной функцией (MF)» означает мутации гена CFTR, ассоциированные с минимальной функцией CFTR (практически не функционирующий белок CFTR), и включает, например, мутации, ассоциированные с тяжелыми дефектами способности канала CFTR к открыванию и закрыванию, известные как дефекты воротного механизма ионных каналов или «мутации воротного механизма ионных каналов»; мутации, ассоциированные с тяжелыми дефектами клеточного процессинга CFTR и его доставки на поверхность клетки; мутации, ассоциированные с отсутствием (или минимальным уровнем) синтеза CFTR; и мутации, ассоциированные с тяжелыми дефектами проводимости канала.

[0070] В некоторых вариантах осуществления пациент является гетерозиготным и имеет мутацию F508del на одном аллеле и мутацию на другом аллеле, выбранную из

таблицы 2:

Таблица 2. Мутации CFTR

Мутация				
Q2X	L218X	Q525X	R792X	E1104X
S4X	Q220X	G542X	E822X	W1145X
W19X	Y275X	G550X	W882X	R1158X
G27X	C276X	Q552X	W846X	R1162X
Q39X	Q290X	R553X	Y849X	S1196X
W57X	G330X	E585X	R851X	W1204X
E60X	W401X	G673X	Q890X	L1254X
R75X	Q414X	Q685X	S912X	S1255X
L88X	S434X	R709X	Y913X	W1282X
E92X	S466X	K710X	Q1042X	Q1313X
Q98X	S489X	Q715X	W1089X	Q1330X
Y122X	Q493X	L732X	Y1092X	E1371X
E193X	W496X	R764X	W1098X	Q1382X
W216X	C524X	R785X	R1102X	Q1411X
185+1G→T	711+5G→A	1717-8G→A	2622+1G→A	3121-1G→A
296+1G→A	712-1G→T	1717-1G→A	2790-1G→C	3500-2A→G
296+1G→T	1248+1G→A	1811+1G→C	3040G→C	3600+2insT
405+1G→A	1249-1G→A	1811+1.6kbA→G	(G970R)	3850-1G→A
405+3A→C	1341+1G→A	1811+1643G→T	3120G→A	4005+1G→A
406-1G→A	1525-2A→G	1812-1G→A	3120+1G→A	4374+1G→T
621+1G→T	1525-1G→A	1898+1G→A	3121-2A→G	
711+1G→T		1898+1G→C		
182delT	1078delT	1677delTA	2711delT	3737delA
306insA	1119delA	1782delA	2732insA	3791delC

Мутация				
306delTAGA	1138insG	1824delA	2869insG	3821delT
365-366insT	1154insTC	1833delT	2896insAG	3876delA
394delTT	1161delC	2043delG	2942insT	3878delG
442delA	1213delT	2143delT	2957delT	3905insT
444delA	1259insA	2183AA→G	3007delG	4016insT
457TAT→G	1288insTA	2184delA	3028delA	4021dupT
541delC	1343delG	2184insA	3171delC	4022insT
574delA	1471delA	2307insA	3171insC	4040delA
663delT	1497delGG	2347delG	3271delGG	4279insA
849delG	1548delG	2585delT	3349insT	4326delTC
935delA	1609del CA	2594delGT	3659delC	
CFTRdele1		CFTRdele16-17b	1461ins4	
CFTRdele2		CFTRdele17a,17b	1924del7	
CFTRdele2,3		CFTRdele17a-18	2055del9→A	
			2105-	
CFTRdele2-4		CFTRdele19	2117del13insAGAAA	
CFTRdele3-10,14b-16		CFTRdele19-21	2372del8	
CFTRdele4-7		CFTRdele21	2721del11	
CFTRdele4-11		CFTRdele22-24	2991del32	
CFTR50kdel		CFTRdele22,23	3667ins4	
CFTRdup6b-10		124del23bp	4010del4	
CFTRdele11		602del14	4209TGTT→AA	
CFTRdele13,14a		852del22		
CFTRdele14b-17b		991del5		
A46D	V520F	Y569D	N1303K	
G85E	A559T	L1065P		

Мутация		
R347P	R560T	R1066C
L467P	R560S	L1077P
I507del	A561E	M1101K

[0071] В некоторых вариантах осуществления пациент является гетерозиготным и имеет мутацию F508del на одном аллеле и мутацию на другом аллеле, выбранную из таблицы 3.

Таблица 3

711+3A>G	L206W	K1060T
2789+5G>A	R347H	A1067T
3272-26A>G	R352Q	G1069R
3849+10kbC>T	A455E	R1070Q
E56K	S549N	R1070W
P67L	S549R	F1074L
R74W	G551D	D1152H
D110E	G551S	G1244E
D110H	D579G	S1251N
R117C	E831X	S1255P
R117H	S945L	D1270N
G178R	S977F	G1349D
E193K	F1052V	

[0072] В некоторых вариантах осуществления пациент имеет по меньшей мере одну мутацию, выбранную из таблицы 4. В некоторых вариантах осуществления пациент не имеет мутацию F508del и по меньшей мере одна мутация выбрана из таблицы 4.

Таблица 4

3141del9	E822K	G1244E
546insCTA	F191V	G1249R
A46D	F311del	G1349D

A120T	F311L	H139R
A234D	F508C	H199Y
A349V	F508C;S1251N [†]	H939R
A455E	F575Y	H1054D
A554E	F1016S	H1085P
A1006E	F1052V	H1085R
A1067T	F1074L	H1375P
D110E	F1099L	I148T
D110H	G27R	I175V
D192G	G85E	I336K
D443Y	G126D	I502T
D443Y;G576A;R668C [†]	G178E	I601F
D579G	G178R	I618T
D614G	G194R	I807M
D836Y	G194V	I980K
D924N	G314E	I1027T
D979V	G463V	I1139V
D1152H	G480C	I1269N
D1270N	G551D	I1366N
E56K	G551S	K1060T
E60K	G576A	L15P
E92K	G576A;R668C [†]	L165S
E116K	G622D	L206W
E193K	G628R	L320V
E403D	G970D	L346P
E474K	G1061R	L453S
E588V	G1069R	L967S

L997F	R117P	S945L
L1077P	R170H	S977F
L1324P	R258G	S1159F
L1335P	R334L	S1159P
L1480P	R334Q	S1251N
M152V	R347H	S1255P
M265R	R347L	T338I
M952I	R347P	T1036N
M952T	R352Q	T1053I
M1101K	R352W	V201M
P5L	R553Q	V232D
P67L	R668C	V456A
P205S	R751L	V456F
P574H	R792G	V562I
Q98R	R933G	V754M
Q237E	R1066H	V1153E
Q237H	R1070Q	V1240G
Q359R	R1070W	V1293G
Q1291R	R1162L	W361R
R31L	R1283M	W1098C
R74Q	R1283S	W1282R
R74W	S13F	Y109N
R74W;D1270N [†]	S341P	Y161D
R74W;V201M [†]	S364P	Y161S
R74W;V201M;D1270N [†]	S492F	Y563N
R75Q	S549N	Y1014C
R117C	S549R	Y1032C

R117G	S589N
R117H	S737F
R117L	S912L

† Комплексные/составные мутации, при которых отдельный аллель гена CFTR содержит множественные мутации; они существуют независимо от наличия мутаций в другом аллеле.

[0073] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение также относится к способам лечения с применением меченных изотопами производных вышеупомянутых соединений. В некоторых вариантах осуществления изотопно-меченые производные вышеуказанных соединений или их фармацевтически приемлемые соли, где один или более атомов в них были заменены атомом или атомами, имеющими атомную массу или массовое число, которые отличаются от атомной массы или массового числа атома, который обычно встречается в природе (изотопно мечеными). Примеры изотопов, которые являются коммерчески доступными и подходящими для настоящего изобретения, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, например, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F и ^{36}Cl соответственно.

[0074] Меченные изотопами соединения и соли могут применяться во многих пригодных способах. Они могут быть подходящими для лекарственных препаратов и/или различных типов анализов, таких как анализы распределения субстрата в тканях. Например, соединения, меченные тритием (^3H) и/или углеродом-14 (^{14}C), являются особенно пригодными для различных типов анализов, таких как анализы распределения субстрата в тканях, благодаря относительно простому получению и превосходной возможности выявления. Например, соединения, меченные дейтерием (^2H), являются терапевтически пригодными с потенциальными терапевтическими преимуществами по сравнению с соединениями, не мечеными ^2H . В целом, соединения и соли, меченные дейтерием (^2H), могут характеризоваться более высокой метаболической стабильностью по сравнению с соединениями, не мечеными изотопами, благодаря описанному ниже кинетическому изотопному эффекту. Более высокая метаболическая стабильность выражается непосредственно в увеличении периода полувыведения *in vivo* или в более низких дозировках, что может быть желательно. Меченные изотопами соединения и соли обычно могут быть получены путем выполнения процедур, раскрытых в схемах синтеза и соответствующем описании, в части примеров и в части получения в данном тексте, с заменой реагента, не меченного изотопами, на легкодоступный реагент, меченный изотопами.

[0075] В некоторых вариантах осуществления меченные изотопами соединения и соли представляют собой соединения и соли, меченные дейтерием (^2H). В некоторых конкретных вариантах осуществления меченные изотопами соединения и соли являются мечеными дейтерием (^2H), где один или более атомов водорода в них были заменены

дейтерием. В химических структурах дейтерий обозначен как «D».

[0076] Соединения и соли, меченные дейтерием (^2H), могут влиять на окислительный метаболизм соединения посредством первичного кинетического изотопного эффекта. Первичный кинетический изотопный эффект представляет собой изменение скорости химической реакции, которое возникает в результате обмена ядрами изотопов, что, в свою очередь, вызвано изменением энергии основного состояния, необходимой для образования ковалентной связи после этого изотопного обмена. Обмен более тяжелого изотопа обычно приводит в результате к снижению энергии основного состояния химической связи и, таким образом, вызывает уменьшение лимитирующей скорости разрыва связи. Если разрыв связи происходит в седлообразной точке вдоль координаты реакции с множеством продуктов или вблизи нее, то коэффициенты распределения продуктов могут существенно изменяться. Для объяснения: если дейтерий связан с атомом углерода в незаменяемом положении, то различия в скорости $k_M/k_D=2-7$ являются типичными. Для дальнейшего обсуждения см. S. L. Harbeson and R. D. Tung, *Deuterium In Drug Discovery and Development*, Ann. Rep. Med. Chem. 2011, 46, 403-417, что включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[0077] Концентрация изотопа(-ов) (например, дейтерия), включенного(-ых) в меченные изотопами соединения и соль по настоящему изобретению, может быть определена с помощью коэффициента изотопного обогащения. Термин «коэффициент изотопного обогащения», используемый в данном документе, означает соотношение между изотопным избытком и природной распространенностью указанного изотопа. В некоторых вариантах осуществления, если заместителем в соединении по настоящему изобретению указан дейтерий, такое соединение характеризуется коэффициентом изотопного обогащения для каждого обозначенного атома дейтерия, составляющим по меньшей мере 3500 (включение атомов дейтерия составляет 52,5% в каждом положении обозначенного атома дейтерия), по меньшей мере 4000 (включение атомов дейтерия составляет 60%), по меньшей мере 4500 (включение атомов дейтерия составляет 67,5%), по меньшей мере 5000 (включение атомов дейтерия составляет 75%), по меньшей мере 5500 (включение атомов дейтерия составляет 82,5%), по меньшей мере 6000 (включение атомов дейтерия составляет 90%), по меньшей мере 6333,3 (включение атомов дейтерия составляет 95%), по меньшей мере 6466,7 (включение атомов дейтерия составляет 97%), по меньшей мере 6600 (включение атомов дейтерия составляет 99%) или по меньшей мере 6633,3 (включение атомов дейтерия составляет 99,5%).

[0078] При открытии и разработке терапевтических средств специалист в данной области техники пытается оптимизировать фармакокинетические параметры при сохранении желаемых свойств *in vitro*. Разумно предположить, что многие соединения с неудовлетворительными фармакокинетическими профилями являются восприимчивыми к окислительному метаболизму.

[0079] В одном из раскрытых в данном документе аспектов предусмотрены способы лечения муковисцидоза и других опосредованных CFTR заболеваний, включающие

введение 250 мг соединения **I** (или эквивалентного количества фармацевтически приемлемой соли). В некоторых вариантах осуществления 250 мг соединения **I** (или эквивалентного количества фармацевтически приемлемой соли) вводят в одной дозе каждые сутки отдельно или в комбинации с другим модулятором CFTR. В некоторых вариантах осуществления 250 мг соединения **I** (или эквивалентного количества фармацевтически приемлемой соли) вводят в виде двух доз по 125 мг однократно каждые сутки отдельно или в комбинации с другим модулятором CFTR.

[0080] В одном аспекте, раскрытом в данном документе, представлены способы лечения муковисцидоза и других CFTR-опосредованных заболеваний с введением каждые сутки 250 мг соединения **I** (или эквивалентного количества его фармацевтически приемлемой соли) в комбинации с 21,24 мг формы **D** соединения **II**, представляющей собой гидрат кальциевой соли, и 100 мг соединения **III** (или эквивалентного количества его фармацевтически приемлемой соли). В некоторых вариантах осуществления 250 мг соединения **I** (или эквивалентного количества его фармацевтически приемлемой соли), 21,24 мг формы **D** соединения **II**, представляющей собой гидрат кальциевой соли, и 100 мг соединения **III** (или эквивалентного количества его фармацевтически приемлемой соли) вводят каждые сутки в отдельных фармацевтических композициях. В некоторых вариантах осуществления 250 мг соединения **I** (или эквивалентного количества его фармацевтически приемлемой соли), 21,24 мг формы **D** соединения **II**, представляющей собой гидрат кальциевой соли, и 100 мг соединения **III** (или эквивалентного количества его фармацевтически приемлемой соли), вводят каждые сутки в одной фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления 250 мг соединения **I** (или эквивалентного количества его фармацевтически приемлемой соли), 21,24 мг формы **D** соединения **II**, представляющей собой гидрат кальциевой соли, и 100 мг соединения **III** (или эквивалентного количества его фармацевтически приемлемой соли) вводят вместе в двух эквивалентных фармацевтических композициях однократно каждые сутки.

Фармацевтические композиции

[0081] В другом аспекте настоящего изобретения представлены фармацевтические композиции для применения в лечении муковисцидоза. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит 250 мг соединения **I** (или эквивалентного количества его фармацевтически приемлемой соли). В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит 125 мг соединения **I** (или эквивалентного количества его фармацевтически приемлемой соли).

[0082] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит 250 мг соединения **I**, 21,24 мг формы **D** соединения **II**, представляющей собой гидрат кальциевой соли, и 100 мг соединения **III**. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит 125 мг соединения **I**, 10,62 мг формы **D** соединения **II**, представляющей собой гидрат кальциевой соли, и 50 мг соединения **III**.

[0083] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции (например, таблетки), раскрытые в данном документе, содержат первую твердую дисперсию (например, высушенная распылением дисперсия), содержащую соединение **I**, и вторую твердую дисперсию (например, высушенная распылением дисперсия), содержащую соединение **III**. Твердые дисперсии недегидрированного аналога соединения **I** и способы получения такой дисперсии раскрыты в публикации РСТ № WO 2007/079139, включенной в данный документ посредством ссылки. Такие же твердые дисперсии являются подходящими для применения с соединением **I**. Твердые дисперсии соединения **III** и их способы получения раскрыты в публикациях РСТ № WO 2011/119984 и WO 2015/160787, включенных в данный документ посредством ссылки.

[0084] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит приблизительно 39,9 вес. % (в пересчете на вес композиции) твердой дисперсии, содержащей соединение **I** (где твердая дисперсия содержит 80 вес. % соединения **I**, 19,5 вес. % ацетатсукцината гипромеллозы и 0,5 вес. % лаурилсульфата натрия (в пересчете на вес твердой дисперсии)), приблизительно 2,7 вес. % (в пересчете на вес композиции) формы **D** соединения **II**, представляющей собой гидрат кальциевой соли, и приблизительно 16,0 вес. % (в пересчете на вес композиции) твердой дисперсии, содержащей соединение **III** (где твердая дисперсия содержит 80 вес. % соединения **I** и 20 вес. % гипромеллозы (в пересчете на вес твердой дисперсии)).

[0085] Любые подходящие фармацевтические композиции, известные в уровне техники, могут применяться для соединения **I**, формы **D** соединения **II**, представляющей собой гидрат кальциевой соли, и соединения **III**. Некоторые типичные фармацевтические композиции для соединения **I** и его фармацевтически приемлемых солей могут быть найдены в US 8865902, US 9181192, US 9512079, WO 2017/053455 и WO 2018/080591, все из которых включены в данный документ посредством ссылки. Иллюстративные фармацевтические композиции, содержащие соединение **II** и его фармацевтически приемлемые соли, раскрыты в WO 2019/161078 и WO 2020/102346. Иллюстративные фармацевтические композиции для соединения **III** и его фармацевтически приемлемых солей раскрыты в WO 2011/119984 и WO 2014/014841, которые включены в данный документ посредством ссылки.

[0086] Фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе, могут необязательно дополнительно содержать по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. По меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель может быть выбран из вспомогательных веществ и сред-носителей. По меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, применяемый в данном документе, включает все возможные растворители, разбавители, другие жидкие среды-носители, добавки для образования дисперсии, добавки для образования суспензии, поверхностно-активные средства, изотонические средства, загустители, эмульгирующие средства, консерванты, твердые связующие и смазывающие средства, которые подходят для конкретной желаемой лекарственной формы. В Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 21st edition, 2005,

ed. D.B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, and *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, eds. J. Swarbrick and J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York раскрыты различные носители, применяемые при составлении фармацевтических композиций, и известные методики для их получения. За исключением случаев, когда любой традиционный носитель является несовместимым с соединениями по настоящему изобретению, как, например, ввиду обеспечения любого нежелательного биологического эффекта или иного взаимодействия пагубным образом с любым(-ми) другим(-и) компонентом(-ами) фармацевтической композиции, его применение предусмотрено в пределах объема настоящего изобретения. Неограничивающие примеры подходящих фармацевтически приемлемых носителей включают без ограничения ионообменные вещества, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки (такие как сывороточный альбумин человека), буферные вещества (такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота и сорбат калия), смеси неполных глицеридов из насыщенных жирных кислот растительного происхождения, воду, соли и электролиты (такие как сульфат протамина, гидрофосфат динатрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия и соли цинка), коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, полиакрилаты, воски, блок-сополимеры полиэтилена и полиоксипропилена, ланолин, сахара (такие как лактоза, глюкоза и сахароза), виды крахмала (такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал), целлюлозу и ее производные (такие как натрий-карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетилцеллюлоза), порошкообразный трагакант, солод, желатин, тальк, вспомогательные вещества (такие как масло какао и воски для суппозиторий), масла (такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло), гликоли (такие как пропиленгликоль и полиэтиленгликоль), сложные эфиры (такие как этилолеат и этиллаурат), агар, буферные средства (такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия), альгиновую кислоту, апирогенную воду, изотонический солевой раствор, раствор Рингера, этиловый спирт, фосфатные буферные растворы, нетоксичные совместимые смазывающие вещества (такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния), красящие средства, разделительные средства, средства для нанесения покрытия, подсластители, вкусоароматические средства, ароматизирующие средства, консерванты и антиоксиданты.

[0087] В одном варианте осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержат один или несколько наполнителей, разрыхлитель и смазывающее средство.

[0088] Наполнители, подходящие для фармацевтических композиций, раскрытых в данном документе, совместимы с другими ингредиентами фармацевтических композиций, т. е., они существенно не снижают растворимость, прочность на раздавливание, химическую стабильность, физическую стабильность или биологическую активность фармацевтических композиций. Иллюстративные наполнители включают: целлюлозы, модифицированные целлюлозы, (например, натрий-карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза, гидроксиметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза), ацетатцеллюлозу,

микрористаллическую целлюлозу, фосфаты кальция, двухосновный фосфат кальция, крахмалы (например, кукурузный крахмал, картофельный крахмал), сахара (например, маннит, лактоза, сахароза или т. п.) или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления наполнитель представляет собой микрористаллическую целлюлозу.

[0089] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции содержат один или несколько наполнителей в количестве, составляющем по меньшей мере 25 вес. % (например, по меньшей мере 27 вес. % или по меньшей мере 30 вес. %) в пересчете на вес фармацевтической композиции. Например, фармацевтические композиции содержат от 25 вес. % до 40 вес. % (например, от 25 вес. % до 35 вес. % или от 30 вес. % до 33 вес. %) наполнителя в пересчете на вес фармацевтической композиции. В другом примере фармацевтические композиции содержат по меньшей мере 25 вес. % (например, по меньшей мере 27 вес. % или по меньшей мере 30 вес. %) микрористаллической целлюлозы, например Avicel PH102 или Avicel PH101, в пересчете на вес фармацевтической композиции. В другом примере фармацевтические композиции содержат от 25 вес. % до 40 вес. % (например, от 25 вес. % до 35 вес. % или от 30 вес. % до 33 вес. %) микрористаллической целлюлозы в пересчете на вес фармацевтической композиции. В другом примере фармацевтические композиции содержат приблизительно 31,7 вес. % микрористаллической целлюлозы в пересчете на вес фармацевтической композиции. В другом примере фармацевтические композиции содержат приблизительно 32,6 вес. % микрористаллической целлюлозы в пересчете на вес фармацевтической композиции.

[0090] Разрыхлители, подходящие для фармацевтических композиций, раскрытых в данном документе, могут усиливать диспергирование фармацевтических композиций и являются совместимыми с другими ингредиентами фармацевтических композиций, т. е. они существенно не снижают химическую стабильность, физическую стабильность, прочность на раздавливание или биологическую активность фармацевтических композиций. Иллюстративные разрыхлители включают кроскармеллозу натрия, крахмалгликолят натрия, кросповидон или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления разрыхлитель представляет собой кроскармеллозу натрия.

[0091] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе, содержат разрыхлитель в количестве, составляющем 10 вес. % или меньше (например, 8 вес. % или меньше или 7 вес. % или меньше) в пересчете на вес фармацевтической композиции. Например, фармацевтические композиции содержат от 1 вес. % до 10 вес. % (например, от 2 вес. % до 8 вес. % или от 3 вес. % до 7 вес. %) разрыхлителя в пересчете на вес фармацевтической композиции. В другом примере фармацевтические композиции содержат 10 вес. % или меньше (например, 8 вес. % или меньше или 7 вес. % или меньше) кроскармеллозы натрия в пересчете на вес фармацевтической композиции. В другом примере фармацевтические композиции содержат от 1 вес. % до 10 вес. % (например, от 2 вес. % до 8 вес. % или от 3 вес. % до 7 вес. %) кроскармеллозы натрия в пересчете на вес фармацевтической композиции. В другом примере фармацевтические композиции содержат приблизительно 5,8 вес. %

кроскармеллозы натрия в пересчете на вес фармацевтической композиции. В другом примере фармацевтические композиции содержат приблизительно 6,0 вес. % кроскармеллозы натрия в пересчете на вес фармацевтической композиции.

[0092] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе, содержат смазывающее средство. Смазывающее средство может предотвратить адгезию компонента смеси к поверхности (например, к поверхности чаши для смешивания, грануляционному валу, прессовальной матрице и/или пуансону). Смазывающее средство может также снижать трение между частицами внутри гранулята и улучшать прессование и извлечение прессованных фармацевтических композиций из гранулятора и/или прессовальной матрицы. Подходящее смазывающее средство для фармацевтических композиций, раскрытых в данном документе, совместимо с другими ингредиентами фармацевтических композиций, т. е. они существенно не снижают растворимость, прочность на раздавливание или биологическую активность фармацевтических композиций. Иллюстративные смазывающие средства включают стеарат магния, стеарилфумарат натрия, стеарат кальция, стеарат цинка, стеарат натрия, стеариновую кислоту, стеарат алюминия, лейцин, бегенат глицерина, гидрогенизированное растительное масло или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления смазывающее средство представляет собой стеарат магния.

[0093] В одном варианте осуществления фармацевтические композиции содержат смазывающее средство в количестве, составляющем 5 вес. % или меньше (например, 4 вес. % или меньше, 3 вес. % или меньше или 2 вес. % или меньше) в пересчете на вес фармацевтической композиции. Например, фармацевтические композиции содержат от 0,10 вес. % до 5 вес. % (например, от 0,5 вес. % до 3 вес. % или от 0,75 вес. % до 2 вес. %) смазывающего средства в пересчете на вес фармацевтической композиции. В другом примере фармацевтические композиции содержат 5 вес. % или меньше (например, 4 вес. % или меньше, 3 вес. % или меньше или 2 вес. % или меньше) в пересчете на вес фармацевтической композиции. В другом примере фармацевтические композиции содержат от 0,10 вес. % до 5 вес. % (например, от 0,5 вес. % до 3 вес. % или от 0,75 вес. % до 2 вес. %) стеарата магния в пересчете на вес фармацевтической композиции. В другом примере фармацевтические композиции содержат приблизительно 1,0 вес. % стеарата магния в пересчете на вес фармацевтической композиции.

[0094] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе, представляют собой таблетки. В некоторых вариантах осуществления таблетки содержат пленочное покрытие. В некоторых вариантах осуществления пленочное покрытие представляет собой Opadry 20A100021.

[0095] В некоторых вариантах осуществления таблетки, раскрытые в данном документе, содержат:

Компонент	мг на таблетку
внутригранулярный:	

твердая дисперсия, содержащая 80 вес. % соединения I , 19,5 вес. % ацетатсукцината гипромеллозы и 0,5 вес. % лаурилсульфата натрия	156,3
форма D соединения II , представляющая собой гидрат кальциевой соли	10,6
твердая дисперсия, содержащая 80 вес. % соединения III , 20 вес. % гипромеллозы	62,5

[0096] В некоторых вариантах осуществления таблетки, раскрытые в данном документе, содержат:

Компонент	мг на таблетку
внутригранулярный:	
твердая дисперсия, содержащая 80 вес. % соединения I , 19,5 вес. % ацетатсукцината гипромеллозы и 0,5 вес. % лаурилсульфата натрия	156,3
форма D соединения II , представляющая собой гидрат кальциевой соли	10,6
твердая дисперсия, содержащая 80 вес. % соединения III , 20 вес. % гипромеллозы	62,5
Микрокристаллическая целлюлоза	70-170 мг

[0097] В некоторых вариантах осуществления таблетки, раскрытые в данном документе, содержат:

Компонент	мг на таблетку
внутригранулярный:	
твердая дисперсия, содержащая 80 вес. % соединения I , 19,5 вес. % ацетатсукцината гипромеллозы и 0,5 вес. % лаурилсульфата натрия	156,3
форма D соединения II , представляющая собой гидрат кальциевой соли	10,6
твердая дисперсия, содержащая 80 вес. % соединения III , 20 вес. % гипромеллозы	62,5
кроскармеллоза натрия	10-40 мг

[0098] В некоторых вариантах осуществления таблетки, раскрытые в данном документе, содержат:

Компонент	мг на таблетку
внутригранулярный:	
твердая дисперсия, содержащая 80 вес. % соединения I , 19,5 вес. % ацетатсукцината гипромеллозы и 0,5 вес. % лаурилсульфата натрия	156,3
форма D соединения II , представляющая собой гидрат кальциевой соли	10,6
твердая дисперсия, содержащая 80 вес. % соединения III , 20 вес. % гипромеллозы	62,5
кроскармеллоза натрия	10-40 мг
микрористаллическая целлюлоза	70-170 мг

[0099] В некоторых вариантах осуществления таблетки, раскрытые в данном документе, содержат:

Компонент	мг на таблетку
внутригранулярный:	
твердая дисперсия, содержащая 80 вес. % соединения I , 19,5 вес. % ацетатсукцината гипромеллозы и 0,5 вес. % лаурилсульфата натрия	156,3
форма D соединения II , представляющая собой гидрат кальциевой соли	10,6
твердая дисперсия, содержащая 80 вес. % соединения III , 20 вес. % гипромеллозы	62,5
микрористаллическая целлюлоза	55,1
кроскармеллоза натрия	22,8
внегранулярный:	
микрористаллическая целлюлоза	68,9
стеарат магния	3,8

[00100] В некоторых вариантах осуществления таблетки, раскрытые в данном

документе, содержат:

Компонент	мг на таблетку
внутригранулярный:	
твердая дисперсия, содержащая 80 вес. % соединения I , 19,5 вес. % ацетатсукцината гипромеллозы и 0,5 вес. % лаурилсульфата натрия	156,3
форма D соединения II , представляющая собой гидрат кальциевой соли	10,6
твердая дисперсия, содержащая 80 вес. % соединения III , 20 вес. % гипромеллозы	62,5
микrokристаллическая целлюлоза	55,1
кроскармеллоза натрия	22,8
внегранулярный:	
микrokристаллическая целлюлоза	68,9
стеарат магния	3,8
покрытие:	
пленочное покрытие	11,4

[00101] В некоторых вариантах осуществления таблетки, раскрытые в данном документе, содержат:

Компонент	Композиция (% вес/вес) (в пересчете на общий вес таблетки)
внутригранулярный:	
твердая дисперсия, содержащая 80 вес. % соединения I , 19,5 вес. % ацетатсукцината гипромеллозы и 0,5 вес. % лаурилсульфата натрия	41,1
форма D соединения II , представляющая собой гидрат кальциевой соли	2,8
твердая дисперсия, содержащая 80 вес. % соединения III , 20 вес. % гипромеллозы	16,4

микrokристаллическая целлюлоза	14,5
кроскармеллоза натрия	6,0
внегранулярный:	
микrokристаллическая целлюлоза	18,1
стеарат магния	1,0

[00102] В некоторых вариантах осуществления таблетки, раскрытые в данном документе, содержат:

Компонент	Композиция (% вес/вес) (в пересчете на общий вес таблетки)
внутригранулярный:	
твердая дисперсия, содержащая 80 вес. % соединения I , 19,5 вес. % ацетатсукцината гипромеллозы и 0,5 вес. % лаурилсульфата натрия	39,9
форма D соединения II , представляющая собой гидрат кальциевой соли	2,7
твердая дисперсия, содержащая 80 вес. % соединения III , 20 вес. % гипромеллозы	16,0
микrokристаллическая целлюлоза	14,1
кроскармеллоза натрия	5,8
внегранулярный:	
микrokристаллическая целлюлоза	17,6
стеарат магния	1,0
покрытие:	
пленочное покрытие	2,9

[00103] В некоторых вариантах осуществления таблетки, раскрытые в данном документе, содержат:

Компонент	мг на таблетку
внутригранулярный:	

твердая дисперсия, содержащая 80 вес. % соединения I , 19,5 вес. % ацетатсукцината гипромеллозы и 0,5 вес. % лаурилсульфата натрия	156,3
форма D соединения II , представляющая собой гидрат кальциевой соли	10,6
твердая дисперсия, содержащая 80 вес. % соединения III , 20 вес. % гипромеллозы	62,5
микрористаллическая целлюлоза	55,1
кроскармеллоза натрия	22,8
внегранулярный:	
микрористаллическая целлюлоза	69,9
стеарат магния	2,9

[00104] В некоторых вариантах осуществления таблетки, раскрытые в данном документе, содержат:

Компонент	Композиция (% вес/вес) (в пересчете на общий вес таблетки)
внутригранулярный:	
твердая дисперсия, содержащая 80 вес. % соединения I , 19,5 вес. % ацетатсукцината гипромеллозы и 0,5 вес. % лаурилсульфата натрия	41,1
форма D соединения II , представляющая собой гидрат кальциевой соли	2,8
твердая дисперсия, содержащая 80 вес. % соединения III , 20 вес. % гипромеллозы	16,5
микрористаллическая целлюлоза	14,5
кроскармеллоза натрия	6,0
внегранулярный:	
микрористаллическая целлюлоза	18,4

стеарат магния	0,75
----------------	------

[00105] В некоторых вариантах осуществления таблетки, раскрытые в данном документе, содержат:

Компонент	мг на таблетку
ядро таблетки (объединенный внутригранулярный и внегранулярный):	
твердая дисперсия, содержащая 80 вес. % соединения I, 19,5 вес. % ацетатсукцината гипромеллозы и 0,5 вес. % лаурилсульфата натрия	156,3
форма D соединения II, представляющая собой гидрат кальциевой соли	10,6
твердая дисперсия, содержащая 80 вес. % соединения III, 20 вес. % гипромеллозы	62,5
микrokристаллическая целлюлоза	124,5
кроскармеллоза натрия	22,8
стеарат магния	3,8
покрытие:	
пленочное покрытие	15,9

[00106] В некоторых вариантах осуществления таблетки, раскрытые в данном документе, содержат:

Компонент	Композиция (% вес/вес) (в пересчете на общий вес таблетки)
ядро таблетки (объединенный внутригранулярный и внегранулярный):	
твердая дисперсия, содержащая 80 вес. % соединения I, 19,5 вес. % ацетатсукцината гипромеллозы и 0,5 вес. % лаурилсульфата натрия	39,4
форма D соединения II, представляющая собой гидрат кальциевой соли	2,7

твердая дисперсия, содержащая 80 вес. % соединения III, 20 вес. % гипромеллозы	15,8
микрористаллическая целлюлоза	31,4
кроскармеллоза натрия	5,8
стеарат магния	1,0
покрытие:	
пленочное покрытие	4,0

Общий порядок проведения эксперимента

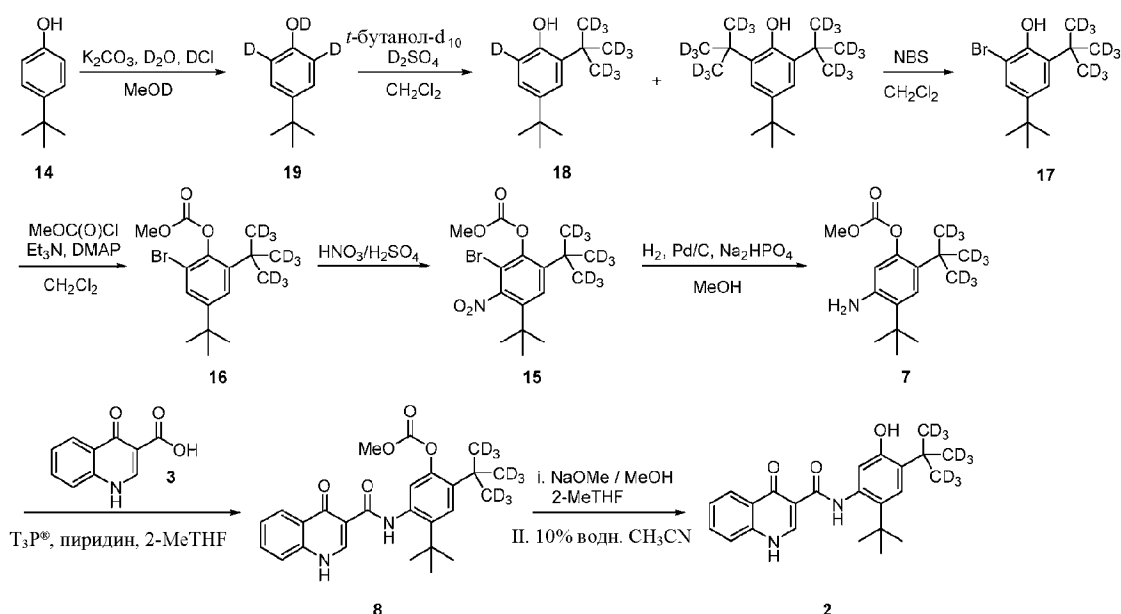
[00107] Реагенты и исходные материалы получали из коммерческих источников, если не указано иное, и использовали без очистки. ЯМР-спектры протонов и углерода получали либо на FTNMR-спектрометре Bruker Biospin DRX 400 МГц, работающем при резонансной частоте ^1H и ^{13}C 400 и 100 МГц соответственно, или на ЯМР-спектрометре 300 МГц. Одномерные протонные и углеродные спектры получали с использованием широкополосного зонда для наблюдения (BBFO) с вращением образца при 20 Гц с цифровым разрешением 0,1834 и 0,9083 Гц/точка соответственно. Все протонные и углеродные спектры получали с контролем температуры при 30°C с использованием стандартных, ранее опубликованных последовательностей импульсов и общепринятых параметров обработки. Конечную чистоту соединений определяли с помощью обращенно-фазовой UPLC с применением колонки C_{18} Acquity UPLC BEH (50×2,1 мм, частицы 1,7 мкм), изготовленной Waters (номер по каталогу: 186002350), и хроматографии с двойным градиентом от 1% до 99% подвижной фазы В в течение 3,0 минуты. Подвижная фаза А=H₂O (0,05% CF₃CO₂H). Подвижная фаза В=CH₃CN (0,035% CF₃CO₂H). Расход=1,2 мл/мин., объем вводимого образца=1,5 мкл и температура колонки=60°C. Окончательную чистоту рассчитывали путем усреднения площади под кривой (AUC) двух УФ-кривых (220 нм, 254 нм). Масс-спектры низкого разрешения получали с использованием одноквадрупольного масс-спектрометра с точностью измерения массы 0,1 Да и минимальным разрешением 1000 а.е.м. в диапазоне обнаружения с помощью электрораспылительной ионизации (ESI) с использованием иона водорода (H⁺). Оптическую чистоту метил-(2S)-2,4-диметил-4-нитропентаноата определяли с помощью анализа методом хиральной газовой хроматографии (GC) на приборе Agilent 7890A/MSD 5975C с использованием колонки Restek Rt-βDEXcst (30 м × 0,25 мм × 0,25 мкм_толщина пленки) со скоростью потока 2,0 мл/мин. (газ-носитель H₂), при температуре введения 220°C и температуре термостата 120°C, 15 минут. Чистоту соединения I определяли с помощью обращенно-фазой HPLC с использованием колонки Poroshell 120 EC-C8 (4,6 × 150 мм, частицы 2,7 мкм) и хроматографии с двойным градиентом от 30% до 95% подвижной фазы В в течение 40 минут. Подвижная фаза А=5 мМ аммония ацетата, pH=4,50 и подвижная фаза В=ацетонитрил. Скорость потока=1,0 мл/мин., объем вводимого образца=5 мкл, 254 нм и

температура колонки=30°C.

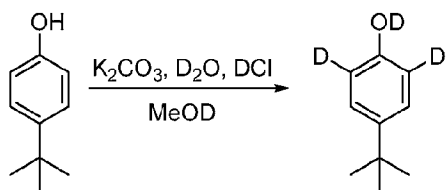
[00108] Соединения **I**, **II** и **III** могут быть получены любым подходящим способом в уровне техники. Способы получения соединения **I** могут быть найдены в WO 2019/109021 и патенте US9512079; способы получения соединения **II** и его фармацевтически приемлемых солей раскрыты в WO 2019/161078 и PCT/US2020/046116; способы получения соединения **III** и его фармацевтически приемлемых солей раскрыты в WO 2011/119984 и WO 2011/133751, все из которых включены в данный документ посредством ссылки.

Пример 1. Синтез *N*-(2-(*трет*-бутил)-5-гидрокси-4-(2-(метил-*d*3)пропан-2-ил-1,1,1,3,3,3-*d*6)фенил)-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксамид (соединение **I)**

[00109] Общая схема синтеза (2) (соединения **I**) показана ниже с последующей процедурой синтеза каждого промежуточного соединения.



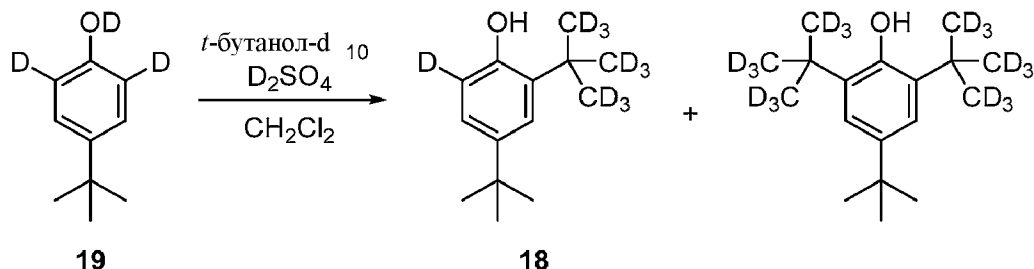
Процедура синтеза 4-(*трет*-бутил)фен-2,6-*d*2-ол-*d* (19)



[00110] В круглодонную колбу объемом 5 л, оснащенную верхнеприводной мешалкой, загружали 4-*терт*-бутилфенол (14, 503,2 г), K₂CO₃ (46,3 г), D₂O (1949 г, 1761 мл, 3,5 об.) и MeOD (409 г, 503 мл, 1,0 об.). Смесь нагревали с обратным холодильником в атмосфере азота. Реакционную смесь выдерживали с обратным холодильником в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и отбирали для превращения (включение %D). Реакционную смесь охлаждали до 5°C и добавляли 35% раствор DC1 (90 г, 71,2 мл). Реакционную смесь выдерживали при 5°C в течение 2 часов. Полученную взвесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью D₂O (836 г, 755 мл, 1,5 об.). Данный способ повторяли пока не достигалось целевое включение %D (обычно требуется два обмена). Влажный осадок высушивали в вакуумной печи с

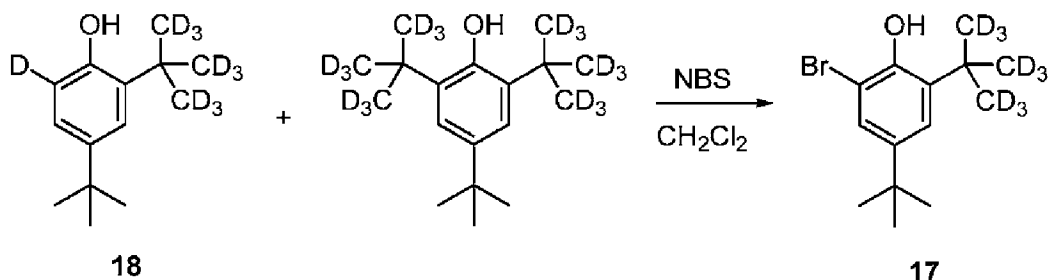
продуванием азотом при 40°C до получения постоянного веса. Выход 4-(трет-бутил)фен-2,6- d^2 -ол-d (19) составляет 506 г белого твердого вещества (98%) со степенью чистоты, составляющей 99,6%, и включением %D, составляющим 99,3%.

Процедура синтеза 4-(трет-бутил)-2-(2-(метил- d^3)пропан-2-ил-1, 1,1,3,3,3- d^6)фен-6-d-ол-d и 4-(трет-бутил)-2,6-бис(2-(метил- d^3)пропан-2-ил-1,1,1,3,3,3- d^6)фенол-d (18)



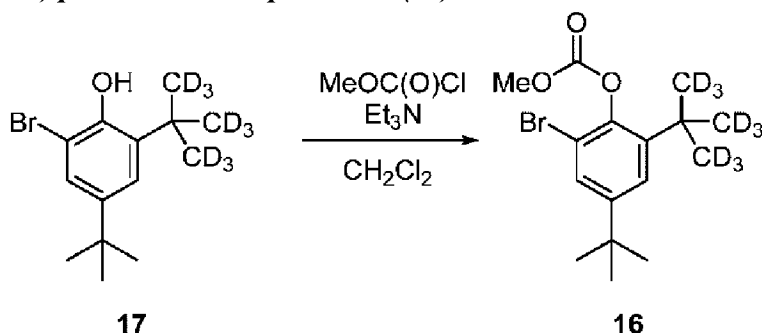
[00111] 4-(трет-Бутил)фен-2,6- d^2 -ол-d (19) (101,8 г, 0,66 моль, 1,0 экв.) растворяли в CH_2Cl_2 (400 мл) в реакторе объемом 2 л. t -Бутанол- d_{10} (43,0 г, 0,51 моль, 0,77 экв.) растворяли в CH_2Cl_2 (100 мл) в колбе объемом 250 мл. Раствор трет-бутанол- d_{10} загружали в реактор объемом 2 л при комнатной температуре. Реакционную смесь охлаждали до -5°C. D_2SO_4 (51,1 г, 0,51 моль, 0,77 экв.) загружали по каплям посредством капельной воронки, поддерживая температуру в диапазоне от -4 до -2°C. Реакционную смесь перемешивали при -2°C в течение 3-4 часов. После полного превращения реакцию гасили путем добавления воды (28 мл) и нагревали до 18-20°C. Нижний водный слой сливали и удаляли. Слой CH_2Cl_2 обрабатывали насыщ. водн. раствором $NaHCO_3$ (примерно 200 мл), доводя pH до 6-8. В смесь загружали раствор (насыщ.) $NaCl$ (400 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 5 мин. и осаждали в течение 5 мин. Нижний слой CH_2Cl_2 сливали в колбу объемом 1 л. Водный слой отбрасывали. Раствор CH_2Cl_2 концентрировали до минимального объема и загружали n -гептан (200 мл). Раствор концентрировали до минимального объема и n -гептан загружали до конечного объема 800 мл. 600 мл (6 об.) 0,5 н. раствора $NaOH$ загружали в реактор и полученную смесь перемешивали в течение 5 мин. и осаждали в течение по меньшей мере 5 мин. Водный слой сливали и удаляли. 300 мл (3 об.) 1,0 н. раствора $NaOH$ загружали в реактор и полученную смесь перемешивали в течение 5 мин. и осаждали в течение по меньшей мере 5 мин. Водный слой сливали и удаляли. 300 мл (3 об.) 1,0 н. раствора $NaOH$ загружали в реактор и полученную смесь перемешивали в течение 5 мин. и осаждали в течение по меньшей мере 5 мин. Водный слой сливали и удаляли. Оставшийся раствор n -гептана концентрировали до сухого состояния с получением требуемого продукта, представляющего собой 4-(трет-бутил)-2-(2-(метил- d^3)пропан-2-ил-1,1,1,3,3,3- d^6)фен-6-d-ол-d (18), в виде прозрачного масла, 104,5 г, которое переносили далее на следующую стадию без дополнительной очистки.

Процедура синтеза 2-бром-4-(трет-бутил)-6-(2-(метил- d^3)пропан-2-ил-1, 1,1,3,3,3- d^6)фенола (17)



[00112] 4-(трет-Бутил)-2-(2-(метил- d^3)пропан-2-ил-1, 1,1,3,3,3- d^6)фен-6-d-ол-d (18) (100 г, 0,462 моль, 1,0 экв.) растворяли в CH_2Cl_2 (800 мл, 7 об.) в реакторе объемом 2 л и раствор перемешивали. Партию охлаждали до $0 \pm 3^\circ\text{C}$. В партию загружали порциями N-бромсукцинимид (84,4 г, 0,462 моль, 1,0 экв.) за 30 мин. Партию перемешивали при $0 \pm 2^\circ\text{C}$ в течение по меньшей мере 30 минут. Партию затем нагревали до $20 \pm 2^\circ\text{C}$ в течение периода 2 часов и перемешивали при $20 \pm 2^\circ\text{C}$ в течение по меньшей мере 12 часов. После полного превращения загружали насыщ. водн. раствор NaHCO_3 (500 мл, 5 об.) и партию перемешивали в течение по меньшей мере 10 минут. Взбалтывание останавливали, обеспечивая разделение фаз в течение по меньшей мере 5 минут, и сливали слой CH_2Cl_2 с последующим удалением водного слоя. Слой CTLC_3 загружали обратно в сосуд. В партию загружали насыщ. водн. раствор бикарбоната NaHCO_3 (500 мл, 5 об.) и партию перемешивали в течение по меньшей мере 10 минут. Взбалтывание останавливали, обеспечивая разделение фаз в течение по меньшей мере 5 минут, и сливали слой CH_2Cl_2 с последующим удалением водного слоя. Загружали слой CH_2Cl_2 обратно в сосуд и разбавляли дополнительным количеством CH_2Cl_2 (300 мл, 3 об.). Партию перегоняли (удаление 300 мл) и проверяли посредством KF достижение сухого состояния. Полученный прозрачный желтый раствор 17 переносили далее на следующую стадию без дополнительной очистки.

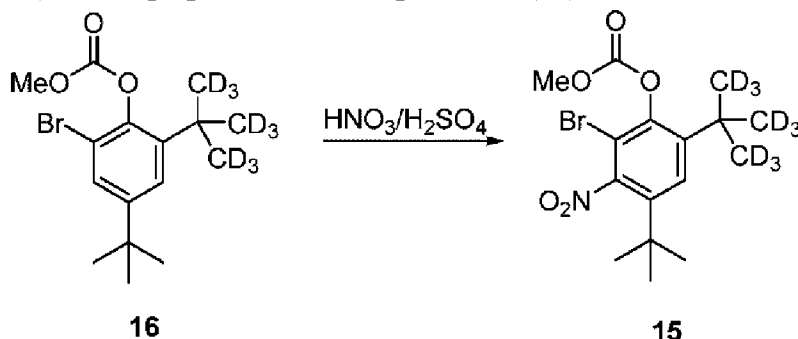
Процедура синтеза 2-бром-4-(трет-бутил)-6-(2-(метил- d^3)пропан-2-ил-1, 1,1,3,3,3- d^6)фенилметилкарбоната (16)



[00113] В прозрачный реактор загружали раствор CH_2Cl_2 4-(трет-бутил)-2-(2-(метил- d^3)пропан-2-ил-1, 1,1,3,3,3- d^6)фен-6-d-ол-d (17) (136 г, 0,462 моль, 1,0 экв.) с последующим добавлением дополнительного количества CH_2Cl_2 (130 мл, 1 об.) и данный раствор перемешивали. В партию загружали 4-(диметиламино)пиридин (2,8 г, 0,023 моль, 0,05 экв.) и триэтиламин (70,1 г, 0,693 моль, 1,5 экв.). Партию охлаждали до $0 \pm 3^\circ\text{C}$. В партию загружали по каплям метилхлорформиат (48,0 г, 0,508 моль, 1,1 экв.) в течение 40

минут, поддерживая температуру партии $< 5^{\circ}\text{C}$. Партию перемешивали при $3 \pm 2^{\circ}\text{C}$ в течение по меньшей мере 30 минут и затем нагревали до $20 \pm 2^{\circ}\text{C}$ в течение периода 1 час. После полного превращения загружали 1 н. HCl (400 мл, 3 об.). Партию перемешивали в течение по меньшей мере 10 минут и затем обеспечивали разделение слоев в течение по меньшей мере 5 минут. Сливали нижний органический слой, затем водный слой (1-ый водный слой). Органический слой загружали обратно в реактор наряду с 1 н. раствором HCl (400 мл, 3 об.). Партию перемешивали в течение по меньшей мере 10 минут и затем обеспечивали разделение слоев в течение по меньшей мере 5 минут. Нижний органический слой сливали. Первый водный слой загружали в реактор наряду с CH_2Cl_2 (300 мл, 2,2 об.). Партию перемешивали в течение по меньшей мере 10 минут и затем обеспечивали разделение слоев в течение по меньшей мере 5 минут. Нижний органический слой сливали и объединяли с первым органическим слоем с последующим удалением водного слоя. Сосуд загружали содержимым обоих органических слоев. В реактор загружали воду (500 мл, 3,7 об.). Партию перемешивали в течение по меньшей мере 10 минут и затем обеспечивали разделение слоев в течение по меньшей мере 5 минут. Сливали нижний органический слой, затем водный слой. Органический слой загружали обратно в реактор вместе с CH_2Cl_2 (400 мл, 3 об.). Партию перегоняли с удалением 800 мл и проверяли посредством КФ достижение сухого состояния. Полученный прозрачный желтый раствор 16 отправляли на следующую стадию без дополнительной очистки.

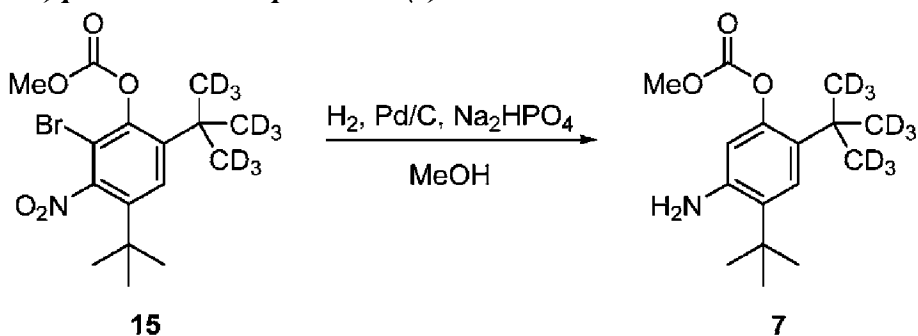
Процедура синтеза 2-бром-4-(трет-бутил)-6-(2-(метил-d3)пропан-2-ил-1,1,3,3,3-d6)-3-нитрофенилметилкарбоната (15)



[00114] В реактор загружали 2-бром-4-(трет-бутил)-6-(2-(метил-d3)пропан-2-ил-1,1,3,3,3-d6)фенилметилкарбонат (16) и затем раствор охлаждали до 0°C . Загружали серную кислоту (4,9 экв.) и азотную кислоту (100%, 2,0 экв.), поддерживая температуру не выше 5°C . Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов до достижения полного превращения. Затем реакционную смесь гасили водой (8,8 об.) и разбавляли с помощью CH_2Cl_2 (1,7 об.). Слои разделяли и верхний водный слой экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (2,8 об.). После разделения слоев органические слои объединяли, возвращали в реактор и промывали бикарбонатом натрия (7,4% вес/вес, 6,8 об.). После разделения слоев органический слой возвращали в реактор и промывали хлоридом натрия (23% вес/вес, 3,8 об.). После разделения слоев органический слой возвращали в реактор и концентрировали до минимального объема. Загружали метанол (1,2 об.) с последующим концентрированием

до минимального объема. Загружали метанол (1,2 об.) с последующим концентрированием до минимального объема. Загружали метанол (1,7 об.), и взвесь нагревали с обратным холодильником в течение 30 мин., и затем медленно охлаждали в течение 4 часов до 5°C. Твердый продукт (15) фильтровали и осадок на фильтре промывали холодным метанолом (1,0 об.). Твердое вещество, 2-бром-4-(трет-бутил)-6-(2-(метил-d3)пропан-2-ил-1,1,3,3,3-d6)-3-нитрофенилметилкарбонат (15), высушивали под вакуумом при 40-50°C с получением грязно-белого твердого вещества со степенью чистоты, составляющей 99,9%, и включением D, составляющим 99%.

Процедура синтеза 5-амино-4-(трет-бутил)-2-(2-(метил-d3)пропан-2-ил-1,1,3,3,3-d6)фенилметилкарбоната (7)

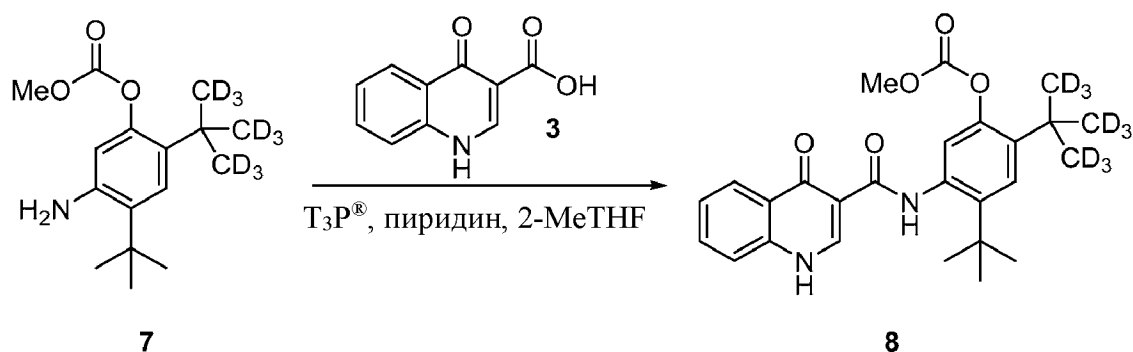


[00115] В реактор загружали 5 вес. % (влажность 50-65 вес. %, JM тип 37) 5% Pd/C. Загружали (4,0 об.) метанол. Закрывали систему. Продували с помощью N₂ (g) при 2,0 бар. Активировали с помощью H₂ (r) при 2,0 бар. Загружали сосуд до 2,0 бар с помощью H₂ (g) при 25°C +/- 5°C. Перемешивали в течение не менее 2 часов, поддерживая температуру при 25°C +/- 5°C. Отводили и продували с помощью N₂ (r) при 2,0 бар. В реактор загружали соединение 15 (1,0 экв.) вместе с Na₂HPO₄ (2,3 экв.). Загружали (11,0 об.) метанол. Закрывали систему. Продували с помощью N₂ (g) при 2,0 бар. Активировали с помощью H₂ (r) при 2,0 бар. Загружали сосуд до 2,0 бар с помощью H₂ (g) при 25°C +/- 5°C. Перемешивали в течение приблизительно 24 часов, поддерживая температуру реакции при 25°C +/- 5°C. После полного превращения разводили реакционную смесь путем добавления 7,7 об. MeOH. Нагревали реакционную смесь до 35,0°C +/- 5°C. Отфильтровывали катализатор и Na₂HPO₄. Промывали реактор и осадок на фильтре метанолом (4,0 об.) и фильтровали, объединяя с исходным фильтратом. Проверляли содержание Pd и при необходимости проводили обработку смолой (обработка смолой представляет собой загрузку смолы SPM-32 (5 вес. %)). Перемешивали обработанный смолой раствор в течение не менее 3 часов при 35,0°C +/- 5°C. Отфильтровывали смолу.

[00116] Промывали реактор и осадок на фильтре метанолом (2,0 об.) и фильтровали, объединяя с исходным фильтратом). Загружали активный углерод Norit CASP (3 вес. %). Перемешивали в течение не менее 3 часов при 35,0°C +/- 5°C. Отфильтровывали активный углерод. Промывали реактор и осадок на фильтре метанолом (2,0 об.) и фильтровали, объединяя с исходным фильтратом. Перегоняли под вакуумом при не более 50°C до 8,0 об. Загружали воду (2,0 об.), поддерживая температуру 45°C +/- 5°C. Охлаждали полученную взвесь до 0°C +/- 5°C в течение 2 часов. Выдерживали и перемешивали взвесь при 0°C +/-

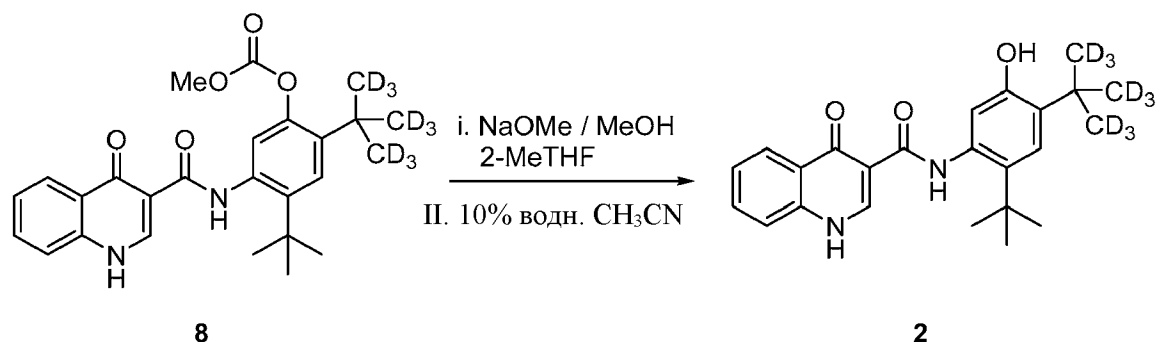
5°C в течение не менее 1 часа. Фильтровали и промывали осадок на фильтре с помощью 2,0 объемов смеси метанол/вода (соотношение 8:2) при 0°C +/- 5°C. Высушивали 5-амино-4-(трет-бутил)-2-(2-(метил-d3)пропан-2-ил-1,1,1,3,3,3-d6)фенилметилкарбонат (7) под вакуумом при температуре не более 40°C с получением выхода в виде белого твердого вещества, чистота >99,5%.

Процедура синтеза 4-(трет-бутил)-2-(2-(метил-d3)пропан-2-ил-1,1,1,3,3,3-d6)-5-(4-оксо-1,4-дигидрохиолин-3-карбоксамидо)фенилметилкарбоната (8)



[00117] Процедура для превращения соединения 7 в соединение 8 может быть осуществлена в соответствии с аналогичной процедурой для соединения 5.

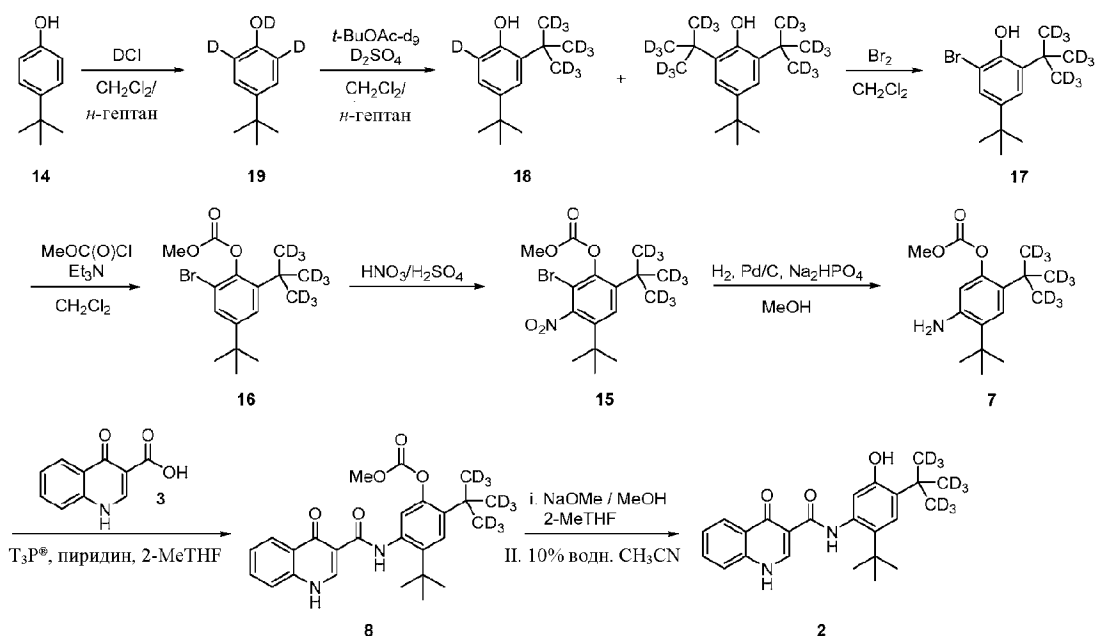
Процедура синтеза N-(2-(трет-бутил)-5-гидрокси-4-(2-(метил-d3)пропан-2-ил-1,1,1,3,3,3-d6)фенил)-4-оксо-1,4-дигидрохиолин-3-карбоксамид (2) (соединение I)



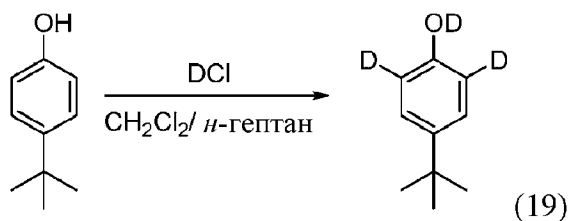
[00118] Процедура для превращения соединения 8 в соединение 2 может быть осуществлена в соответствии с аналогичной процедурой синтеза соединения 1.

Пример 2. Синтез 5-амино-4-(трет-бутил)-2-(2-(метил-d3)пропан-2-ил-1,1,1,3,3,3-d6)фенилметилкарбоната (7)

[00119] Альтернативная общая схема синтеза соединения 7 показана ниже с последующей процедурой синтеза каждого синтетического промежуточного соединения.

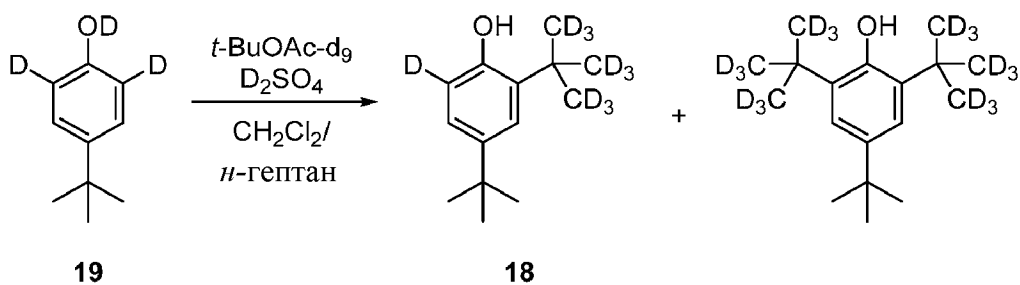


Процедура синтеза 4-(трет-бутил)фен-2,6-d₂-ол-d (19)



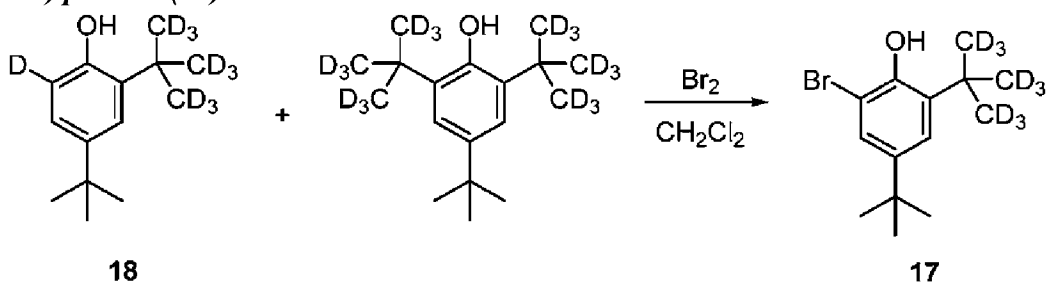
[00120] В чистый и сухой реактор объемом 500 мл загружали 4-*tert*-бутилфенол (14) (24,6 г, 0,162 ммоль, 1,00 экв.), CH₂Cl₂ (64 мл, 2,6 об.) и гептан (64 мл, 2,6 об.), и данную смесь нагревали до 25°C, и перемешивали до растворения всех твердых веществ. В данный раствор загружали хлорид дейтерия (35% вес/вес в оксиде дейтерия, 25 мл, 1,0 об.) и данную смесь перемешивали в течение по меньшей мере 3,5 часа. Взбалтывание останавливали, и обеспечивали разделение фаз, и затем водный слой (нижний) сливали из реактора. В реактор загружали хлорид дейтерия (35% вес/вес в оксиде дейтерия, 25 мл, 1,0 об.) и данную смесь перемешивали в течение по меньшей мере 3,5 часа. Взбалтывание останавливали, и обеспечивали разделение фаз, и затем водный слой (нижний) сливали из реактора. В реактор загружали хлорид дейтерия (35% вес/вес в оксиде дейтерия, 25 мл, 1,0 об.) и данную смесь перемешивали в течение по меньшей мере 3,5 часа. Взбалтывание останавливали, и обеспечивали разделение фаз, и затем водный слой (нижний) сливали из реактора. Полученный раствор отбирали и подтверждали, что он представляет собой продукт, представляющий собой 4-(трет-бутил)фен-2,6-d₂-ол-d (19), с требуемым включением дейтерия, составляющим по меньшей мере 99%, по отношению к исходному материалу 4-*tert*-бутилфенолу. Раствор в реакторе переносили на следующую стадию, описанную ниже.

Процедура синтеза 4-(трет-бутил)-2-(2-(метил-d₃)пропан-2-ил-1, 1,1,3,3,3-d₆)фен-6-d-ола (18)



[00121] В раствор метиленхлорида, содержащий реакционную смесь 4-(трет-бутил)фен-2,6-d₂-ол-d (19), загружали CH₂Cl₂ (125 мл, 5 об.). Примерно 125 мл реакционного раствора перегоняли из реактора с применением насадки для перегонки и нагревания реактора до 60°C. В реактор загружали CH₂Cl₂ (125 мл, 5 об.). Примерно 100 мл реакционного раствора затем отгоняли из реактора, и затем раствор отбирали для подтверждения, что содержание воды (KF) составляло менее 300 ppm, и определяли содержание CH₂Cl₂ и гептана. После измерения объема партии загружали CH₂Cl₂ (8 мл, 0,24 об.) для регулирования общего содержания CH₂Cl₂ до 3 об. и загружали гептан (68 мл, 2,8 об.) для регулирования содержания гептана до 4,5 об. В раствор загружали /с_{vv}-бутилацетат-d₉ (30,2 г, 1,46 экв.) и полученный раствор охлаждали до 0°C. В раствор загружали серную кислоту -J2 (8,12 г, 0,49 экв.) в течение по меньшей мере 15 мин. и раствор перемешивали в течение 2 часов, поддерживая температуру при 0-5°C. После данного времени устанавливали температуру на увеличение до 20°C в течение двух часов и раствор дополнительно перемешивали в течение 14 часов. Раствор отбирали для подтверждения того, что 4-/с₇₇-бутилфенол (14) или 4-(трет-бутил)фен-2,6-d₂-ол-d (19) присутствовали в количестве, составляющем менее 3%. В реактор загружали CH₂Cl₂ (58 мл, 2,4 об.) и гептан (90 мл, 3,7 об.) и раствор охлаждали до 0-5°C перед загрузкой воды (125 мл, 5 об.). Смесь взбалтывали в течение 15 мин., затем взбалтывание останавливали и обеспечивали разделение фаз. После сливания водной фазы (нижней) из реактора загружали 0,5 н. водный раствор NaOH (125 мл, 5 об.) и температуру регулировали до 20°C. Смесь взбалтывали в течение 20 мин., затем взбалтывание останавливали и обеспечивали разделение фаз. Органическую фазу (верхнюю) отбирали для подтверждения того, что 4-трет-бутилфенол (14) или 4-(трет-бутил)фен-2,6-d₂-ол-d (18) присутствовали в количестве, составляющем менее 0,5%. Водную фазу (нижнюю) сливали из реактора. Раствор в реакторе переносили на следующую стадию, описанную ниже.

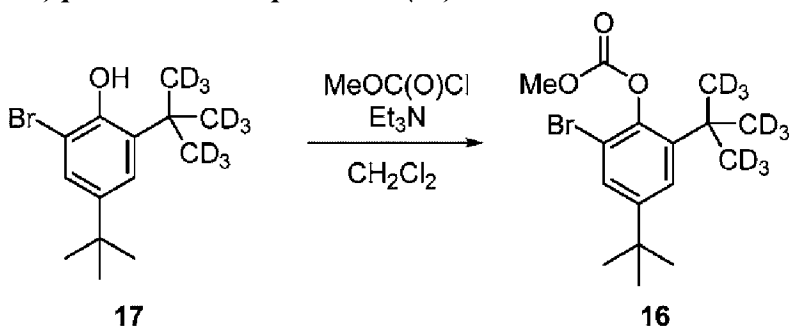
Процедура синтеза 2-бром-4-(трет-бутил)-6-(2-(метил-d₃)пропан-2-ил-1,1,3,3,3-d₆)фенола (17)



[00122] После взбалтывания температуру раствора реакции алкилирования доводили до 0-5°C, загружали бром (38,4 г, 1,45 экв.) в течение по меньшей мере 1 часа, поддерживая температуру ниже 5°C, с получением 4-(трет-бутил)-2-(2-(метил-d3)пропан-2-ил-1,1,1,3,3,3-d6)фен-6-d-ол-d (18). Раствор отбирали для подтверждения того, что 4-(трет-бутил)-2-(2-(метил-d3)пропан-2-ил-1,1,1,3,3,3-d6)фен-6-d-ол присутствовал в количестве, составляющем менее 1%. В раствор загружали метабисульфит натрия (20% вес/вес водный раствор, 147 г, 0,95 экв.) в течение по меньшей мере 1 часа, поддерживая температуру ниже 10°C. После регулирования температуры до 20°C смесь взбалтывали дополнительно в течение 1 часа. Взбалтывание останавливали и обеспечивали разделение фаз. Водную фазу (нижнюю) сливали из реактора и в реактор загружали воду (125 мл, 5 об.). Смесь взбалтывали в течение 15 мин., затем взбалтывание останавливали и обеспечивали разделение фаз. Водную фазу (нижнюю) сливали из реактора. Раствор 17 в реакторе переносили на следующую стадию, описанную ниже.

[00123] Неожиданно данная реакция бромирования в значительной степени улучшала селективность реакции нитрования. Другим неожиданным преимуществом данного способа являлось то, что бромирование превращало смесь соединения 18 и 4-(трет-бутил)-2,6-бис(2-(метил-d3)пропан-2-ил-1,1,1,3,3,3-d6)фенола в один и тот же требуемый продукт (17). Это в значительной степени улучшало общий выход.

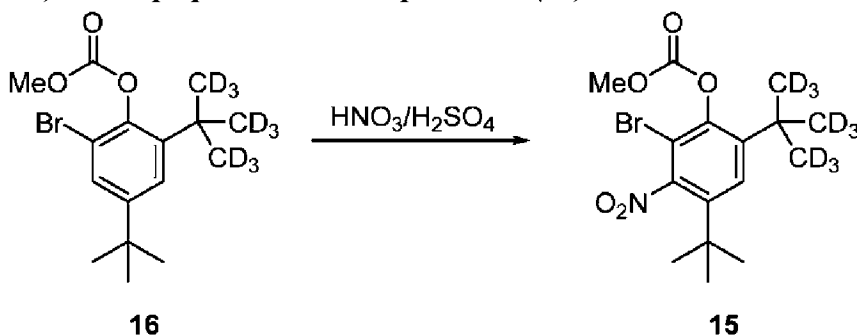
Процедура синтеза 2-бром-4-(трет-бутил)-6-(2-(метил-d3)пропан-2-ил-1,1,1,3,3,3-d6)фенилметилкарбоната (16)



[00124] В раствор реакции бромирования загружали CH₂Cl₂ (125 мл, 5 об.) с получением 2-бром-4-(трет-бутил)-6-(2-(метил-d3)пропан-2-ил-1,1,1,3,3,3-d6)фенола (17). Примерно 125 мл реакционного раствора перегоняли из реактора с применением насадки для перегонки и нагревания реактора до 60°C. В реактор загружали CH₂Cl₂ (125 мл, 5 об.). Примерно 125 мл реакционного раствора перегоняли из реактора. В реактор загружали CH₂Cl₂ (125 мл, 5 об.). Примерно 125 мл реакционного раствора затем отгоняли из реактора, и затем раствор отбирали для подтверждения, что содержание воды (KF) составляло менее 300 ppm, и определяли содержание CH₂Cl₂ и гептана. После измерения объема партии загружали CFLCh для регулирования общего содержания CH₂Cl₂ до 5,3 об. и загружали гептан для регулирования содержания гептана до 8 об. В раствор загружали триэтиламин (31,7 г, 1,91 экв.) и раствор охлаждали до 0-5°C. В раствор загружали метилхлорформиат (24,1 г, 1,56 экв.) в течение по меньшей мере 1 часа, поддерживая температуру ниже 10°C. Раствор взбалтывали в течение 1 часа и отбирали образец раствора для подтверждения того,

что 2-бром-4-(трет-бутил)-6-(2-(метил-d3)пропан-2-ил-1, 1,1,3,3,3-d6)фенол (17) присутствовал в количестве, составляющем менее 1%. В раствор загружали 1 н. водный раствор хлористоводородной кислоты (125 мл, 0,76 экв.) в течение по меньшей мере 30 мин., поддерживая температуру ниже 10°C. Температуру затем регулировали до 20°C, и взбалтывание останавливали, и обеспечивали разделение фаз. После сливания водной фазы (нижняя) из реактора в реактор загружали воду (125 мл, 5 об.). Смесь взбалтывали в течение 15 мин., затем взбалтывание останавливали и обеспечивали разделение фаз. После сливания водной фазы (нижняя) из реактора в реактор загружали воду (125 мл, 5 об.). Смесь взбалтывали в течение 15 мин., затем взбалтывание останавливали и обеспечивали разделение фаз. Водную фазу (нижнюю) сливали из реактора. Раствор (16) в реакторе переносили на следующую стадию, описанную ниже.

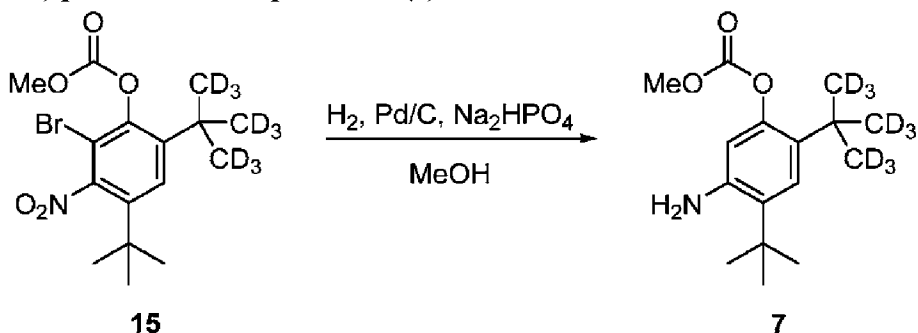
Процедура синтеза 2-бром-4-(трет-бутил)-6-(2-(метил-d3)пропан-2-ил-1, 1,1,3,3,3-d6)-3-нитрофенилметилкарбоната (15)



[00125] В раствор реакции для введения защитной группы загружали CH_2Cl_2 (125 мл, 5 об.) с получением 2-бром-4-(трет-бутил)-6-(2-(метил-d3)пропан-2-ил-1, 1,1,3,3,3-d6)фенилметилкарбоната (16). Примерно 125 мл реакционного раствора перегоняли из реактора с применением насадки для перегонки и нагревания реактора до 60°C. В реактор загружали хлорид CH_2Cl_2 (125 мл, 5 об.). Примерно 125 мл реакционного раствора перегоняли из реактора. В реактор загружали CH_2Cl_2 (125 мл, 5 об.). В реактор загружали CH_2Cl_2 (125 мл, 5 об.). Примерно 125 мл реакционного раствора перегоняли из реактора. Примерно 125 мл реакционного раствора затем отгоняли из реактора, и затем раствор отбирали для подтверждения, что содержание воды (KF) составляло менее 300 ppm, и определяли содержание CH_2Cl_2 и гептана. После измерения объема партии загружали CH_2Cl_2 для регулирования общего содержания CH_2Cl_2 до 6 об. и загружали гептан для регулирования содержания гептана до 9 об. После охлаждения раствора до 0-5°C загружали серную кислоту (172 г, 10,3 экв.) в течение по меньшей мере 30 мин., поддерживая температуру ниже 5°C. В смесь загружали азотную кислоту (70% вес/вес, 19,1 г, 1,31 экв.) в течение по меньшей мере 30 мин., поддерживая температуру ниже 10°C. После взбалтывания смеси в течение 1 часа отбирали образец и анализировали для подтверждения того, что 2-бром-4-(трет-бутил)-6-(2-(метил-d3)пропан-2-ил-1,1,1,3,3,3-d6)фенилметилкарбонат (16) присутствовал в количестве, составляющем менее 1%. В смесь загружали воду (100 мл, 4 об.) в течение по меньшей мере 1 часа, поддерживая температуру

ниже 10°C. Взбалтывание останавливали, и обеспечивали разделение фаз, и водную фазу (нижний) сливали из реактора. После продолжения взбалтывания загружали бикарбонат натрия (8% вес/вес водный раствор, 100 мл, 4 об., 0,62 экв.) в течение по меньшей мере 10 мин., поддерживая температуру ниже 10°C. Температуру регулировали до 20°C, взбалтывание останавливали и обеспечивали разделение фаз. После сливания водной фазы (нижней) из реактора в реактор загружали воду (100 мл, 4 об.) и смесь взбалтывали в течение 15 мин. Взбалтывание останавливали, обеспечивали разделение фаз и водную фазу (нижнюю) сливали из реактора. В смесь загружали воду (100 мл, 4 об.) и данную смесь взбалтывали в течение 15 мин. Взбалтывание останавливали, обеспечивали разделение фаз и водную фазу (нижнюю) сливали из реактора. После маркировки уровня растворителя на реакторе присоединяли насадку для перегонки и температуру устанавливали на 80°C. В реактор загружали метанол (570 мл, 23 об.), одновременно проводя перегонку, соотнося скорость добавления со скоростью перегонки, поддерживая уровень растворителя у отметки. Перегонку продолжали до достижения объема партии примерно 264 мл (11 об.) и удаляли примерно 1,10 кг дистиллята. Смесь отбирали и анализировали для подтверждения того, что гептан присутствовал в количестве, составляющем менее 1% об./об. Температуру регулировали до 0°C в течение 4 часов. Исходный раствор отбирали, и анализировали для определения концентрации 2-бром-4-(трет-бутил)-6-(2-(метил-d3)пропан-2-ил-1, 1,1,3,3,3-d6)-3-нитрофенилметилкарбоната (15), и смесь фильтровали. В реактор загружали метанол (51,1 мл, 2 об.) и его взбалтывали пока температура не достигала 0-5°C. Данный раствор применяли для промывания осадка на фильтре и осадок на фильтре затем высушивали с отсасыванием в течение по меньшей мере 1 часа. Твердое вещество затем подвергали вакуумному высушиванию с получением 2-бром-4-(трет-бутил)-6-(2-(метил-d3)пропан-2-ил-1,1,1,3,3,3-d6)-3-нитрофенилметилкарбоната (15) в виде 41,5 г грязно-белого твердого вещества (чистота 98,4% вес/вес, выход 63% после коррекции чистоты).

Процедура синтеза 5-амино-4-(трет-бутил)-2-(2-(метил-d3)пропан-2-ил-1, 1,1,3,3,3-d6)фенилметилкарбоната (7)

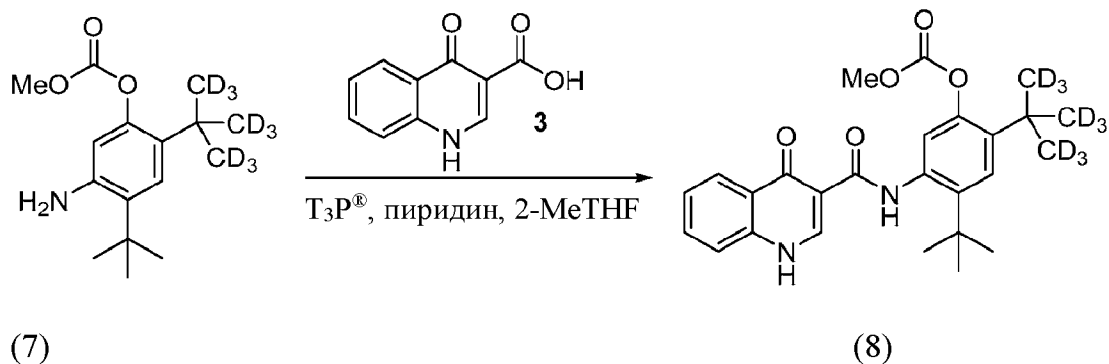


[00126] В реактор загружали 5 вес. % (влажность 50-65 вес. %, JM тип 37) 5% Pd/C. Загружали (4,0 об.) метанол. Закрывали систему. Продували с помощью N₂ (g) при 2,0 бар. Активировали с помощью H₂ (r) при 2,0 бар. Загружали сосуд до 2,0 бар с помощью H₂ (g) при 25°C +/- 5°C. Перемешивали в течение не менее 2 часов, поддерживая температуру при 25°C +/- 5°C. Отводили и продували с помощью N₂ (r) при 2,0 бар. В реактор загружали соединение 15 (1,0 экв.) вместе с Na₂HPO₄ (2,3 экв.). Загружали (11,0 об.) метанол.

Закрывали систему. Продували с помощью N_2 (g) при 2,0 бар. Активировали с помощью H_2 (r) при 2,0 бар. Загружали сосуд до 2,0 бар с помощью H_2 (g) при $25^\circ C \pm 5^\circ C$. Перемешивали в течение приблизительно 24 часов, поддерживая температуру реакции при $25^\circ C \pm 5^\circ C$. После полного превращения разводили реакционную смесь путем добавления 7,7 об. MeOH. Нагревали реакционную смесь до $35,0^\circ C \pm 5^\circ C$. Отфильтровывали катализатор и Na_2HPO_4 . Промывали реактор и осадок на фильтре метанолом (4,0 об.) и фильтровали, объединяя с исходным фильтратом. Проверяли содержание Pd и при необходимости проводили обработку смолой (обработка смолой представляет собой загрузку смолы SPM-32 (5 вес. %)). Перемешивали обработанный смолой раствор в течение не менее 3 часов при $35,0^\circ C \pm 5^\circ C$. Отфильтровывали смолу.

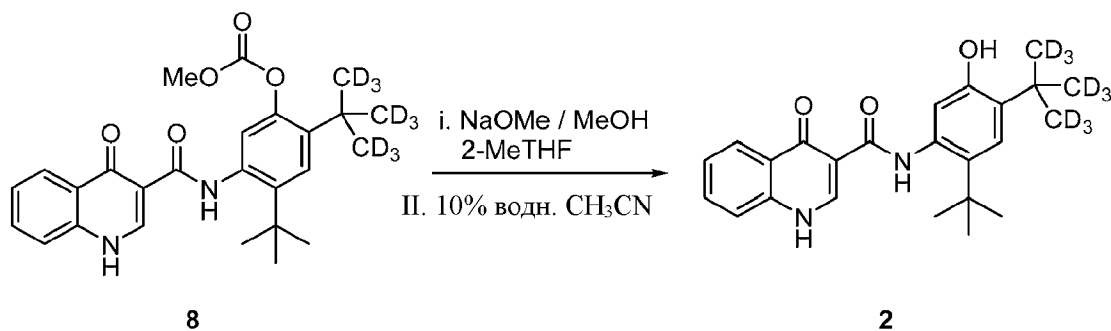
[00127] Промывали реактор и осадок на фильтре метанолом (2,0 об.) и фильтровали, объединяя с исходным фильтратом). Загружали активный углерод Norit CASP (3 вес. %). Перемешивали в течение не менее 3 часов при $35,0^\circ C \pm 5^\circ C$. Отфильтровывали активный углерод. Промывали реактор и осадок на фильтре метанолом (2,0 об.) и фильтровали, объединяя с исходным фильтратом. Перегоняли под вакуумом при не более $50^\circ C$ до 8,0 об. Загружали воду (2,0 об.), поддерживая температуру $45^\circ C \pm 5^\circ C$. Охлаждали полученную взвесь до $0^\circ C \pm 5^\circ C$ в течение 2 часов. Выдерживали и перемешивали взвесь при $0^\circ C \pm 5^\circ C$ в течение не менее 1 часа. Фильтровали и промывали осадок на фильтре с помощью 2,0 объемов смеси метанол/вода (соотношение 8:2) при $0^\circ C \pm 5^\circ C$. Высушивали 5-амино-4-(трет-бутил)-2-(2-(метил-d3)пропан-2-ил-1,1,3,3,3-d6)фенилметилкарбонат (7) под вакуумом при температуре не более $40^\circ C$ с получением выхода в виде белого твердого вещества, чистота $>99,5\%$.

Процедура синтеза 4-(трет-бутил)-2-(2-(метил-d3)пропан-2-ил-1,1,3,3,3-d6)-5-(4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксамида)фенилметилкарбоната (8)



[00128] Процедура для превращения соединения 7 в соединение 8 может быть осуществлена в соответствии с аналогичной процедурой для соединения 5.

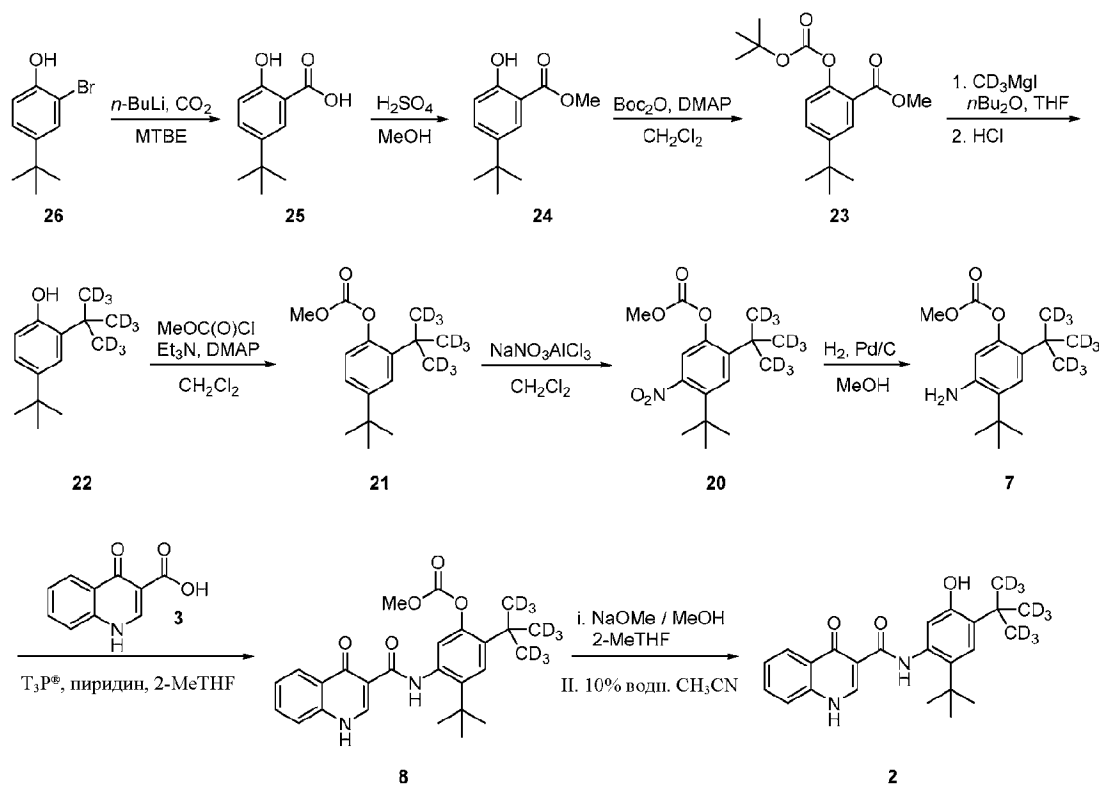
Процедура синтеза N-(2-(трет-бутил)-5-гидрокси-4-(2-(метил-d3)пропан-2-ил-1,1,3,3,3-d6)фенил)-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксамида (2) (соединение I)



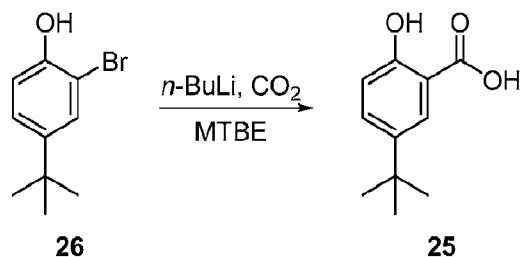
[00129] Процедура для превращения соединения 8 в соединение 2 может быть осуществлена в соответствии с аналогичной процедурой синтеза соединения 1.

Пример 3. Синтез 5-амино-4-(трет-бутил)-2-(2-(метил-d3)пропан-2-ил-1,1,3,3,3-d6)фенилметилкарбоната (7)

[00130] Альтернативная схема синтеза соединения 7 показана ниже с последующей процедурой синтеза каждого синтетического промежуточного соединения.



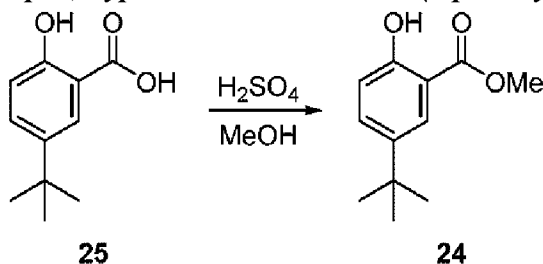
Процедура синтеза 5-(трет-бутил)-2-гидроксibenзойной кислоты (15)



[00131] Добавляли nBuLi 1,6 М в гексанах (3,49 г) в круглодонную колбу,

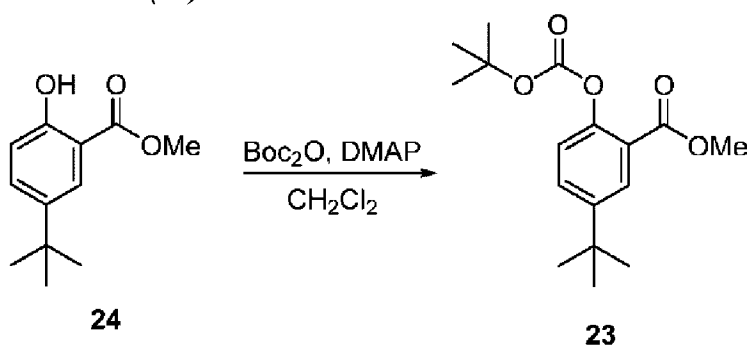
оснащенную магнитной мешалкой, термопарой и барботером N₂. Круглодонную колбу охлаждали до -20°C и начинали перемешивание. Получали раствор 2-бром-4-трет-бутилфенола (26) (5,00 г) в МТВЕ (12,5 мл), охлаждали до -20°C и загружали в круглодонную колбу по каплям, поддерживая температуру при -20°C +/- 5°C. Реакционную смесь перемешивали при -20°C +/- 5°C в течение 15 мин., затем обеспечивали нагревание до 23°C. Завершенность литиирования измеряли посредством ¹H ЯМР (200 пл реакционной смеси разбавляли до 0,75 мл d₄-MeOH) через 15 мин. при комнатной температуре. Реакцию считали завершенной, когда наблюдали менее 1% 2-бром-4-трет-бутилфенола. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, добавляли сухой лед (твердый CO₂) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин. Добавляли воду (50,0 мл) для гашения реакции. Смесь переносили в делительную воронку, фазы разделяли и органическую фазу отбрасывали. Водную фазу подкисляли до pH ~2 с помощью 1 М HCl (15,0 мл), затем экстрагировали с помощью МТВЕ (25,0 мл) три раза. Объединенные органические экстракты концентрировали при пониженном давлении с получением 5-(трет-бутил)-2-гидроксibenзойной кислоты (25) в виде желтого твердого вещества (2,25 г, выход 53,15%); ³/₄ NMR (400 MHz, d₄-MeOH): 7.86 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.54 (1H, dd, J=8.7, 2.6 Hz), 6.85 (1H, d, J=2.7 Hz), 1.30 (9H, s).

Процедура синтеза метил-5-(трет-бутил)-2-гидроксibenзоата (24)



[00132] Данная реакция может быть осуществлена в соответствии с процедурой, раскрытой в *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2005, vol. 15(21), стр. 4752-4756.

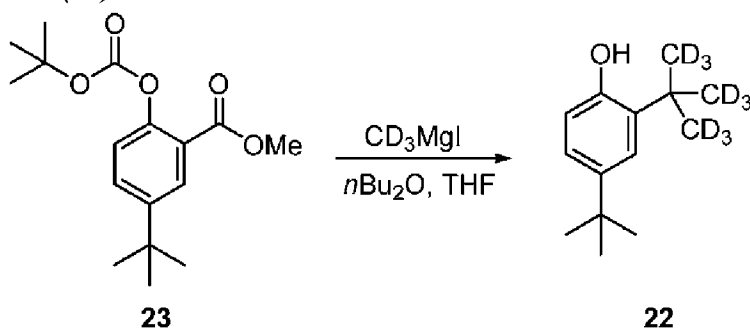
Процедура синтеза метил-2-((трет-бутоксикарбонил)окси)-5-(трет-бутил)бензоата (23)



[00133] Ди-*t*-бутилкарбонат (230,55 г) и CH₂Cl₂ (400 мл) загружали в реактор объемом 1 л и смесь перемешивали до полного растворения твердых веществ. Диметиламинопиридин (0,587 г) загружали в перемешиваемый раствор наряду с метил-5-(*t*-бутил)-2-гидроксibenзоатом (24) (200 г). Реакционную смесь перемешивали при 15-30°C и завершенность измеряли посредством HPLC (способ) с аликвотами образцов через

60 мин. Реакцию считали завершённой, когда площадь пика 5-трет-бутил-2-гидроксibenзоата (24) составляла менее 1%. Полунасыщенный раствор хлорида аммония получали в отдельной колбе путем разбавления насыщенного водного раствора хлорида аммония (200 мл) водой (200 мл). Реакционную смесь дважды промывали полунасыщенным водным раствором хлорида аммония (200 мл каждой промывки). Во время каждой промывки смесь перемешивали в течение 15 минут и выдерживали в течение 15 минут. Органический раствор последовательно промывали дважды водой (100 мл каждая промывка). Во время каждой промывки смесь перемешивали в течение 15 минут и выдерживали в течение 15 минут. Органический раствор переносили в круглодонную колбу объемом 1 л и концентрировали при температуре ниже 35°C и под вакуумом с получением белого твердого вещества (275,51 г и чистота 99,46%, как измерено посредством анализа HPLC (способ), метил-2-((*tert*-бутоксикарбонил)окси)-5-(*tert*-бутил)бензоат (23), выход 93,0%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.01 (m, 1H); 7.57 (m, 1H); 7.11 (m, 1H); 3.89 (s, 3H); 1.58 (s, 9H); 1.33 (s, 9H).

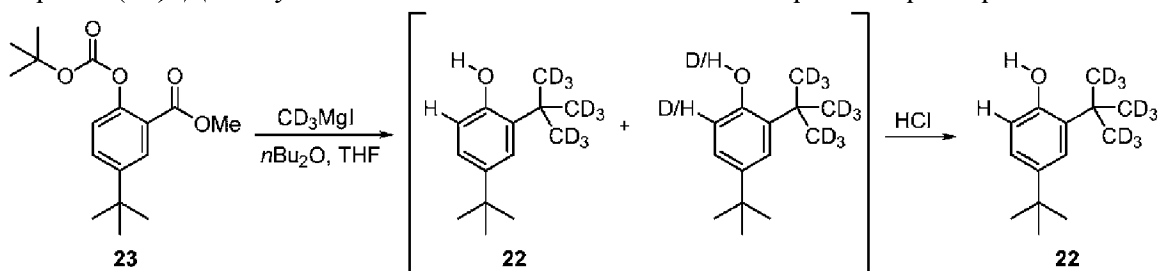
Процедура синтеза 4-(трет-бутил)-2-(2-(метил-*d*3)пропан-2-ил-1, 1,1,3,3,3-*d*6)фенола (22)



[00134] THF (176 мл) загружали в реактор с рубашкой объемом 500 мл и охлаждали до 5°C. В перемешиваемый растворитель и при 0-35°C медленно загружали раствор йодида (метил-*d*3)магния (60,5 г) в дибутиловом эфире (145 мл). Полученную взвесь доводили и поддерживали при температуре 20-30°C, при этом загружали раствор 2-((трет-бутоксикарбонил)окси)-5-(*tert*-бутил)бензоата (23) (22 г) в THF (44 мл) в течение 4-6 часов. Реакционную смесь перемешивали при 20-30°C и завершенность измеряли посредством HPLC с аликвотами образцов через 60 мин. Реакцию считали завершённой, когда площадь пика 2-((*tert*-бутоксикарбонил)окси)-5-(*tert*-бутил)бензоата (23) составляла менее 1%. Во второй реактор загружали 6 н. водный раствор хлористоводородной кислоты (110 мл) и перемешиваемый раствор охлаждали до 0-10°C. Реакционную взвесь медленно переносили в раствор кислоты при 0-35°C. Фазы перемешивали в течение 15 мин. и перед разделением выдерживали в течение 15 мин. Водную фазу экстрагировали дибутиловым эфиром (132 мл). Во время экстракции фазы перемешивали в течение 15 мин. и перед разделением выдерживали в течение 15 мин. Объединенные органические фазы промывали последовательно водой (2×77 мл), 5% водным раствором тиосульфата натрия (77 мл) и водой (77 мл). Во время каждой промывки смесь перемешивали 15 минут и выдерживали 15 минут. Органический раствор переносили в круглодонную колбу и концентрировали при

температуре ниже 80°C и под вакуумом с получением 4-(*tert*-бутил)-2-(2-(метил-*d*3)пропан-2-ил-1,1,1,3,3,3-*d*6)фенола (22) в виде неочищенного масла (5,94 г и чистота 83,8%, как измерено посредством анализа HPLC, при этом изотопная чистота составила 99,3% D9 на основе анализа LC/MS, выход 84,9% метил-4-(*tert*-бутил)-2-(2-(метил-*i*^{3/4})пропан-2-ил-1,1,1,3,3,3-[^]фенола (23)). ^{3/4} NMR (400 MHz, CD₃OD): 7.22 (m, 1H); 7.00 (m, 1H); 6.65 (m, 1H); 1.26 (s, 9H).

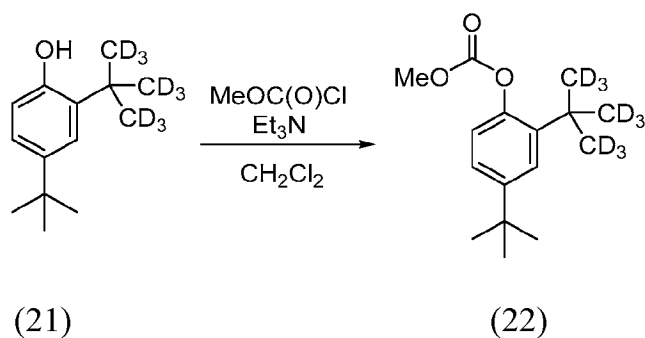
[00135] Реакция Гриньяра (23) приводила в некоторой степени к включению дейтерия в (22). Для осуществления обмена H/D смесь подвергали серии промываний HCl:



Процедура обмена H/D

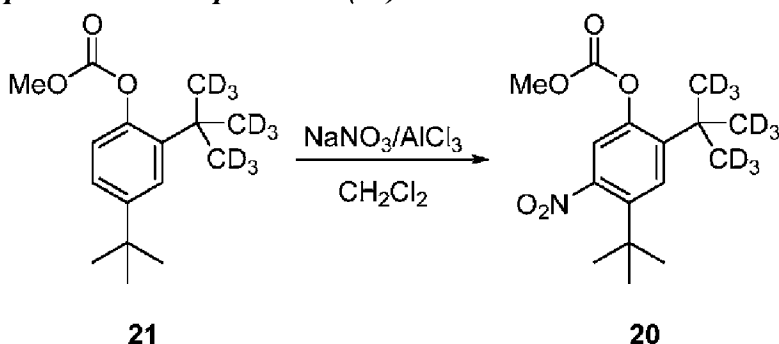
[00136] Загружают дейтерированные аналоги соединения 22 (1,00 экв.) в реактор. Загружают DCM (5 об.). Устанавливают температуру рубашки на 20°C. Взбалтывают для растворения твердых веществ. Загружают 35% хлористоводородную кислоту (5 об.). Взбалтывают для смешивания слоев в течение не менее 6 часов. Останавливают взбалтывание и обеспечивают оседание слоев в течение по меньшей мере 30 мин. Сливают нижний слой (органический) из реактора. Сливают водный слой из реактора. Загружают органическую часть обратно в реактор. Дважды повторяют последовательность промывания с помощью HCl. Загружают предварительно смешанные воду (2,5 об.) и насыщ. водн. раствор NaCl (2,5 об.). Взбалтывают для смешивания слоев в течение 30 мин. Останавливают взбалтывание и обеспечивают оседание слоев в течение по меньшей мере 30 мин. Сливают нижний слой (органический) из реактора. Сливают водный слой из реактора. Загружают органическую часть обратно в реактор. Загружают воду (5 об.). Взбалтывают для смешивания слоев в течение 30 мин. Останавливают взбалтывание и обеспечивают оседание слоев в течение по меньшей мере 30 мин. Сливают нижний слой (органический) из реактора. Сливают водный слой из реактора. Загружают органическую часть обратно в реактор. Перегоняют растворитель при пониженном давлении до минимального объема (применяли баню с ротационным испарителем при 35°C). Загружают DCM (5 об.). Перегоняют растворитель при пониженном давлении до минимального объема (применяли баню с ротационным испарителем при 35°C). Загружают DCM (5 об.). Отбирают образец раствора и измеряют содержание воды посредством KF. Повторяют пока содержание воды не составляет менее 300 ppm. Примечание: Данный раствор применяли непосредственно в следующей реакции, следовательно, конечное количество DCM должно быть таким, какое необходимо для реакции алкоксиформилирования соединения 22.

Процедура синтеза 4-(*tert*-бутил)-2-(2-(метил-*d*3)пропан-2-ил-1,1,1,3,3,3-*d*6)фенилметилкарбоната (21)



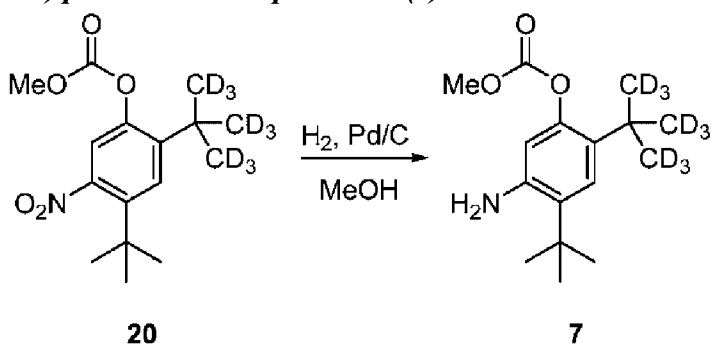
[00137] Процедура для превращения соединения 22 в соединение 21 может быть осуществлена в соответствии с аналогичной процедурой для соединения 12.

Процедура синтеза 4-(трет-бутил)-2-(2-(метил-d3)пропан-2-ил-1,1,3,3,3-d6)-5-нитрофенилметилкарбоната (20)



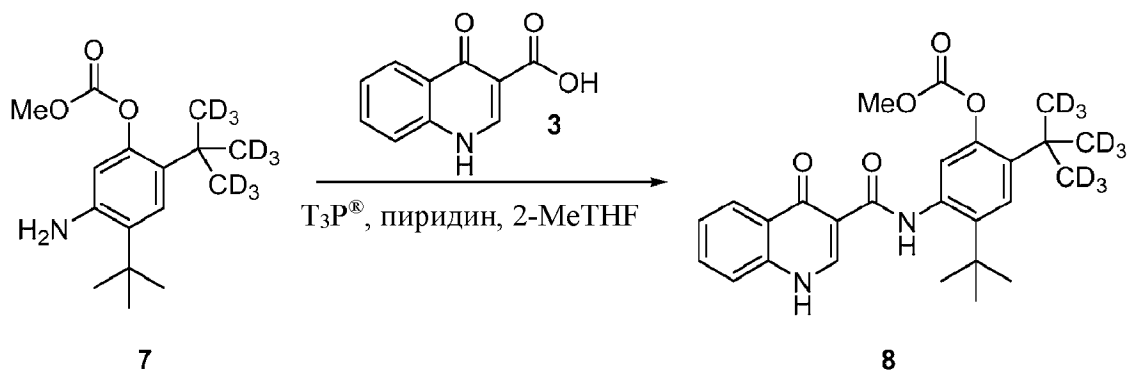
[00138] Процедура для превращения соединения 21 в соединение 20 может быть осуществлена в соответствии с аналогичной процедурой для соединения 11 А.

Процедура синтеза 5-амино-4-(трет-бутил)-2-(2-(метил-d3)пропан-2-ил-1,1,3,3,3-d6)фенилметилкарбоната (7)



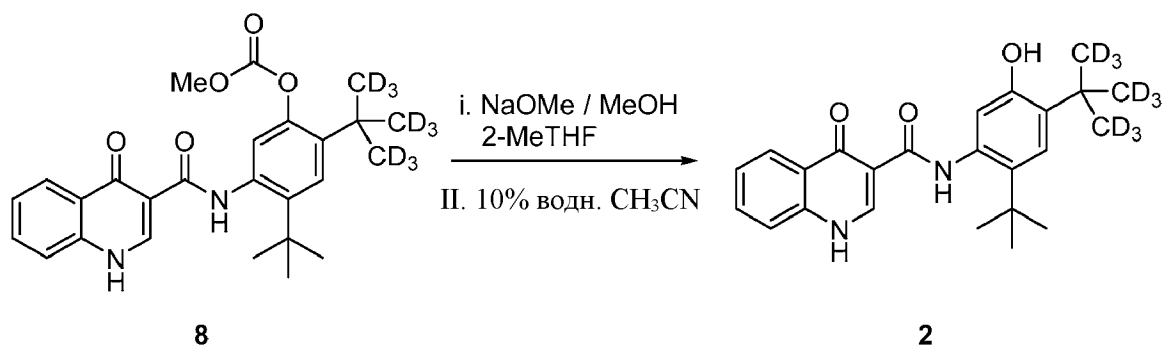
[00139] Процедура для превращения соединения 20 в соединение 7 может быть осуществлена в соответствии с аналогичной процедурой для соединения 4.

Процедура синтеза 4-(трет-бутил)-2-(2-(метил-d3)пропан-2-ил-1,1,3,3,3-d6)-5-(4-оксо-1,4-дигидрохиолин-3-карбоксамидо)фенилметилкарбоната (8)



[00140] Процедура для превращения соединения 7 в соединение 8 может быть осуществлена в соответствии с аналогичной процедурой для соединения 5.

Процедура синтеза *N*-(2-(*tert*-бутил)-5-гидрокси-4-(2-(метил-*d*3)пропан-2-ил)-1,1,3,3,3-*d*6)фенил)-4-оксо-1,4-дигидрохиолин-3-карбоксамида (2) (соединение I)



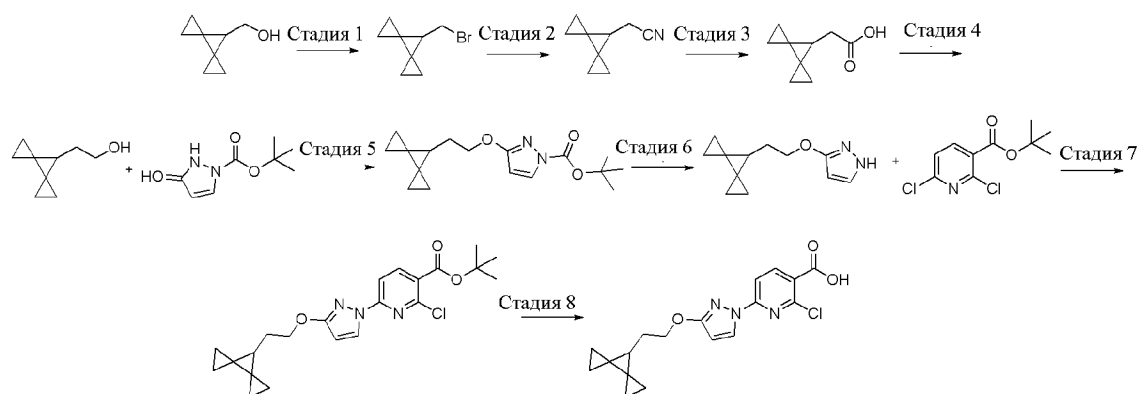
[00141] Процедура для превращения (8) в (2) может быть осуществлена в соответствии с аналогичной процедурой синтеза соединения I.

Пример 4. Синтез (14*S*)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этоксипиридин-3-ил)-1,2,12-диметил-2λ6-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение II)

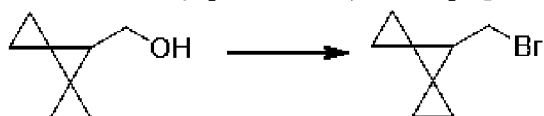
[00142] Реагенты и исходные материалы получали из коммерческих источников, если не указано иное, и использовали без очистки.

[00143] ЯМР-спектры протонов и углерода получали либо на FTNMR-спектрометре Bruker Biospin DRX 400 МГц, работающем при резонансной частоте ¹H и ¹³C 400 и 100 МГц соответственно, или на ЯМР-спектрометре 300 МГц. Одномерные протонные и углеродные спектры получали с использованием широкополосного зонда для наблюдения (BBFO) с вращением образца при 20 Гц с цифровым разрешением 0,1834 и 0,9083 Гц/точку соответственно. Все протонные и углеродные спектры получали с контролем температуры при 30°C с использованием стандартных, ранее опубликованных последовательностей импульсов и общепринятых параметров обработки.

Часть А. Синтез 2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-этоксипиридин-3-ил)пиридин-3-карбоновой кислоты



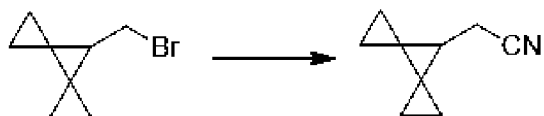
Стадия 1. 7-(Бромметил)диспиро[2.0.2.1]гептан



[00144] Трехгорлую круглодонную колбу объемом 1000 мл снабжали механической мешалкой, охлаждающей баней, капельной воронкой, датчиком температуры J-Kem и впускным/выпускным отверстием для азота. В сосуд в атмосфере азота загружали трифенилфосфин (102,7 мл, 443,2 ммоль) и дихлорметан (1 л), что обеспечивало получение прозрачного бесцветного раствора. Начинали перемешивание и в охлаждающую баню загружали ацетон. Сухой лед добавляли порциями в охлаждающую баню до достижения температуры емкости, составляющей -15°C . В капельную воронку загружали раствор брома (22,82 мл, 443,0 ммоль) в дихлорметане (220 мл, 10 мл/г), который затем добавляли по каплям в течение 1 ч. Во время добавления в охлаждающую баню порциями добавляли сухой лед с поддержанием температуры емкости при -15°C . После завершения добавления брома бледно-желтую суспензию продолжали перемешивать при -15°C в течение 15 мин., после чего суспензию охлаждали до -30°C . В капельную воронку загружали раствор диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илметанола (50 г, 402,6 ммоль), пиридина (35,82 мл, 442,9 ммоль) и дихлорметана (250 мл, 5 мл/г). Прозрачный бледно-желтый раствор затем добавляли по каплям в течение 1,5 ч. с поддержанием температуры емкости при -30°C . Обеспечивали постепенное нагревание полученной прозрачной светло-желтой реакционной смеси до температуры емкости, составляющей -5°C , а затем продолжали перемешивать при -5°C в течение 1 ч. Затем реакционную смесь выливали в гексан (2000 мл), что приводило к образованию осадка. Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин., а затем фильтровали через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой со слоем целита 20 мм. Прозрачный фильтрат концентрировали при пониженном давлении (температура водяной бани 20°C) с получением желтого масла с присутствием некоторого количества осадка. Масло разбавляли небольшим количеством гексана, оставляли при комнатной температуре на 15 мин. и затем фильтровали через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой со слоем целита 20 мм. Прозрачный фильтрат концентрировали при пониженном давлении (температура водяной бани 20°C) с получением 7-(бромметил)диспиро[2.0.2.1]гептана (70

г, 93%) в виде прозрачного желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 3.49 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.90 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 1.06-0.84 (m, 4H), 0.71 (ddd, $J=9.1, 5.1, 4.0$ Hz, 2H), 0.54 (dddd, $J=8.6, 4.8, 3.8, 1.0$ Hz, 2H).

Стадия 2. 2-Диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-ацетонитрил



[00145] Трехгорлую круглодонную колбу объемом 1000 мл снабжали механической мешалкой, охлаждающей баней, используемой в качестве вторичной защитной оболочки, датчиком температуры J-Kem и впускным/выпускным отверстием для азота. В сосуд в атмосфере азота загружали 7-(бромметил)диспиро[2.0.2.1]гептан (35 г, 187,1 ммоль) и диметилсульфоксид (245 мл), что обеспечивало получение прозрачного раствора янтарного цвета. Начинали перемешивание и записывали температуру емкости на уровне 19°C. Затем в сосуд одной порцией загружали цианид натрия (11,46 г, 233,8 ммоль), добавляемый в виде твердого вещества, что приводило к образованию темного раствора и постепенному экзотермическому нагреву до 49°C в течение 15 мин. Через несколько мин. температура емкости начинала снижаться, и смесь продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение ночи (приблизительно 15 ч.). Темную реакционную смесь гасили ледяным насыщенным раствором карбоната натрия (500 мл), затем переносили в делительную воронку и разделяли с помощью диэтилового эфира (500 мл). Органический слой удаляли, а оставшийся водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром (2 X 250 мл). Объединенные органические слои промывали водой (500 мл), высушивали над сульфатом натрия (200 г) и затем фильтровали через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой. Прозрачный фильтрат янтарного цвета концентрировали при пониженном давлении (температура водяной бани 20°C) с получением 2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илацетонитрила (21 г, 84%) в виде прозрачного масла темно-янтарного цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 2.42 (d, $J=6.6$ Hz, 2H), 1.69 (t, $J=6.6$ Hz, 1H), 1.02-0.88 (m, 4H), 0.79-0.70 (m, 2H), 0.66-0.55 (m, 2H).

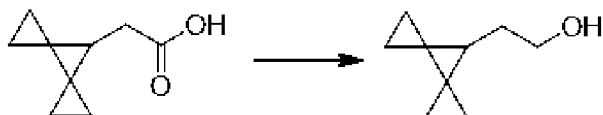
Стадия 3. 2-Диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-уксусная кислота



[00146] К раствору 2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илацетонитрила (2,1 г, 14,19 ммоль) в EtOH (32 мл) добавляли гидроксид натрия (5,12 г, 128,0 ммоль), затем воду (13 мл) и полученный раствор перемешивали и нагревали до 70°C в течение ночи. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали диэтиловым эфиром. Водную фазу доводили до pH=1 путем добавления 6 н. хлористоводородной кислоты (в результате чего образовывался мутный осадок) и экстрагировали диэтиловым эфиром (3X). Органические фазы высушивали (сульфатом магния), фильтровали и концентрировали с получением 2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-уксусной кислоты (2,19 г,

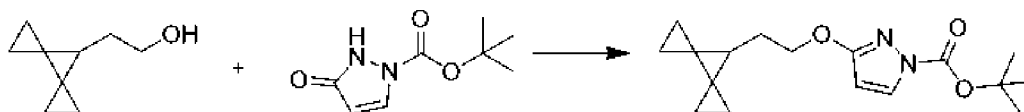
выход 99%, чистота 98%) в виде оранжевого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 2.44 (d, J=6.9 Hz, 2H), 1.67 (t, J=6.9 Hz, 1H), 0.91 (ddd, J=9.0, 5.2, 3.9 Hz, 2H), 0.81 (dddd, J=8.9, 5.2, 3.9, 0.5 Hz, 2H), 0.69 (ddd, J=8.9, 5.2, 3.9 Hz, 2H), 0.56-0.44 (m, 2H).

Стадия 4. 2-Диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-этанол



К алюмогидриду лития (827,4 мг, 902,3 мкл, 21,80 ммоль), растворенному в тетрагидрофуране (33,71 мл), охлажденному на бане лед/вода, добавляли по каплям 2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-уксусную кислоту (2,552 г, 16,77 ммоль) в тетрагидрофуране (7,470 мл) в течение 15 мин., поддерживая температуру реакции < 20°C. Обеспечивали перемешивание смеси в общей сложности в течение 18 ч., постепенно нагревая до температуры окружающей среды. Смесь охлаждали баней лед/вода и последовательно гасили путем медленного добавления воды (838,4 мг, 838,4 мкл, 46,54 ммоль), затем гидроксида натрия (1,006 мл 5 М, 5,031 ммоль), затем воды (2,493 г, 2,493 мл, 138,4 ммоль) с получением белой гранулированной взвеси, которую фильтровали через целит. Отфильтрованное твердое вещество промывали диэтиловым эфиром. Фильтрат концентрировали *in vacuo* при ~ 300 мбар и 30°C на водяной бане. Остаток разбавляли диэтиловым эфиром, высушивали (сульфатом магния), фильтровали и концентрировали *in vacuo* при ~ 300 мбар и водяной бане 30°C, а затем ~ 30 с в вакууме с получением 2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-этанола (2,318 г, 100%), который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 3.64 (s, 2H), 1.68 (d, J=6.7 Hz, 2H), 1.39 (s, 1H), 1.31 (s, 1H), 0.82 (d, J=14.0 Hz, 4H), 0.65 (s, 2H), 0.50 (d, J=3.6 Hz, 2H).

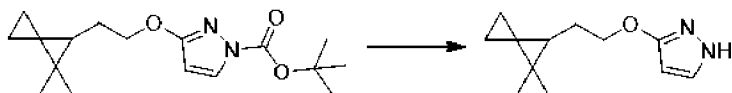
Стадия 5. *трет*-Бутил-3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-этокси)пирозол-1-карбоксилат



[00147] К раствору *трет*-бутил-5-оксо-1H-пирозол-2-карбоксилата (2,942 г, 15,97 ммоль) и 2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-этанола (2,318 г, 16,77 ммоль) в тетрагидрофуране (36,78 мл) добавляли трифенилфосфин (4,399 г, 16,77 ммоль). К смеси медленно по каплям в течение 10 минут добавляли диизопропилазодикарбоксилат (3,391 г, 3,302 мл, 16,77 ммоль) (отмечался умеренный экзотермический нагрев). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин., затем при 50°C в течение 30 мин. Тетрагидрофуран удаляли *in vacuo*. К неочищенному остатку добавляли толуол (23,54 мл) и смесь перемешивали в течение ночи, пока осадок постепенно кристаллизовался. После суспендирования в целите осадок отфильтровывали и промывали толуолом (8,705 мл) и снова толуолом (8,705 мл). Фильтрат концентрировали *in vacuo*. Неочищенный

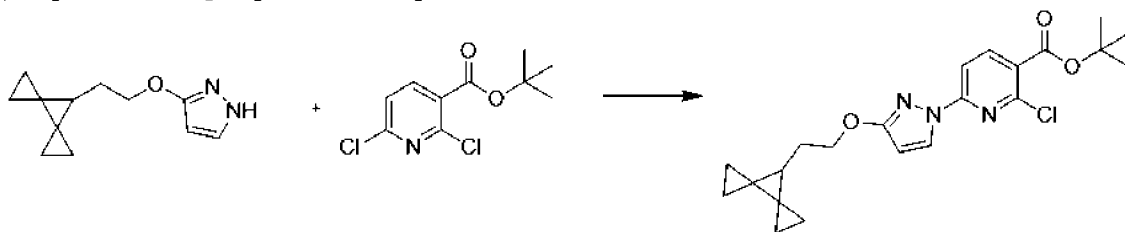
продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле, используя пологий градиент от 100% гексанов до 100% этилацетата, с получением *трет*-бутил-3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-этокси)пиразол-1-карбоксилата (3,449 г, 71%). Значение масса/заряд ESI-MS расч. 304,17868, обнаруженное 305,1 (M+1)⁺; время удерживания: 0,82 мин. (способ LC A).

Стадия 6. 3-(2-Диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-этокси)-1H-пиразол



[00148] *трет*-Бутил-3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-этокси)пиразол-1-карбоксилат (5,304 г, 17,43 ммоль) растворяли в дихлорметане (53,04 мл) с трифторуксусной кислотой (29,81 г, 20,14 мл, 261,4 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 120 мин. Реакционную смесь выпаривали, и полученное масло разделяли между этилацетатом и насыщенным раствором бикарбоната натрия, и слои отделяли. Водную часть экстрагировали еще два раза этилацетатом, затем органические слои объединяли, промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением масла, 3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-этокси)-1H-пиразола (3,56 г, 100%). Значение масса/заряд ESI-MS расч. 204,12627, обнаруженное 205,1 (M+1)⁺; время удерживания: 0,59 мин. (способ LC A).

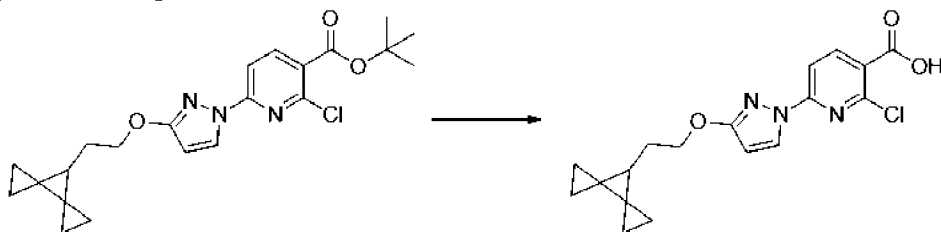
Стадия 7. *трет*-Бутил-2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-этокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат



[00149] *трет*-Бутил-2,6-дихлорпиридин-3-карбоксилат (4,322 г, 17,42 ммоль), 3-(2-диспиро [2.0.2.1]гептан-7-ил-этокси)-1H-пиразол (3,559 г, 17,42 ммоль) и карбонат калия (2,891 г, 20,92 ммоль) объединяли в безводном диметилсульфоксиде (71,18 мл). Добавляли 1,4-дизабицикло[2.2.2]октан (391,1 мг, 3,487 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (136,9 мл) и перемешивали в течение 15 мин. Полученное белое твердое вещество фильтровали и промывали водой. Твердое вещество растворяли в дихлорметане и высушивали над сульфатом магния. Смесь фильтровали и выпаривали с получением *трет*-бутил-2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-этокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилата (5,69 г, 79%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.35 (d, J=2.9 Hz, 1H), 8.18 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.94 (d, J=2.9 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 1.90 (d, J=6.8 Hz, 2H), 1.62 (s, 9H), 1.49 (t, J=6.6 Hz, 1H), 0.85 (d, J=1.5 Hz, 4H), 0.65 (d, J=1.5 Hz, 2H), 0.52 (d, J=1.1 Hz, 2H). ESI-MS масса/заряд расч. 415,16626, обнаруженное 360,0 (M-tBu)⁺;

время удерживания: 2,09 мин. (LC способ В).

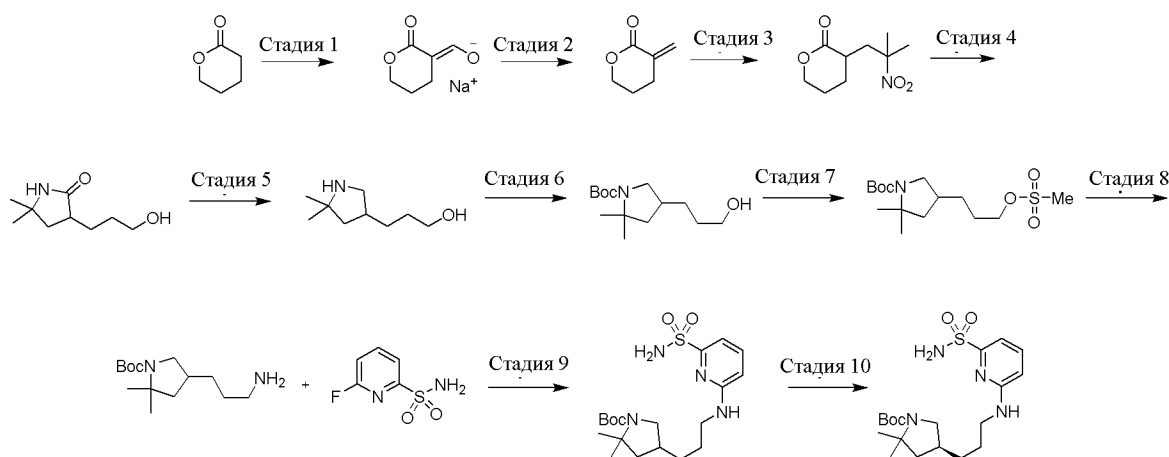
Стадия 8. 2-Хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-этокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновая кислота



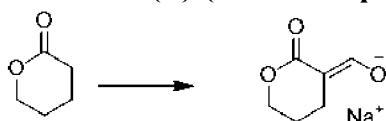
[00150] *трет*-Бутил-2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-этокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат (5,85 г, 14,07 ммоль) растворяли в дихлорметане (58,5 мл) с трифторуксусной кислотой (16,26 мл, 211,1 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь выпаривали и к полученному твердому веществу добавляли эфир, а затем эфир удаляли при пониженном давлении. Это выпаривание из эфира повторяли еще дважды с получением белого твердого вещества, 2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-этокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (5,06 г, 100%).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d), δ 8.41 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.37 (d, J=2.9 Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.97 (d, J=2.9 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 1.91 (d, J=6.7 Hz, 2H), 1.50 (s, 1H), 0.85 (d, J=1.5 Hz, 4H), 0.71-0.62 (m, 2H), 0.52 (d, J=1.1 Hz, 2H). ESI-MS m/z calc. 359.10367, обнаруженное 360,2 (M+1)⁺; время удерживания: 2,16 мин. (LC способ В).

Часть В. Синтез *трет*-бутил-(4*S*)-2,2-диметил-4-[3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилата



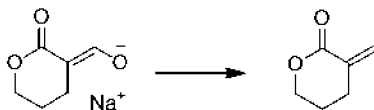
Стадия 1. (*E*)-(2-Оксотетрагидропиран-3-илиден)метанолат (натриевая соль)



[00151] Трехгорлую круглодонную колбу объемом 5 л снабжали механической мешалкой, колбонагревателем, капельной воронкой, датчиком/контроллером температуры

J-Кет и впускным/выпускным отверстием для азота. В сосуд в атмосфере азота загружали гидрид натрия (59,91 г, 60% вес/вес, 1,498 моль), а затем гептан (1,5 л), что обеспечивало получение серой суспензии. Начинали перемешивание и записывали температуру емкости на уровне 19°C. Затем в сосуд загружали этиловый спирт (3,451 г, 74,91 ммоль), добавляемый с помощью шприца, что приводило к выделению газа. В капельную воронку загружали прозрачный бледно-желтый раствор тетрагидропиран-2-она (150 г, 1,498 моль) и этилформиата (111 г, 1,50 моль). Раствор добавляли по каплям в течение 1 ч., что приводило к выделению газа и постепенному экзотермическому нагреву до 45°C. Затем полученную плотную белую суспензию нагревали до 65°C в течение 2 ч., а затем обеспечивали охлаждение до комнатной температуры. Смесь продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение ночи (приблизительно 10 ч.). Реакционную смесь фильтровали под вакуумом через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой (средняя пористость) в токе азота. Осадок на фильтре промывали с вытеснением гептаном (2 X 250 мл) и вытягивали в течение нескольких мин. Влажный осадок с небольшим содержанием гептана переносили на стеклянный поддон и высушивали в вакуумном сушильном шкафу при 45°C в течение 15 ч. с получением белого твердого вещества (205 г, 1,36 моль, выход 91%) в качестве требуемого продукта, (*E*)-(2-оксотетрагидропиран-3-илиден)метанолат (натриевая соль).

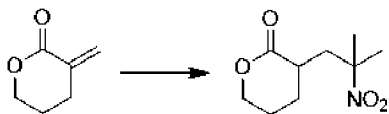
Стадия 2. 3-Метилентетрагидропиран-2-он



[00152] Трехгорлую круглодонную колбу объемом 5 л снабжали механической мешалкой, колбонагревателем, капельной воронкой, датчиком/контроллером температуры J-Кет и впускным/выпускным отверстием для азота. В сосуд загружали в атмосфере азота (*E*)-(2-оксотетрагидропиран-3-илиден)метанолат (натриевую соль) (205 г, 1,366 моль) (205 г, 1,366 моль) и тетрагидрофуран (1640 мл), что обеспечивало получение белой суспензии. Начинали перемешивание и записывали температуру емкости на уровне 19°C. Затем в сосуд одной порцией загружали параформальдегид (136,6 г, 4,549 моль), добавляемый в виде твердого вещества. Полученную суспензию нагревали до 63°C и условия поддерживали в течение 15 ч. При нагревании реакционная смесь становилась слегка гелеобразной. Белую гелеобразную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением большей части тетрагидрофурана. Оставшийся остаток разделяли с помощью этилацетата (1000 мл), насыщенного хлорида натрия (500 мл) и насыщенного гидрокарбоната натрия (500 мл) в делительной воронке. Органический слой удаляли, а оставшийся водный слой экстрагировали этилацетатом (5 X 300 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия (500 г) и затем фильтровали в вакууме через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой со слоем целита 20 мм. Осадок на фильтре промывали с вытеснением этилацетатом (250 мл). Прозрачный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением прозрачного бледно-желтого масла (135 г) в качестве требуемого

неочищенного продукта. Материал очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (жидкая загрузка) с элюированием градиентом от 100% гексана до 60% этилацетата в гексане в течение 1 ч., собирая фракции по 450 мл. Продукт детектировали с помощью анализа TLC на силикагеле с элюированием смесью гексан/этилацетат 3:1 и визуализировали под УФ. Фракции продукта объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением прозрачного бесцветного масла (132 г, 1,18 моль, выход 72% с содержанием 16 вес. % остаточного этилацетата по данным ЯМР) в качестве требуемого продукта, 3-метилтетрагидропиран-2-она. ¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 6.18 (q, J=1.9 Hz, 1H), 5.60 (q, J=1.9 Hz, 1H), 4.40-4.26 (m, 2H), 2.61 (ddt, J=7.0, 6.3, 2.0 Hz, 2H), 1.90-1.75 (m, 2H).

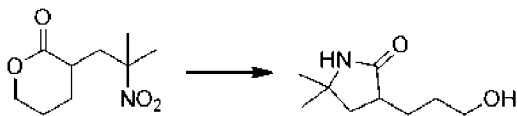
Стадия 3. 3-(2-Метил-2-нитро-пропил)тетрагидропиран-2-он



[00153] Трехгорлую круглодонную колбу объемом 5000 мл снабжали механической мешалкой, охлаждающей баней, применяемой в качестве вторичной защитной оболочки, зондом для контроля температуры J-Кет, капельной воронкой и впускным/выпускным отверстием для азота. В сосуд в атмосфере азота загружали 2-нитропропан (104,9 г, 1,177 моль). Начинали перемешивание и записывали температуру емкости на уровне 19°C. Затем в сосуд одной порцией загружали 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (22,41 г, 147,2 ммоль), добавляемый в чистом виде, что приводило к образованию прозрачного светло-желтого раствора. Экзотермического эффекта не наблюдали. В капельную воронку загружали раствор 3-метилтетрагидропиран-2-она (110 г, 981,0 ммоль) в ацетонитриле (1100 мл), который добавляли по каплям в течение 1 ч., что приводило к образованию прозрачного светло-желтого раствора и постепенному экзотермическому нагреву до 24°C. Реакционную смесь продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение 3,5 ч., а затем концентрировали при пониженном давлении. Оставшийся остаток растворяли в дихлорметане (1000 мл) и разделяли с помощью 500 мл смеси 3:2 1-молярного раствора лимонной кислоты/насыщенного раствора хлорида натрия. Полученная в результате органическая фаза представляла собой прозрачный бледно-голубой раствор, а водная фаза представляла собой слегка мутный очень бледный голубой раствор. Органический слой удаляли и оставшийся водный слой экстрагировали дихлорметаном (300 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (300 мл), высушивали над сульфатом натрия (250 г) и затем фильтровали через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении до объема приблизительно 200 мл. Прозрачный бледно-голубой раствор дихлорметана разбавляли метил-*трет*-бутиловым эфиром (1500 мл) и мутный раствор концентрировали при пониженном давлении до объема приблизительно 200 мл с получением суспензии. Смесь снова разбавляли метил-*трет*-бутиловым эфиром (1500 мл) и концентрировали при пониженном давлении до объема приблизительно 250 мл. Полученную в результате

суспензию оставляли на ночь при комнатной температуре (приблизительно 12 ч.). Твердое вещество собирали при помощи вакуумной фильтрации на воронке Бюхнера со стеклянной фриттой, осадок на фильтре промывали с вытеснением холодным метил-*трет*-бутиловым эфиром (2 X 150 мл), а затем вытягивали в течение 30 мин. Материал дополнительно высушивали в вакуумном сушильном шкафу при 45°C в течение 5 ч. с получением (160 г, 0,795 моль, выход 81%) белого твердого вещества в качестве требуемого продукта, 3-(2-метил-2-нитропропил)тетрагидропиран-2-она. ¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 4.34 (ddd, J=11.1, 9.3, 4.3 Hz, 1H), 4.20 (dt, J=11.1, 5.1 Hz, 1H), 2.75-2.62 (m, 1H), 2.56 (dd, J=14.9, 5.2 Hz, 1H), 2.01-1.89 (m, 2H), 1.89-1.67 (m, 2H), 1.55 (d, J=6.0 Hz, 6H), 1.44 (dddd, J=12.8, 11.5, 8.1, 6.6 Hz, 1H).

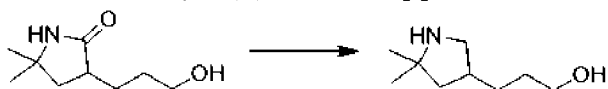
Стадия 4. 3-(3-Гидроксипропил)-5,5-диметил-пирролидин-2-он



[00154] Трехгорлую круглодонную колбу объемом 1000 мл снабжали тефлоновой магнитной мешалкой, колбонагревателем, зондом для контроля/контроллером температуры J-Kem и резиновыми прокладками. В сосуд загружали 3-(2-метил-2-нитропропил)тетрагидропиран-2-он (25 г, 124,2 ммоль) и этиловый спирт (375 мл), что обеспечивало получение белой суспензии. Начинали перемешивание и суспензию нагревали до 40°C в течение 10 мин., что обеспечивало получение прозрачного бесцветного раствора. Затем сосуд снабжали трубкой для диспергирования газа и раствор дегазировали азотом в течение 15 минут. Затем в сосуд загружали никель Ренея (8,019 г, 50% вес/вес, 68,31 ммоль), и затем сосуд снабжали прокладками. Сосуд вакуумировали и помещали в атмосферу водорода. Процесс повторяли в течение трех циклов. Затем сосуд помещали в атмосферу водорода с давлением 1 атм. и реакцию смесь постепенно нагревали до 60°C. Реакционную смесь продолжали перемешивать при 60°C в течение 24 ч. После охлаждения до комнатной температуры сосуд снабжали трубкой для диспергирования газа и реакцию смесь дегазировали азотом в течение 15 мин. Смесь фильтровали под вакуумом через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой со слоем целита 20 мм. Осадок на фильтре промывали с вытеснением этанолом (2 X 100 мл), и вытягивали до тех пор, пока он слегка не смачивался этиловым спиртом, затем смачивали водой, и использованный никелевый катализатор Ренея сливали под водой. Прозрачный фильтрат бледно-янтарного цвета концентрировали при пониженном давлении до прозрачного вязкого масла светло-янтарного цвета. Масло разбавляли метил-трет-бутиловым эфиром (1500 мл) и мутный раствор концентрировали при пониженном давлении до объема приблизительно 150 мл с получением суспензии. Смесь снова разбавляли метил-трет-бутиловым эфиром (1500 мл) и концентрировали при пониженном давлении до объема приблизительно 150 мл. Полученную в результате суспензию оставляли на ночь при комнатной температуре (приблизительно 12 ч.). Твердое вещество собирали при помощи вакуумной фильтрации на воронке Бюхнера со стеклянной фриттой, осадок на фильтре промывали с вытеснением

холодным метил-трет-бутиловым эфиром (2 X 50 мл) и затем вытягивали в течение 30 мин. Материал дополнительно высушивали в вакуумном сушильном шкафу при 45°C в течение 3 ч. с получением белого твердого вещества (19 г, 0,111 моль, выход 89%) в качестве продукта, 3-(3-гидроксипропил)-5,5-диметил-пирролидин-2-она. ^1H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 7.63 (s, 1H), 3.38 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 2.37 (tdd, $J=9.8, 8.5, 4.4$ Hz, 1H), 2.02 (dd, $J=12.3, 8.6$ Hz, 1H), 1.72 (tdd, $J=9.6, 7.5, 4.4$ Hz, 1H), 1.52-1.32 (m, 3H), 1.28-1.03 (m, 7H).

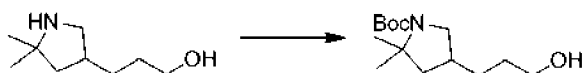
Стадия 5. 3-(5,5-Диметилпирролидин-3-ил)пропан-1-ол



[00155] Трехгорлую круглодонную колбу объемом 5 л снабжали механической мешалкой, колбонагревателем, капельной воронкой, датчиком/контроллером температуры J-Кем и впускным/выпускным отверстием для азота. В сосуд загружали в атмосфере азота гранулы алюмогидрида лития (19,39 г, 510,9 ммоль). Затем в сосуд загружали тетрагидрофуран (500 мл, 20 мл/г). Начинали перемешивание и записывали температуру емкости на уровне 20°C. Обеспечивали перемешивание смеси при комнатной температуре в течение 0,5 ч. с обеспечением растворения осадков. Температуру емкости полученной серой суспензии записывали на уровне 24°C. В капельную воронку загружали раствор 3-(3-гидроксипропил)-5,5-диметил-пирролидин-2-она (25 г, 146,0 ммоль) в тетрагидрофуране (500 мл) и прозрачный бледно-желтый раствор добавляли по каплям в течение 90 мин. Для достижения однородности требовалось небольшое нагревание. После завершения добавления температура емкости полученной сероватой суспензии записывали на уровне 24°C. Затем смесь нагревали до температуры емкости, составляющей 65°C, и условия поддерживали в течение 72 ч. Анализ реакционной смеси на этом этапе показал, что все еще остается некоторое количество остаточного исходного материала и отсутствуют изменения в образовании продукта. Впоследствии реакцию останавливали на этом этапе. Колбонагреватель удаляли и сосуд снабжали охлаждающей баней. Суспензию охлаждали до 0°C с помощью охлаждающей бани со смесью колотый лед/вода, а затем гасили путем очень медленного добавления воды по каплям (19,93 мл), затем 15 вес. % раствора гидроксида натрия (19,93 мл) и затем, наконец, воды (59,79 мл). Температуру емкости полученной белой суспензии записывали на уровне 5°C. Охлаждающую баню удаляли и сосуд снова снабжали колбонагревателем. Суспензию нагревали до 60°C и условия поддерживали в течение 30 мин. Теплую суспензию фильтровали под вакуумом через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой со слоем целита 20 мм. Затем осадок на фильтре промывали с вытеснением тетрагидрофураном при 60°C (2 X 250 мл) и затем вытягивали в течение 30 мин. Прозрачный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (23,5 г, 0,149 моль, выход 99%) прозрачного светло-желтого вязкого масла в качестве требуемого продукта, 3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропан-1-ола. ^1H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 3.37 (dt, $J=8.3, 6.4$ Hz, 3H), 2.95 (dd, $J=10.6, 7.6$ Hz, 1H), 2.40 (dd, $J=10.7, 7.7$ Hz, 1H), 2.04 (dt, $J=16.1, 8.1$ Hz, 1H), 1.69 (dd, $J=12.2, 8.2$ Hz, 1H), 1.50-1.24

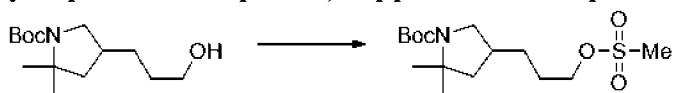
(m, 5H), 1.11-0.94 (m, 7H).

Стадия 6. *трет*-Бутил-4-(3-гидроксипропил)-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



[00156] Трехгорлую круглодонную колбу объемом 1 л снабжали механической мешалкой, охлаждающей баней, капельной воронкой, датчиком температуры J-Kem и впускным/выпускным отверстием для азота. В сосуд в атмосфере азота загружали 3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропан-1-ол (15 г, 95,39 ммоль) и дихлорметан (225 мл, 15 мл/г), что обеспечивало получение прозрачного светло-желтого раствора. Начинали перемешивание и записывали температуру емкости на уровне 19°C. В охлаждающую баню загружали измельченный лед/воду и температуру емкости понижали до 0°C. В капельную воронку загружали триэтиламин (12,55 г, 124,0 ммоль), который добавляли последовательно в чистом виде по каплям в течение 5 мин. Экзотермического эффекта не наблюдалось. Затем в капельную воронку загружали ди-*трет*-бутилдикарбонат (22,89 г, 104,9 ммоль), растворенный в дихлорметане (225 мл). Затем прозрачный бледно-желтый раствор добавляли по каплям на протяжении 30 мин., что в результате приводило к слабому выделению газа. Экзотермического эффекта не наблюдали. Охлаждающую баню удаляли и обеспечивали полученному в результате прозрачному светло-желтому раствору нагревание до комнатной температуры, и продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь переносили в делительную воронку и разделяли с водой (75 мл). Органический слой удаляли и промывали насыщенным раствором хлорида натрия (75 мл), высушивали над сульфатом натрия (150 г) и затем фильтровали через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (30 г) прозрачного светло-желтого масла в качестве требуемого неочищенного продукта. Материал очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (жидкая загрузка с дихлорметаном) с элюированием градиентом от 100% дихлорметана до 10% метилового спирта в дихлорметане на протяжении 60 минут, собирая фракции по 50 мл. Фракции требуемого продукта объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-4-(3-гидроксипропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (22 г, 0,0855 моль, выход 90%) в виде прозрачного бледно-желтого вязкого масла. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4.38 (td, J=5.2, 1.4 Hz, 1H), 3.54 (dt, J=10.3, 6.7 Hz, 1H), 3.38 (td, J=6.6, 3.5 Hz, 2H), 2.76 (q, J=10.3 Hz, 1H), 2.07 (td, J=11.6, 5.7 Hz, 1H), 1.87 (ddd, J=16.7, 12.1, 6.0 Hz, 1H), 1.37 (dd, J=14.2, 10.4 Hz, 17H), 1.24 (s, 3H).

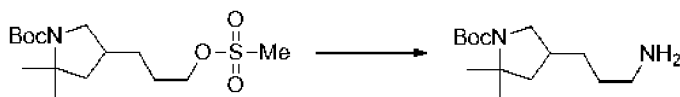
Стадия 7. *трет*-Бутил-2,2-диметил-4-(3-метилсульфонилоксипропил)пирролидин-1-карбоксилат



[00157] *трет*-Бутил-4-(3-гидроксипропил)-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат

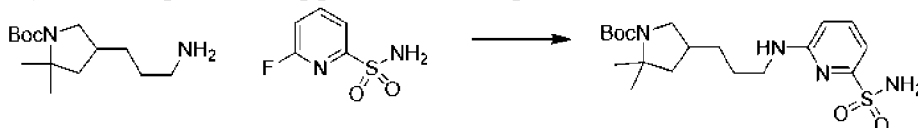
(50,5 г, 196,22 ммоль) и триэтиламин (39,711 г, 54,698 мл, 392,44 ммоль) растворяли в дихлорметане (500 мл) и полученный раствор охлаждали на бане с ледяной водой в течение 30 мин. По каплям в течение 30 мин. добавляли мезилхлорид (24,725 г, 16,706 мл, 215,84 ммоль), затем ледяную баню удаляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа. Затем реакцию гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия (200 мл). Фазы разделяли и органическую фазу экстрагировали насыщенным бикарбонатом натрия (200 мл) и водой (2 X 100 мл). Водные фазы отбрасывали, а органическую фазу высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением *трет*-бутил-2,2-диметил-4-(3-метилсульфонилоксипропил)пирролидин-1-карбоксилата (64,2 г, 93%) в виде бледно-желтого масла. Значение масса/заряд ESI-MS расч. 335,1766, обнаруженное 336,4 (M+1)⁺; время удерживания: 5,54 мин. (способ LC Q).

Стадия 8. *трет*-Бутил-4-(3-аминопропил)-2,2-диметил-пирролидин-1-карбоксилат



[00158] *трет*-Бутил-2,2-диметил-4-(3-метилсульфонилоксипропил)пирролидин-1-карбоксилат (64,2 г, 191,38 ммоль) растворяли в диоксане (650 мл), и затем добавляли гидроксид аммония (650 мл), и полученную смесь нагревали до 45°C в течение 18 ч. Через 18 ч. реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры. Раствор разбавляли 1 М гидроксидом натрия (200 мл), а затем экстрагировали диэтиловым эфиром (3 X 650 мл). Водную фазу отбрасывали, а объединенные органические фазы экстрагировали водой (2 X 200 мл). Водные фазы отбрасывали, а органическую фазу высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением *трет*-бутил-4-(3-аминопропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (48,9 г, 95%) в виде бледно-желтого масла. Значение масса/заряд ESI-MS расч. 256,2151, обнаруженное 257,3 (M+1)⁺; время удерживания: 3,70 мин. (способ LC Q).

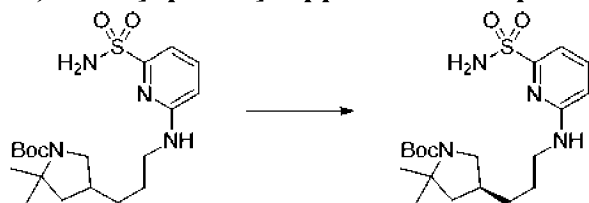
Стадия 9. *трет*-Бутил-2,2-диметил-4-[3-[(6-сульфамоил-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат



[00159] К *трет*-бутил-4-(3-аминопропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилату (8,91 г, 34,8 ммоль) и 6-фторпиридин-2-сульфонамиду (6,13 г, 34,8 ммоль) в диметилсульфоксиде (75 мл) добавляли карбонат калия (4,91 г, 35,5 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч., а затем обеспечивали охлаждение до температуры окружающей среды и перемешивали в течение дополнительных 4 ч. (всего 16 ч.). Реакционную смесь медленно выливали в хлористоводородную кислоту (35 мл 1 М раствора, 35,00 ммоль) в воде (200 мл) (некоторое пенообразование) и разбавляли

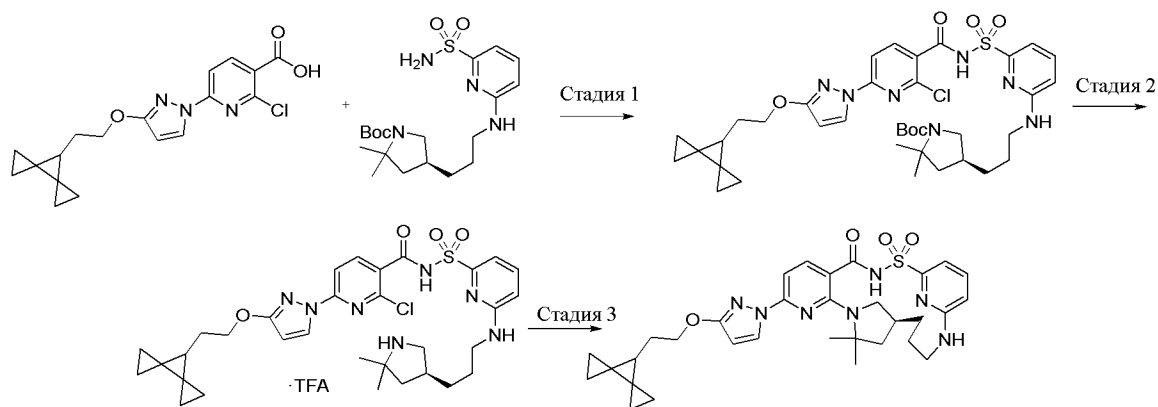
этилацетатом (250 мл). Органическую фазу отделяли и промывали 100 мл солевого раствора. Органическую фазу высушивали над сульфатом магния, фильтровали через целит и концентрировали *in vacuo* с получением темно-желтого масла. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием 0-100% этилацетатом в гексане. Собирали как чистые фракции (9,0 г), так и фракции с примесями (3 г). Очищали фракции с примесями с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием 0-100% этилацетатом в гексане с получением в итоге *трет*-бутил-2,2-диметил-4-[3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилата (10,0 г, 69%). ¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d₆), δ 7.52 (dd, J=8.5, 7.2 Hz, 1H), 7.07 (s, 2H), 6.95 (dd, J=7.2, 0.7 Hz, 2H), 6.61 (d, J=8.5 Hz, 1H), 3.55 (q, J=9.1 Hz, 1H), 3.32-3.24 (m, 2H), 2.79 (q, J=10.0 Hz, 1H), 2.13 (d, J=16.1 Hz, 1H), 1.96-1.82 (m, 1H), 1.51 (dt, J=18.0, 9.3 Hz, 2H), 1.37 (dd, J=12.9, 10.6 Hz, 15H), 1.24 (s, 3H). ESI-MS m/z calc. 412.21442, обнаруженное 413,1 (M+1)⁺; время удерживания: 2,34 мин. (способ LC D).

Стадия 10. *трет*-Бутил-(4*S*)-2,2-диметил-4-[3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат

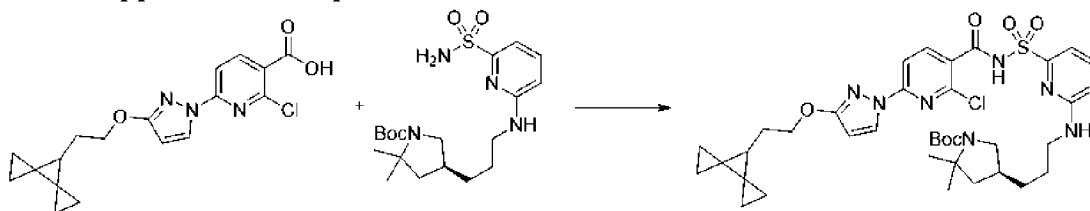


[00160] Рацемический *трет*-бутил-2,2-диметил-4-[3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат (7 г, 16,97 ммоль) подвергали хиральному разделению посредством SFC-хроматографии с использованием ChiralPak IG (колонка 250 X 21,2 мм, размер частиц 5 мкм) с подвижной фазой 40% метанол/60% диоксид углерода при скорости 70 мл/мин. в течение 11,0 мин. (объем вводимого образца=500 мкл 32 мг/мл раствора в метаноле) с получением в качестве первого элюируемого пика *трет*-бутил-(4*S*)-2,2-диметил-4-[3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилата (3,4481 г, 99%). Значение масса/заряд ESI-MS расч. 412,21442, обнаруженное 413,2 (M+1)⁺; время удерживания: 0,63 мин. (способ LC A).

Часть С. Синтез (14*S*)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1*H*-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ6-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение II)



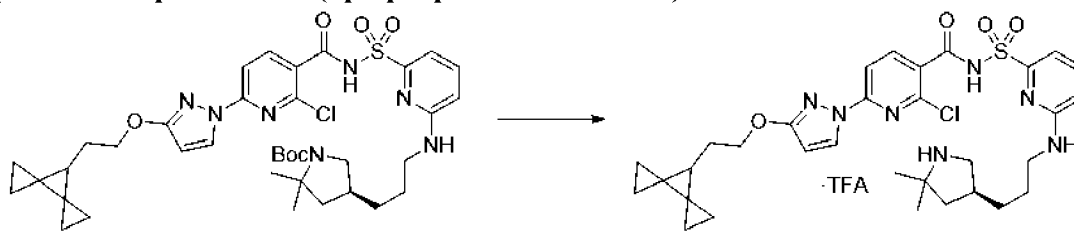
Стадия 1. *трет*-Бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-этокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



[00161] К раствору 2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-этокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (5,2 г, 14,45 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) добавляли карбонилдиимидазол (2,8 г, 16,51 ммоль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. К этой смеси добавляли *трет*-бутил-(4*S*)-2,2-диметил-4-[3-[[6-сульфамойл-2-пиридил]амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат (6,0 г, 14,54 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл), затем 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (6,5 мл, 43,47 ммоль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (150 мл) и смесь подкисляли водной хлористоводородной кислотой (15 мл 6 М, 90,00 ммоль). Смесь экстрагировали этилацетатом (300 мл) и органическую фазу отделяли. Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали через целит и концентрировали *in vacuo* с получением белого осадка. Осадок суспендировали в ацетонитриле, твердое вещество собирали фильтрованием с использованием стеклянной фритты среднего размера и промывали ацетонитрилом. Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением желтого масла. Неочищенное масло разбавляли ацетонитрилом и некоторым количеством *N*-метил-2-пирролидона и подвергали хроматографии на колонке C₁₈ с обращенной фазой на 415 г с элюированием 50-100% ацетонитрилом в воде с получением *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-этокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (4,5 г, 41%). Значение масса/заряд ESI-MS расч. 753,30756, обнаруженное 754,4 (M+1)⁺; время удерживания: 3,79 мин. (способ LC D).

Стадия 2. 2-Хлор-*N*-[[6-[3-[(3*S*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропиламино]-2-

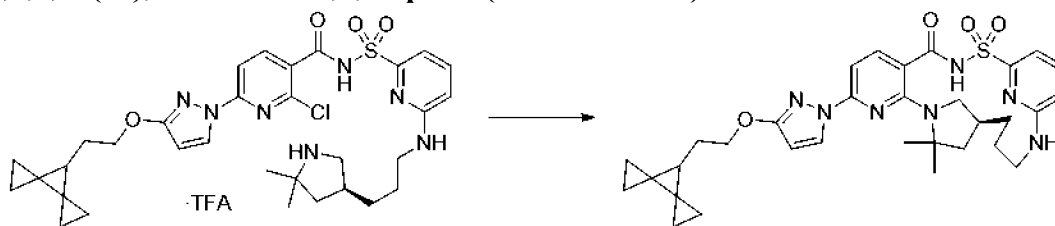
пиридил]сульфонил]-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-этокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамид (трифторацетатная соль)



[00162] К раствору *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-(2-

диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-этокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (5,9 г, 7,821 ммоль) в дихлорметане (30 мл) и толуоле (15 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (6,0 мл, 77,88 ммоль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч. Растворитель удаляли *in vacuo* при температуре бани, установленной на 45°C, с получением густого желтого масла. Масло разбавляли толуолом (125 мл) и растворитель удаляли *in vacuo* при температуре бани, установленной на 45°C. Масло разбавляли толуолом и растворитель удаляли *in vacuo* с получением густого вязкого желтого масла, 2-хлор-*N*-[[6-[3-[(3*S*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-(2-диспиро[2,0,2,1]гептан-7-ил-этокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (трифторацетатная соль) (6,0 г, 100%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Значение масса/заряд ESI-MS расч. 653,2551, обнаруженное 654,3 (M+1)⁺; время удерживания: 2,6 мин. (способ LC B).

Стадия 3. (1*S*)-8-[3-(2-{Диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1*H*-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ6-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение II)



[00163] К раствору 2-хлор-*N*-[[6-[3-[(3*S*)-5,5-диметилпирролидин-3-

ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-этокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (трифторацетатная соль) (6,0 г, 7,810 ммоль) в NMP (140 мл) добавляли карбонат калия (5,3 г, 38,35 ммоль). Смесь продували азотом в течение 5 мин. Затем смесь нагревали при 150°C в течение 22 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли к воде (300 мл) с получением белесого твердого осадка. Смесь осторожно подкисляли водной хлористоводородной кислотой (12 мл 6 М, 72,00 ммоль) с получением пенистой взвеси. Твердое вещество собирали фильтрацией с использованием стеклянной фритты среднего размера. Влажный осадок на фильтре растворяли в этилацетате (500 мл) и промывали с помощью 200 мл солевого раствора. Водная фаза была слегка мутной, поэтому ее подкисляли небольшим количеством

б н. хлористоводородной кислоты и возвращали к органической фазе. Водную фазу отделяли, а органическую фазу высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением светло-желтого масла. Этот неочищенный продукт разбавляли ацетонитрилом и подвергали обращенно-фазовой хроматографии на колонке C₁₈, 415 г с элюированием 50-100% ацетонитрилом в воде. Продукт выделяли в виде пены кремового цвета. Пену высушивали *in vacuo* при 45°C в течение 48 ч. с получением (14*S*)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1*H*-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1¹¹,14.0⁵,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение II) (3,32 г, 68%). ¹H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-*d*₆) δ 12.48 (s, 1H), 8.20 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.57 (dd, J=8.5, 7.2 Hz, 1H), 7.05 (d, J=7.1 Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.71 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.08 (d, J=2.7 Hz, 1H), 4.21 (td, J=6.7, 1.3 Hz, 2H), 3.92 (d, J=12.0 Hz, 1H), 3.16 (s, 1H), 2.95 (d, J=13.3 Hz, 1H), 2.78-2.66 (m, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.92-1.72 (m, 4H), 1.60 (s, 6H), 1.51 (s, 3H), 1.47 (t, J=6.5 Hz, 1H), 1.31 (q, J=12.2 Hz, 1H), 0.89-0.77 (m, 4H), 0.69-0.61 (m, 2H), 0.53-0.45 (m, 2H). ESI-MS масса/заряд расч. 617,27844, обнаруженное 618,4 (M+1)⁺; время удерживания: 10,29 мин. (способ LC F).

Пример 5. Форма А соединения II (свободная форма)

[00164] Реактор оснащали верхнеприводной мешалкой, обратным холодильником, линией ввода и вывода N₂ и зондом для контроля температуры. Смесь (14*S*)-8-бром-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1¹¹,14.0⁵,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-триона (120 г 86% вес/вес с IPAc [103,2 г (14*S*)-8-бром-12,12-диметил-2λ⁶-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1¹¹,14.0⁵,10]тетракоза-1(23),5,7,9,19,21-гексаен-2,2,4-триона], 0,21 моль, 1 экв.), 3-(2-(диспиро[2.0.2⁴.1³]гептан-7-ил)этокси)-1*H*-пиразола (42,6 г, 0,21 моль, 1 экв.), K₂CO₃ с мешем 325 (63,4 г, 0,46 моль, 2,2 экв.), CuI (3,3 г, 17,2 ммоль, 0,083 экв.) и BuOAc (740 мл) загружали в реактор. Смесь перемешивали при температуре окружающей среды. Затем в реактор загружали DMF (300 мл, 2,9 об.) и *N,N'*-диметилциклогексан-1,2-диамин (14,6 г или 16,2 мл, 0,1 моль, 0,49 экв.) и смесь продували N₂/вакуум/N₂ в течение трех циклов. Затем смесь нагревали до 120°C в течение 4 ч., затем обеспечивали охлаждение до температуры окружающей среды. Добавляли по каплям 10% водн. вес./об. щавелевую кислоту (860 мл, 0,96 моль, 4,6 экв.) и смесь перемешивали в течение по меньшей мере 1 ч. Затем смесь фильтровали с удалением суспендированных твердых веществ. Удаленные твердые вещества промывали с помощью (2×120 мл). Слои из фильтрата разделяли. Органический слой промывали с помощью 8% водн. вес./об. цитрата тринатрия (600 мл). Солевой раствор добавляли при необходимости для способствования разделению фаз. Органический слой промывали с помощью 1:1 об./об. смеси вода/солевой раствор (400 мл). Органический слой фильтровали через слой целита. Осадок на фильтре промывали с помощью IPAc (150 мл). Фильтрат концентрировали, затем добавляли 800 мл 1-PrOH (7,8 об.) и смесь концентрировали. Эту стадию повторяли еще один раз. Добавляли толуол (800 мл) и смесь концентрировали. Эту стадию повторяли еще один раз с получением густой взвеси. Неочищенную смесь концентрировали до объема 300

мл (2,9 об.) толуола. После перемешивания взвеси в течение ночи твердое вещество собирали путем фильтрования и промывания твердого вещества толуолом (2×100 мл, 0,97 об.). Твердое вещество высушивали под вакуумом с продуванием азотом при 50°C, пока потери при высушивании не составляли более 1,0%, с получением соединения **II** в виде белого/грязно-белого твердого вещества (107,0 г, 83%, чистота согласно HPLC 94,5% (AUC)).

[00165] Перекристаллизация: Форму А соединения **II** [22,2 г, 94,6% (AUC) форма А соединения **II**] суспендировали в толуоле (440 мл, 20 об. в пересчете на форму А соединения **II**) и смесь нагревали до температуры образования флегмы. После выдерживания с обратным холодильником в течение не менее чем 2 ч. обеспечивали охлаждение смеси до температуры окружающей среды в течение 8 ч. После перемешивания при температуре окружающей среды в течение ночи твердое вещество собирали путем фильтрования, промывая твердое вещество толуолом (40 мл, 1,8 об.). Твердое вещество высушивали под вакуумом с продуванием азотом при 50°C, пока потери при высушивании не составляли более 1,0%, с получением формы А соединения **II** в виде белого/грязно-белого твердого вещества (18,8 г, 84%, чистота согласно HPLC 96,8% (AUC)).

[00166] Вторая перекристаллизация. Форму А соединения **II** [17,5 г, 97,0% (AUC) форма А соединения **II**] суспендировали в толуоле (350 мл, 20 об. в пересчете на форму А соединения **II**) и смесь нагревали до температуры образования флегмы. После выдерживания с обратным холодильником в течение не менее чем 2 ч. обеспечивали охлаждение смеси до температуры окружающей среды в течение 8 ч. После перемешивания при температуре окружающей среды в течение ночи твердое вещество собирали путем фильтрования, промывая твердое вещество толуолом (40 мл, 1,8 об.). Твердое вещество высушивали под вакуумом с продуванием азотом при 50°C, пока потери при высушивании не составляли более 1,0%, с получением формы А соединения **II** (свободная форма) в виде белого/грязно-белого твердого вещества (15,7 г, 89%, чистота согласно HPLC 98,4% (AUC)).

[00167] Свободная форма А соединения **II** является наиболее устойчивой полиморфной формой с активностью в воде, составляющей $\leq 0,95$, при температуре окружающей среды.

А. Порошковая рентгеновская дифракция

[00168] XRPD-дифрактограмму получали при комнатной температуре в режиме отражения с применением Bruker Advance, оснащенного детектором Vantec-1. Образец анализировали в кремниевой кювете от 3 до 40° 2-тета в непрерывном режиме с размером шага, составляющим 0,0144531°, и временем на стадию, составляющим 0,25 с. Образец вращали при 15 об./мин. XRPD-дифрактограмма формы А соединения **II** (свободная форма) представлена на **фиг. 1**, и данные XRPD обобщены ниже в **таблице 5**.

Таблица 5. Сигналы XRPD кристаллической формы А соединения **II (свободная форма)**

Пики XRPD	Угол (градусы 2-тета ± 0,2)	Интенсивность, %
------------------	------------------------------------	-------------------------

1	20,0	100,0
2	23,1	63,9
3	16,6	56,4
4	23,3	52,3
5	9,2	51,2
6	24,3	42,0
7	18,1	41,9
8	16,5	40,7
9	11,2	38,6
10	21,8	37,2
11	11,3	33,3
12	18,0	32,9
13	14,0	31,8
14	24,4	29,5
15	22,9	29,4
16	23,8	29,3
17	5,7	26,2
18	18,7	24,6
19	18,8	24,6
20	18,5	22,4
21	22,5	19,2
22	20,4	17,7
23	15,1	14,9
24	26,5	14,3
25	13,7	13,8
26	22,2	13,8
27	27,3	11,9
28	15,0	11,7
29	14,8	10,4

В. ПОДТВЕРЖДЕНИЕ СТРУКТУРЫ МОНОКРИСТАЛЛА

[00169] Монокристаллы, характеризующиеся структурой формы А соединения II (свободная форма), выращивали из смеси ацетон/гептан. Данные рентгеновской дифракции получали при 298 К на дифрактометре Bruker, оснащенном источником излучения Mo K α

($\lambda=0,71073 \text{ \AA}$) и детектором CCD. Структуру расшифровывали и уточняли с применением программ SHELX (Sheldrick, G.M., Acta Cryst., (2008) A64, 112-122), и результаты кратко изложены в **таблице 6** ниже.

Таблица 6. Подтверждение структуры монокристалла формы А соединения II (свободная форма)

Кристаллическая система	Моноклинный
Пространственная группа	$P2_1$
a (Å)	15,477(3)
b (Å)	12,741(2)
c (Å)	16,369(3)
α (°)	90
β (°)	99,350(5)
γ (°)	90
V (Å ³)	3185,1(9)
Z/Z'	2/2
Температура	298 К

С. Твердофазный ЯМР

1. Эксперимент на основе твердофазного ЯМР (применяется ко всем кристаллическим формам соединения II).

[00170] Применяли спектрометр Bruker-Biospin 400 МГц с широким отверстием, оснащенный датчиком HFX 4 мм Bruker-Biospin. Образцы помещали в роторы ZrO₂ диаметром 4 мм и вращали при условии магического угла (MAS) со скоростью вращения, выставленной, как правило, на 12,5 кГц. Время релаксации протонов измеряли с применением эксперимента ¹H MAS T₁ по восстановлению показателя соотношения релаксации с целью настроить необходимое ожидание восстановления ¹³C в эксперименте MAS с кросс-поляризацией (CP). Время контакта CP углерода в эксперименте CPMAS выставляли на 2 мс. Использовали импульс протона CP с линейным изменением амплитуды (от 50% до 100%). Соответствие углерода условию Хартманна-Хана оптимизировали на внешнем эталонном образце (глицин). Спектры углерода записывали с помощью развязки по протонам с применением последовательности развязки TRPM15 с напряженностью поля, составляющей примерно 100 кГц.

2. Твердофазный ЯМР формы А соединения II (свободная форма)

[00171] Данные твердофазного ¹³C ЯМР формы А соединения II (свободная форма) представлены на **фиг. 2** и обобщены в **таблице 7** ниже.

Таблица 7. Твердофазный ЯМР формы А соединения II (свободная форма)

№ пика	Химический сдвиг [ppm] $\pm 0,2$ ppm	Интенсивность [отн.]
1	165,9	42,7

2	164,6	16,9
3	163,2	16,6
4	159,8	29,3
5	158,5	14,9
6	157,6	11,6
7	154,1	17,7
8	153,2	22,5
9	151,3	30,6
10	143,8	51,7
11	136,9	53,8
12	130,2	48,5
13	116,4	52,2
14	115,1	20,7
15	113,7	37,4
16	112,9	26,1
17	104,6	27,2
18	103,9	29,5
19	95,7	49,9
20	69,1	67,4
21	63,6	31,9
22	61,8	47,4
23	58,3	25,8
24	49,7	30,8
25	47,2	26,4
26	43,3	28,8
27	39,6	22,8

28	37,0	32,0
29	33,9	38,8
30	31,9	53,4
31	30,5	94,5
32	29,5	35,6
33	26,9	41,6
34	25,6	100,0
35	19,9	72,7
36	19,0	67,8
37	6,6	82,8
38	3,7	78,1

D. Анализ с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии

[00172] DSC проводили с применением дифференциального сканирующего калориметра TA Discovery (TA Instruments, Нью-Касл, Дэлавер). Прибор калибровали с помощью индия. Отбирали навески образцов весом примерно 1-10 мг в герметичные емкости, которые укупоривали с применением крышек с одним отверстием. Образцы для DSC сканировали от 25°C до 300°C при скорости нагревания 10°C/мин. Данные собирали и анализировали с помощью программного обеспечения Trios Analysis (TA Instruments, Нью-Касл, Дэлавер). На термограмме показан один эндотермический пик плавления при ~227°C.

Пример 6. Форма А соединения II, представляющая собой гидрат кальциевой соли

[00173] Форма А соединения II, представляющая собой гидрат кальциевой соли, является наиболее предпочтительной с точки зрения кинетики формы, представляющей собой гидрат кальциевой соли, которая обеспечивает большую сольватацию, растворимость и влияние, чем другие формы, представляющие собой гидрат кальциевой соли.

[00174] Форму А соединения II, представляющую собой гидрат кальциевой соли, получали путем загрузки 0,2 ммоль формы А соединения II (свободная форма) и 0,1 ммоль сухого порошка Ca(OMe)₂ IPA при ~45 мг/мл, и подливали ~10% воды, и нагревали до 70°C. Изначально, все твердые вещества растворялись. Через 5 мин осаждалось белое твердое вещество. Полученную взвесь перемешивали в течение 4 д. при комнатной температуре. Твердое вещество выделяли в качестве формы А соединения II, представляющей собой гидрат кальциевой соли, с помощью вакуумной фильтрации и высушивали под вакуумом при 40°C в течение ночи (выделенный выход ~78%).

[00175] В альтернативном способе получения формы А соединения II,

представляющей собой гидрат кальциевой соли, применяли 10 г формы А соединения **I** (свободная форма), к которой загружали 63 мл IPA и 7 мл воды. Взвесь нагревали до 55-65°C. К смеси загружали 1,1 экв. NaOH. Смесь перемешивали до получения однородного раствора. Затем раствор охлаждали до 25°C и вводили в качестве затравки 0,1 г формы А соединения **II**, представляющей собой гидрат кальциевой соли. Взвесь перемешивали в течение 18 ч. Затем раствор нагревали до 45°C. Во взвесь вводили в качестве затравки 0,1 г формы А соединения **II**, представляющей собой гидрат кальциевой соли. Добавляли раствор 0,55 экв. CaCl₂, 9 мл IPA и 1 мл воды в течение периода времени, составлявшего 5 ч. Полученную взвесь перемешивали в течение 2 ч. Взвесь охлаждали до 20°C в течение периода времени, составлявшего 5 ч. Полученные твердые вещества собирали с помощью вакуумной фильтрации и полученный влажный осадок на фильтре промывали с помощью 50 мл воды. Обеспечивали высушивание на воздухе промытого влажного осадка на фильтре в течение 1 ч. Высушенный на воздухе влажный осадок на фильтре переносили в вакуумную печь при 45°C с продуванием небольшим количеством азота в течение 20 ч. с получением кристаллической формы А соединения **II**, представляющей собой гидрат кальциевой соли (8,5 г, выделенный выход 82%).

А. Порошковая рентгеновская дифракция

[00176] XRPD-дифрактограммы получали при комнатной температуре в режиме отражения с применением Bruker Advance, оснащенного детектором Vantec-1. Образец анализировали в кремниевой кювете от 3 до 40° 2-тета в непрерывном режиме с размером шага, составляющим 0,0144531°, и временем на стадию, составляющим 0,25 с. Образец вращали при 15 об./мин. XRPD-дифрактограмма формы А соединения **II**, представляющей собой гидрат кальциевой соли, показана на **фиг. 3** и обобщена в **таблице 8**.

Таблица 8. Сигналы XRPD кристаллической формы А соединения **II, представляющей собой гидрат кальциевой соли**

Пики XRPD	Угол (градусы 2-тета ± 0,2)	Интенсивность, %
1	18,0	100,0
2	4,2	81,7
3	19,7	71,2
4	22,3	59,5
5	17,8	57,1
6	24,4	54,9
7	10,5	52,5
8	10,6	51,9
9	14,2	50,9
10	20,7	48,8

Пики XRPD	Угол (градусы 2-тета ± 0,2)	Интенсивность, %
11	25,1	48,1
12	19,6	42,1
13	14,8	36,8
14	17,3	35,8
15	25,3	31,2
16	15,3	29,2
17	21,1	28,9
18	12,2	26,6
19	21,9	26,5
20	22,0	24,5
21	13,6	19,1
22	11,8	16,6
23	28,7	15,9
24	25,8	14,6
25	8,3	10,3

В. Подтверждение структуры монокристалла

[00177] Кристаллы, характеризующиеся структурой формы А соединения II, представляющей собой гидрат кальциевой соли, выращивали путем растворения 1 мг формы А соединения II, представляющей собой гидрат кальциевой соли, в 350 мкл смеси дихлорэтан/этанол 90/10, а затем осаждали по механизму пар-кристалл с помощью пентана в течение нескольких дней. Данные рентгеновской дифракции получали как при, 100 К, так и при 298 К на дифрактометре Bruker, оснащенный источником излучения Cu K α ($\lambda=1,5478$ Å) и детектором CCD. Структуру расшифровывали и уточняли с применением пакета программ SHELX (Sheldrick, G.M., Acta Cryst., (2008) A64, 112-122), и результаты кратко изложены в **таблице 9** ниже.

Таблица 9. Подтверждение структуры монокристалла формы А соединения II, представляющей собой гидрат кальциевой соли

Кристаллическая система	Моноклинный	Моноклинный
Пространственная группа:	C2	C2
a (Å)	11,1298(4)	11,1871(10)
b (Å)	13,7688(5)	13,8793(12)
c (Å)	22,2139(8)	22,4114(18)
α (°)	90	90

β (°)	101,9330(10)	101,477(4)
γ (°)	90	90
V (Å ³)	3330,6(2)	3410,2(5)
Z/Z'	2/0,5	2/0,5
Температура	100 К	298 К

С. Твердофазный ЯМР

[00178] Спектр твердофазного ¹³С ЯМР формы А соединения II, представляющей собой гидрат кальциевой соли, представлен на **фиг. 4** и обобщен в **таблице 10**.

Таблица 10. Твердофазный ЯМР формы А соединения II, представляющей собой гидрат кальциевой соли

№ пика	Химический сдвиг [ppm] ± 0,2	Интенсивность [отн.]
1	178,3	27,0
2	165,2	38,8
3	158,2	27,6
4	155,8	32,7
5	153,1	20,5
6	150,9	29,9
7	143,4	42,1
8	136,8	41,3
9	127,9	31,5
10	116,3	27,4
11	114,6	48,2
12	112,1	47,4
13	98,6	27,4
14	93,6	41,2
15	69,5	33,0
16	68,6	17,0
17	63,8	55,6
18	57,7	43,1

19	51,8	50,2
20	42,9	34,2
21	37,2	49,9
22	31,2	16,9
23	29,6	48,1
24	26,4	100,0
25	20,8	77,4
26	17,0	65,8
27	7,8	44,7
28	5,3	48,8
29	2,6	18,7

D. Анализ с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии

[00179] DSC-термограмму получали с применением TA Instruments DSC Q2000. Образец нагревали при 10°C/мин. от 30°C до 350°C. На термограмме показан эндотермический пик при ~223°C.

Пример 7. Форма D соединения II, представляющая собой гидрат кальциевой соли

[00180] Форма D соединения II, представляющая собой гидрат кальциевой соли, является наиболее устойчивой формой гидрата кальциевой соли в определенных условиях, как, например, в смеси этанола и воды.

[00181] К примерно 25 мг формы A соединения II, представляющей собой гидрат кальциевой соли, загружали 0,5 мл смеси EtOH:вода 67:33 вес/вес. Взвесь нагревали до 65°C в течение 8 д. Полученное твердое вещество, собранное с помощью вакуумной фильтрации, являлось формой D соединения II, представляющей собой гидрат кальциевой соли.

[00182] В качестве альтернативы, форму D соединения II, представляющую собой гидрат кальциевой соли, получали из 89 г формы A соединения II, представляющей собой гидрат натриевой соли, к которому загружали 1080 мл IPA и 120 мл воды. Взвесь нагревали до 55-65°C. К взвеси загружали 18 г затравки формы D соединения II, представляющей собой гидрат кальциевой соли. Взвесь подвергали влажному помолу, в то же время добавляли раствор 0,55 экв. CaCl₂, 81 мл IPA и 9 мл воды в течение периода времени, составлявшего 5 ч. Обеспечивали работу мельницы для влажного помола до тех пор, пока с помощью порошковой рентгеновской дифракции не подтверждали, что вся взвесь являлась формой D соединения I, представляющей собой гидрат кальциевой соли. Полученные твердые вещества собирали с помощью вакуумной фильтрации и осадок на фильтре промывали с помощью 350 мл воды. Обеспечивали высушивание на воздухе

промытого влажного осадка на фильтре в течение 1 ч. Высушенный на воздухе осадок на фильтре переносили в вакуумную печь при 45°C с продуванием небольшим количеством азота в течение 20 ч. с получением кристаллической формы D соединения II, представляющей собой гидрат кальциевой соли (83,15 г, выделенный выход 90,6%).

[00183] Форма D соединения II, представляющая собой гидрат кальциевой соли, является наиболее устойчивой полиморфной формой в смеси IPA/вода с активностью в воде, составляющей 0,1-0,95, при температурах от температуры окружающей среды до 60°C.

А. Порошковая рентгеновская дифракция

[00184] Спектры порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) записывали при комнатной температуре в режиме отражения с применением системы PANalytical Empyrean, оснащенной источником в виде герметизированной трубки и детектором PIXcel 1D Medipix-2 (Malvern PANalytical Inc, Вестборо, Массачусетс). Рентгеновский излучатель работал при напряжении, составляющем 45 кВ, и силе тока, составляющей 40 мА, с медным излучением (1,54060 Å). Образец порошка помещали в кювету с заполнением в задней части и загружали в устройство. Образец сканировали в диапазоне от приблизительно 3° до приблизительно 40° 2 θ с размером шага, составляющим 0,0131303°, и 49,725 с на шаг. XRPD-дифрактограмма формы D соединения I, представляющей собой гидрат кальциевой соли, показана на **фиг. 5** и обобщена в **таблице 11**.

Таблица 11. Сигналы XRPD кристаллической формы D соединения II, представляющей собой гидрат кальциевой соли

Пики XRPD	Угол (градусы 2-тета \pm 0,2)	Интенсивность, %
1	16,2	100,0
2	22,8	79,8
3	6,1	79,3
4	19,7	61,5
5	15,5	53,6
6	15,4	53,0
7	22,1	52,9
8	21,5	49,1
9	5,5	47,0
10	23,0	43,3
11	18,1	41,5
12	18,2	38,9
13	15,8	36,7

14	17,5	34,6
15	25,9	34,1
16	25,4	16
17	12,9	17
18	20,2	18
19	19,4	19
20	23,7	20
21	20,7	21
22	16,4	22
23	20,6	23
24	13,8	30,5
25	7,5	28,4
26	19,03	28,2
27	19,0	27,7
28	29,1	27,5
29	24,6	26,3
30	27,6	25,1
31	29,8	33,6
32	8,8	33,5
33	26,5	33,2
34	14,4	32,4
35	11,3	32,1
36	24,1	31,3
37	28,7	31,2
38	27,3	30,6
39	18,6	17,4
40	23,3	16,3
41	15,0	15,7
42	11,0	15,3
43	9,5	13,4
44	6,5	12,6
45	10,3	12,2

В. Подтверждение структуры монокристалла

[00185] Кристаллы выбирали из формы D соединения II, представляющей собой гидрат кальциевой соли, обработанных способом в смеси этанол/вода. Данные рентгеновской дифракции получали при 100 К на дифрактометре Bruker, оснащенный источником излучения Cu K_α (λ=1,5478), предоставляемым вращающимся анодом Rigaku MM007HF, и детектором CMOS. Структуру расшифровывали и уточняли с применением программы SHELX (Sheldrick, G.M., Acta Cryst., (2008) A64, 112-122), и результаты обобщены в таблице 12.

Таблица 12. Подтверждение структуры монокристалла формы D соединения II, представляющей собой гидрат кальциевой соли

Кристаллическая система	Триклинная
Пространственная группа	P1
a (Å)	12,783(3)
b (Å)	16,639(3)
c (Å)	18,190(4)
α (°)	64,932(12)
β (°)	75,095(14)
γ (°)	68,220(13)
V (Å ³)	3231,3(13)
Z/Z'	1/1
Температура	100 К

С. Твердофазный ЯМР

[00186] Спектр твердофазного ¹³C ЯМР формы С соединения I, представляющей собой гидрат кальциевой соли, представлен на **фиг. 6** и обобщен в **таблице 13**.

Таблица 13. Твердофазный ЯМР формы D соединения II, представляющей собой гидрат кальциевой соли

№ пика	Химический сдвиг [ppm] ± 0,2	Интенсивность [отн.]
1	179,8	22,0
2	176,9	14,0
3	176,3	13,7
4	165,8	34,1
5	164,4	33,6
6	160,9	33,0
7	159,9	32,8
8	158,5	23,1
9	154,8	22,2

10	154,3	24,4
11	153,3	16,2
12	149,5	33,1
13	147,9	20,4
14	143,8	28,0
15	142,5	27,7
16	142,0	29,6
17	140,4	25,0
18	139,5	19,3
19	137,3	20,4
20	136,7	29,3
21	130,2	29,6
22	127	16,4
23	125,6	28,3
24	120,9	11,5
25	118,5	47,2
26	117,5	27,1
27	115,0	7,6
28	113,8	15,0
29	112,0	10,9
30	110,7	42,5
31	108,8	10,6
32	100,1	13,7
33	98,6	36,6
34	95,2	23,9
35	94,7	41,8
36	93,2	26,1
37	92,6	22,0
38	70,1	27,2
39	68,3	42,8
40	63,5	46,0
41	62,3	30,6
42	61,4	24,0
43	58,4	4,2

44	56,7	20,9
45	55,2	28,2
46	52,1	22,1
47	51,8	23,1
48	50,3	16,2
49	49,4	30,2
50	44,3	11,2
51	40,4	9,3
52	39,3	38,6
53	35,0	41,6
54	33,4	35,8
55	32,0	41,7
56	29,8	45,0
57	28,4	45,8
58	26,9	43,7
59	24,7	31,2
60	20,1	100,0
61	18,8	62,3
62	18,5	64,2
63	18,2	58,0
64	6,5	60,3
65	5,1	47,4
66	4,7	47,8
67	3,8	54,4
68	3,3	52,2
69	1,6	22,5

D. Анализ с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии

[00187] DSC проводили с применением дифференциального сканирующего калориметра TA Discovery (TA Instruments, Нью-Касл, Дэлавер). Прибор калибровали с помощью индия. Отбирали навески образцов весом примерно 1-10 мг в герметичные емкости, которые закупоривали с применением крышек с одним отверстием. Образцы для DSC сканировали от 25°C до 300°C при скорости нагревания 10°C/мин. Данные собирали и анализировали с помощью программного обеспечения Trios Analysis (TA Instruments, Нью-Касл, Дэлавер). На термограмме показаны несколько эндотермических пиков при ~182°C и ~208°C.

Пример 8. Эффективность данных в отношении 250 мг соединения I

[00188] В клиническом испытании проводили сравнительное исследование в отношении абсолютных изменений SwCl через 12 недель у субъектов с мутациями воротного механизма ионных каналов, которые находились на стабильном лечении ивакафтором. Соединение I считали в общем безопасным и хорошо переносимым при 150 мг и 250 мг в течение 12 недель. Доза 250 мг продемонстрировала улучшение SwCl на 12 неделе по сравнению с исходным уровнем ивакафтора, при этом доза 150 мг соединения I продемонстрировала снижение SwCl по сравнению с исходным уровнем ивакафтора.

Таблица 14. Анализ абсолютного изменения SwCl			
	Ивакафтор 150 мг q12h N=11	Соединение I 150 мг qd N=23	Соединение I 250 мг qd N=24
Исходный уровень; среднее значение (SD)	54,6 (23,1)	52,0 (16,6)	55,0 (26,5)
Абсолютное изменение на 12 неделе:			
Среднее значение LS (SE)	0,9 (5,2)	3,3 (3,9)	-6,5 (3,8)
95% CI среднего значения LS	(-9,5, 11,3)	(-4,6, 11,2)	(-14,1, 1,2)
Среднее отличие LS по сравнению с ивакафтором, 95% CI		2,4 (-10,6, 15,5)	-7,3 (-20,2, 5,6)

Пример 9. Получение иллюстративного состава таблетки

[00189] Взвешивали внутригранулярные компоненты в **таблице 15** (высушенная распылением дисперсия (SDD) соединения I, форма D соединения II, представляющая собой гидрат кальциевой соли, SDD соединения III, микрокристаллическая целлюлоза и краскармеллоза натрия) и просеивали через сито и помещали в бункерный смеситель. Эти компоненты перемешивали и объединяли с получением внутригранулированной порошковой смеси. Внутригранулированную порошковую смесь подвергали сухому гранулированию с применением роликового пресса и затем измельчали в гранулы. Внегранулярную микрокристаллическую целлюлозу взвешивали, пропускали через сито и смешивали с измельченными гранулами в бункерном смесителе. Стеарат магния взвешивали и просеивали, затем добавляли в бункерный смеситель и смешивали. Смешанные компоненты спрессовывали с применением роторного таблеточного пресса с усилителем с получением таблетки с требуемым весом ядра и прочностью на раздавливание. Таблетки затем помещали в устройство для нанесения покрытия с добавлением нефункционального покрытия.

Таблица 15. Иллюстративный состав таблетки, содержащий 125 мг соединения I, 10,6 мг формы D соединения II, представляющей собой гидрат кальциевой соли, и

50 мг соединения III.

	Ингредиент	Количество в расчете на таблетку (мг)
Внутригранулярный	SDD соединения I (80 вес. % соединения I, 19,5 вес. % ацетатсукцината гипромеллозы и 0,5 вес. % лаурилсульфата натрия)	156,3
	форма D соединения II, представляющая собой гидрат кальциевой соли	10,6
	SDD соединения III (80 вес. % соединения III, 20 вес. % гипромеллозы)	62,5
	Микрокристаллическая целлюлоза	55,1
	Кроскармеллоза натрия	22,8
Внегранулярный	Микрокристаллическая целлюлоза	68,9
	Стеарат магния	3,8
Пленочное покрытие	Opadry 20A100021	11,4
Всего		391,4

Другие варианты осуществления

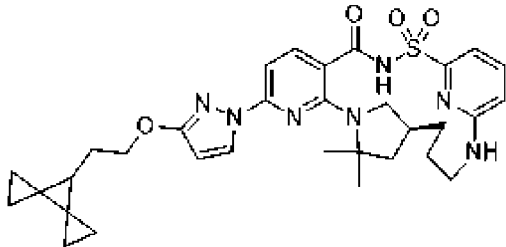
В вышеизложенном обсуждении раскрыты и описаны только иллюстративные варианты осуществления настоящего изобретения. Специалисту в данной области техники будет понятно из такого обсуждения и из прилагаемых графических материалов и формулы изобретения, что в них могут быть внесены различные изменения, модификации и вариации без отступления от сущности и объема настоящего изобретения, определенного в нижеследующей формуле изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение каждые сутки:

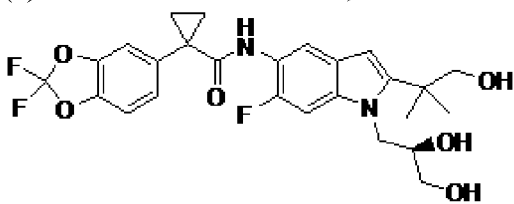
(a) 250 мг соединения **I** или эквивалентного количества его фармацевтически приемлемой соли; и

(b) 21,24 мг формы D соединения **II**, представляющей собой гидрат кальциевой соли,



(соединение **II**); и

(c) 100 мг соединения **III**,



(соединение **III**),

или эквивалентного количества его фармацевтически приемлемых солей.

2. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение каждые сутки:

(a) 250 мг соединения **I**;

(b) 21,240 мг формы D соединения **II**, представляющей собой гидрат кальциевой соли; и

(c) 100 мг соединения **III**

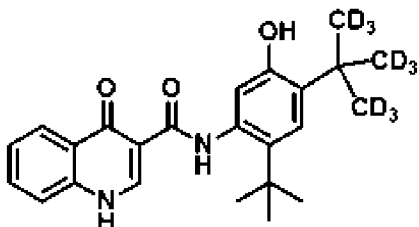
пациенту, нуждающемуся в этом.

3. Способ по п. 1 или п. 2, где соединения **I**, **II** и **III** вводят в отдельных композициях.

4. Способ по п. 1 или п. 2, где соединения **I**, **II** и **III** вводят в одной композиции.

5. Способ по п. 1 или п. 2, где соединения **I**, **II** и **III** вводят в виде двух композиций однократно каждые сутки, при этом каждая композиция содержит 125 мг соединения **I**, 10,62 мг формы D соединения **II**, представляющей собой гидрат кальциевой соли, и 50 мг соединения **III**.

6. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение 250 мг соединения **I**,



(соединение **I**),

или эквивалентного количества его фармацевтически приемлемой соли один раз в сутки пациенту, нуждающемуся в этом.

7. Способ по любому из пп. 1-6, где пациент является гомозиготным по мутации F508del или имеет генотип F508del/минимальная функция, генотип F508del/воротный

механизм ионных каналов или генотип F508del/остаточная функция.

8. Способ по любому из пп. 1-6, где пациент имеет гетерозиготный генотип и одну мутацию F508del.

9. Способ по п. 8, где пациент имеет одну мутацию, выбранную из таблицы 3.

10. Способ по п. 8, где пациент имеет одну мутацию, выбранную из таблицы 4.

11. Способ по любому из пп. 1-6, где пациент имеет по меньшей мере одну мутацию, выбранную из таблицы 4.

12. Фармацевтическая композиция, содержащая:

(a) 250 мг соединения **I** или эквивалентного количества его фармацевтически приемлемой соли,

(b) 21,24 мг формы **D** соединения **II**, представляющей собой гидрат кальциевой соли,
и

(c) 100 мг соединения **III** или эквивалентного количества его фармацевтически приемлемой соли.

13. Фармацевтическая композиция, содержащая:

(a) 250 мг соединения **I**,

(b) 21,24 мг формы **D** соединения **II**, представляющей собой гидрат кальциевой соли,
и

(c) 100 мг соединения **III**.

14. Фармацевтическая композиция, содержащая:

(a) 125 мг соединения **I** или эквивалентного количества его фармацевтически приемлемой соли,

(b) 10,62 мг формы **D** соединения **II**, представляющей собой гидрат кальциевой соли,
и

(c) 50 мг соединения **III** или эквивалентного количества его фармацевтически приемлемой соли.

15. Фармацевтическая композиция, содержащая:

(a) 125 мг соединения **I**,

(b) 10,62 мг формы **D** соединения **II**, представляющей собой гидрат кальциевой соли,
и

(c) 50 мг соединения **III**.

16. Таблетка, содержащая:

(a) 156,3 мг твердой дисперсии, содержащей соединение **I**, где твердая дисперсия содержит:

(i) 80 вес. % соединения **I** в пересчете на вес твердой дисперсии,

(ii) 19,5 вес. % ацетатсукцината гипромеллозы в пересчете на вес твердой дисперсии
и

(iii) 0,5 вес. % лаурилсульфата натрия в пересчете на вес твердой дисперсии;

(b) 10,6 мг формы **D** соединения **II**, представляющей собой гидрат кальциевой соли;

(c) 62,5 мг твердой дисперсии, содержащей соединение **III**, где твердая дисперсия

содержит:

- (i) 80 вес. % соединения **III** в пересчете на вес твердой дисперсии и
- (ii) 20 вес. % гипромеллозы в пересчете на вес твердой дисперсии;
- (d) 124,0 мг микрокристаллической целлюлозы;
- (e) 22,8 мг кроскармеллозы натрия и
- (f) 3,8 мг стеарата магния.

17. Таблетка, содержащая:

- (a) 156,3 мг твердой дисперсии, содержащей соединение **I**, где твердая дисперсия

содержит:

- (i) 80 вес. % соединения **I** в пересчете на вес твердой дисперсии,
- (ii) 19,5 вес. % ацетатсукцината гипромеллозы в пересчете на вес твердой дисперсии

и

- (iii) 0,5 вес. % лаурилсульфата натрия в пересчете на вес твердой дисперсии;
- (b) 10,6 мг формы **D** соединения **II**, представляющей собой гидрат кальциевой соли;
- (c) 62,5 мг твердой дисперсии, содержащей соединение **III**, где твердая дисперсия

содержит:

- (i) 80 вес. % соединения **III** в пересчете на вес твердой дисперсии и
- (ii) 20 вес. % гипромеллозы в пересчете на вес твердой дисперсии;
- (d) 124,0 мг микрокристаллической целлюлозы;
- (e) 22,8 мг кроскармеллозы натрия;
- (f) 3,8 мг стеарата магния и
- (g) 11,4 мг пленочного покрытия.

18. Таблетка, содержащая:

- (a) 156,3 мг твердой дисперсии, содержащей соединение **I**, где твердая дисперсия

содержит:

- (i) 80 вес. % соединения **I** в пересчете на вес твердой дисперсии,
- (ii) 19,5 вес. % ацетатсукцината гипромеллозы в пересчете на вес твердой дисперсии

и

- (iii) 0,5 вес. % лаурилсульфата натрия в пересчете на вес твердой дисперсии;
- (b) 10,6 мг формы **D** соединения **II**, представляющей собой гидрат кальциевой соли;

и

- (c) 62,5 мг твердой дисперсии, содержащей соединение **III**, где твердая дисперсия

содержит:

- (i) 80 вес. % соединения **III** в пересчете на вес твердой дисперсии и
- (ii) 20 вес. % гипромеллозы в пересчете на вес твердой дисперсии.

19. Таблетка по п. 18, где таблетка дополнительно содержит 70-170 мг микрокристаллической целлюлозы.

20. Таблетка по п. 18, где таблетка дополнительно содержит 10-40 мг кроскармеллозы натрия.

21. Таблетка по п. 18, где таблетка дополнительно содержит 70-170 мг

микрокристаллической целлюлозы и 10-40 мг кроскармеллозы натрия.

22. Таблетка, содержащая:

(a) 156,3 мг твердой дисперсии, содержащей соединение **I**, где твердая дисперсия содержит:

(i) 80 вес. % соединения **I** в пересчете на вес твердой дисперсии,

(ii) 19,5 вес. % ацетатсукцината гипромеллозы в пересчете на вес твердой дисперсии

и

(iii) 0,5 вес. % лаурилсульфата натрия в пересчете на вес твердой дисперсии;

(b) 10,6 мг формы D соединения **II**, представляющей собой гидрат кальциевой соли;

(c) 62,5 мг твердой дисперсии, содержащей соединение **III**, где твердая дисперсия содержит:

(i) 80 вес. % соединения **III** в пересчете на вес твердой дисперсии и

(ii) 20 вес. % гипромеллозы в пересчете на вес твердой дисперсии;

(d) 125,0 мг микрокристаллической целлюлозы;

(e) 22,8 мг кроскармеллозы натрия и

(f) 2,9 мг стеарата магния.

23. Таблетка, содержащая:

(a) 156,3 мг твердой дисперсии, содержащей соединение **I**, где твердая дисперсия содержит:

(i) 80 вес. % соединения **I** в пересчете на вес твердой дисперсии,

(ii) 19,5 вес. % ацетатсукцината гипромеллозы в пересчете на вес твердой дисперсии

и

(iii) 0,5 вес. % лаурилсульфата натрия в пересчете на вес твердой дисперсии;

(b) 10,6 мг формы D соединения **II**, представляющей собой гидрат кальциевой соли;

(c) 62,5 мг твердой дисперсии, содержащей соединение **III**, где твердая дисперсия содержит:

(i) 80 вес. % соединения **III** в пересчете на вес твердой дисперсии и

(ii) 20 вес. % гипромеллозы в пересчете на вес твердой дисперсии;

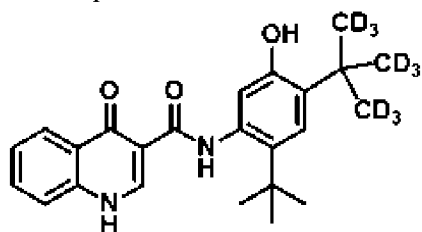
(d) 124,5 мг микрокристаллической целлюлозы;

(e) 22,8 мг кроскармеллозы натрия;

(f) 3,8 мг стеарата магния и необязательно

(g) 15,9 мг пленочного покрытия.

24. Фармацевтическая композиция, содержащая 250 мг соединения **I**,

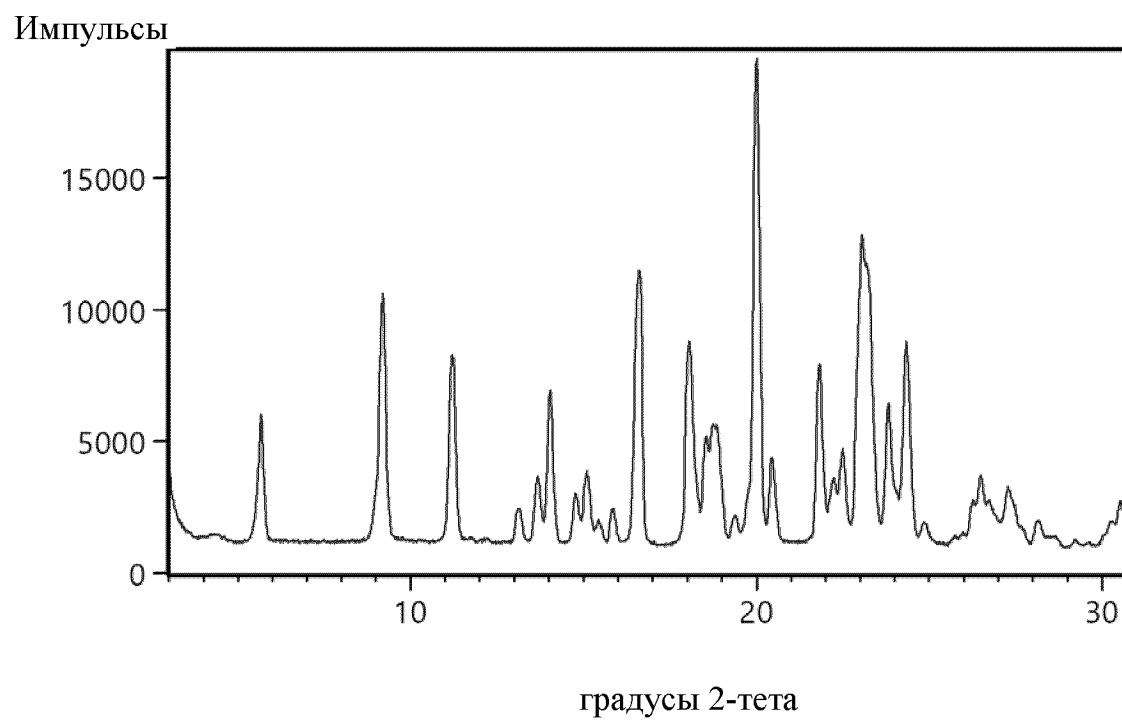


(соединение **I**),

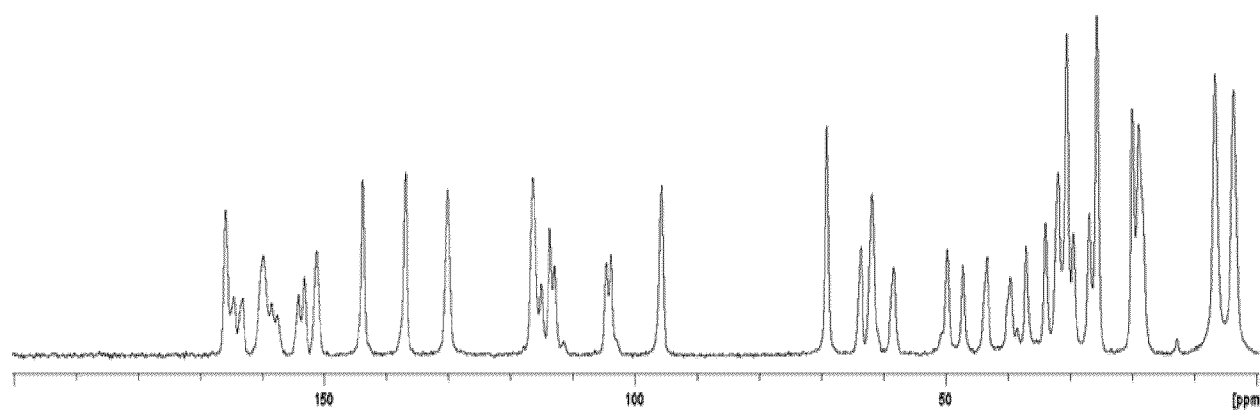
или эквивалентного количества его фармацевтически приемлемой соли.

По доверенности

1/3

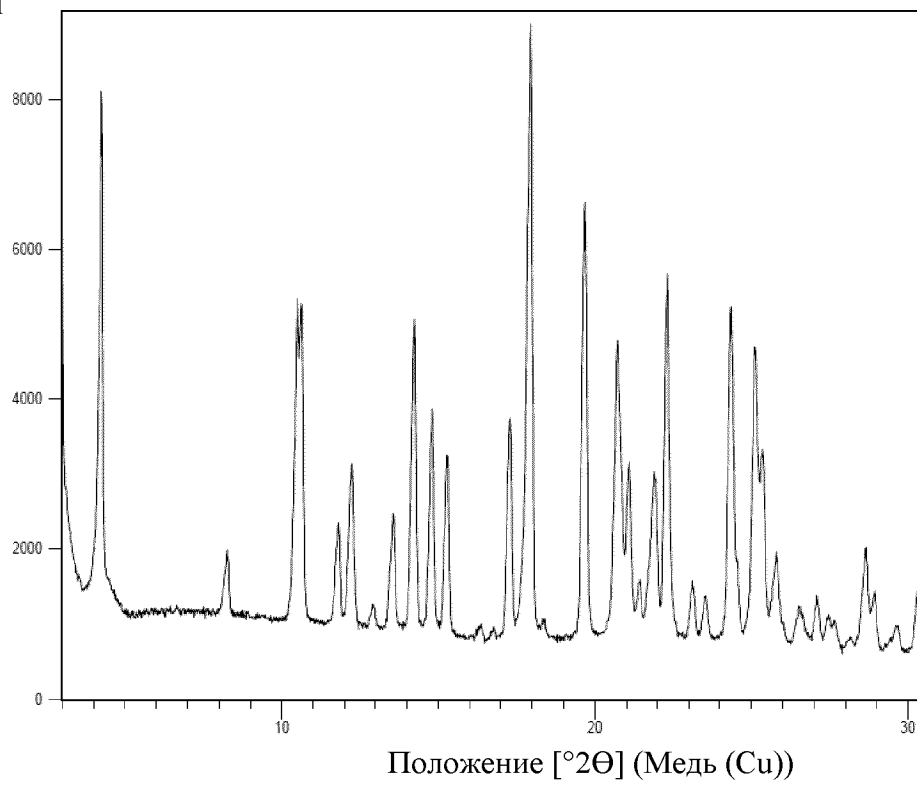


Фиг. 1

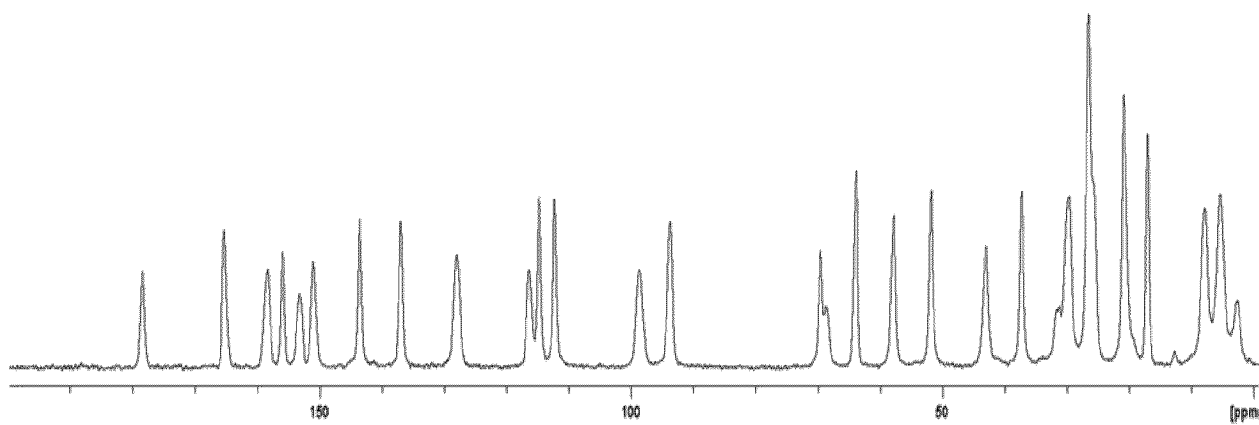


Фиг. 2

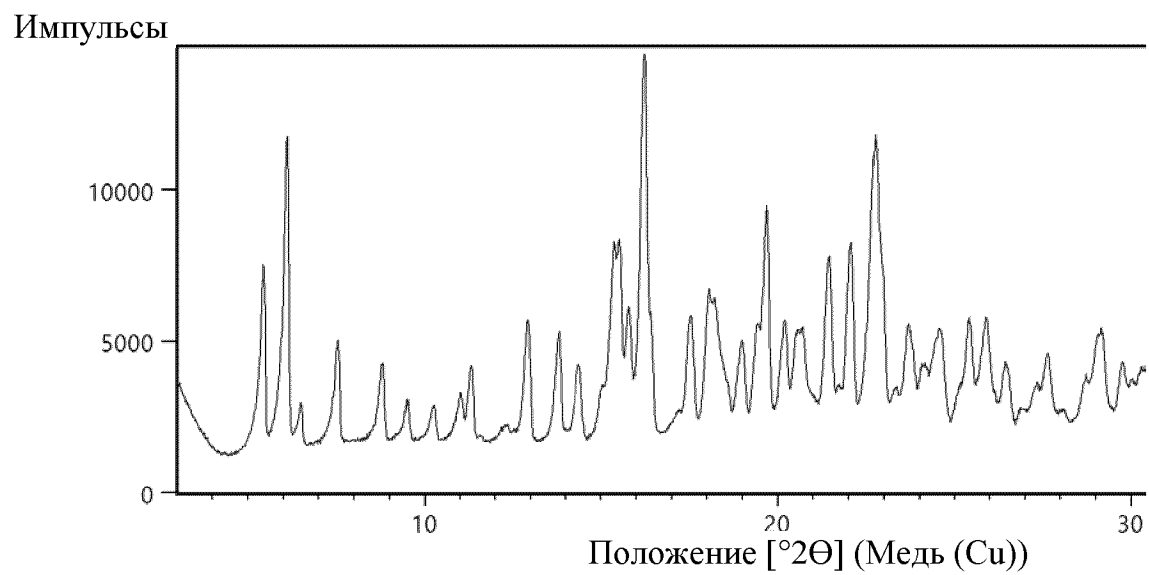
Импульсы



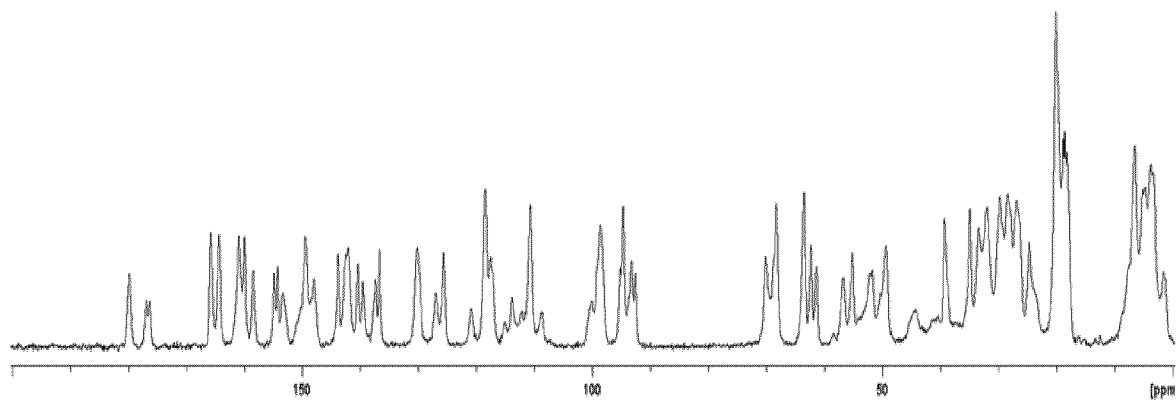
Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6