

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202292205 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.11.11

(22) Дата подачи заявки
2021.01.29

(51) Int. Cl. *A61K 31/4162* (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ДЕФИЦИТА АЛЬФА-1-АНТИТРИПСИНА

(31) 62/967,878; 63/029,971

(32) 2020.01.30; 2020.05.26

(33) US

(86) PCT/US2021/015614

(87) WO 2021/155087 2021.08.05

(71) Заявитель:
ВЕРТЕКС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ
ИНКОРПОРЕЙТЕД (US)

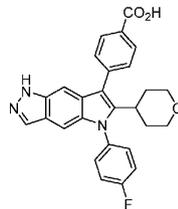
(72) Изобретатель:

Бозик Кармен, Чиринчоне Бренда,
Хеа Брайн Дж., Индженито Эдвард,
Кумар Санджив, Мариговда Гаутхам,
Панорчан Портула, Петерсон Марк
Кристофер, Ри Дэвид, Стайлз Дэвид
Кент, Тянь Бошэн, Чжан Вэйянь (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) В изобретении описаны способы лечения дефицита альфа-1-антитрипсина (AATD), включающие введение соединения I, его дейтерированного производного и/или его фармацевтически приемлемой соли



В изобретении также описаны фармацевтические композиции, содержащие соединение I, его дейтерированное производное и/или его фармацевтически приемлемую соль.

A1

202292205

202292205

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-575158EA/019

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ДЕФИЦИТА АЛЬФА-1-АНТИТРИПСИНА

[0001] Данная заявка испрашивает преимущество приоритета предварительной заявки на патент США № 62/967878, поданной 30 января 2020 г., и предварительной заявки на патент США № 63/029971, поданной 26 мая 2020 г., содержание каждой из которых включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[0002] В данном документе представлены способы лечения дефицита альфа-1-антитрипсина (AATD), включающие введение соединения I и/или его фармацевтически приемлемой соли.

[0003] AATD представляет собой генетическое нарушение, характеризующееся низкими уровнями циркулирующего альфа-1-антитрипсина (AAT). AAT продуцируется главным образом в печени и секретируется в кровь, хотя другие типы клеток, в том числе эпителиальные клетки легких, моноциты, макрофаги и нейтрофилы, локально продуцируют небольшое количество белка (Bergin, et al., *Sci Transl Med.* 2014; 6(217):217ra1; Geraghty, et al., *Am J Respir Crit Care Med.* 2014; 190(11):1229-42). AAT ингибирует несколько сериновых протеиназ, секретируемых полиморфоядерными нейтрофилами (PMN; в первую очередь эластазу нейтрофилов, катепсин G и протеиназу-3), и, таким образом, защищает такие органы, как легкие, от повреждения этими протеиназами, особенно в периоды инфекции и усиления воспаления.

[0004] Мутация, чаще всего ассоциированная с AATD, предусматривает замену лизина на глутаминовую кислоту (E342K) в гене *SERPINA1*, который кодирует белок AAT. Данная мутация, известная как Z-мутация, приводит к неправильному сворачиванию транслированного белка, который полимеризуется в гепатоцитах и не секретируется в кровоток. Следовательно, уровни циркулирующего AAT у индивидуумов, гомозиготных по Z-мутации (*PiZZ*), значительно снижены; только примерно 15% мутантных белков Z-AAT сворачиваются правильно и секретируются гепатоцитами в кровоток.

[0005] Накопление полимеризованного белка Z-AAT в гепатоцитах вызывает цитотоксичность, которая может привести к заболеванию печени новорожденных или прогрессирующему заболеванию печени во взрослом возрасте, что может привести к циррозу или раку печени. Снижение уровней циркулирующего активного AAT приводит к дисбалансу между протеиназной и антипротеиназной активностью, что оказывает наибольшее влияние на легкие. Следовательно, ткань легкого со временем повреждается, что приводит к эмфиземе, которая является одной из патологий, возникающих в легких у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (COPD), которая способствует развитию слабо обратимой обструкции дыхательных путей, характерной для COPD. Эмфизема у пациентов с *PiZZ*, как правило, проявляется в среднем возрасте и обычно приводит к прогрессирующему снижению функции легких, снижению качества жизни и сокращению продолжительности жизни (в среднем 67 лет). Piitulainen and Tanash, *COPD*

2015; 12(1):36-41. Индивидуумы с *PiZZ* составляют большинство (~95%) людей с клинически значимым заболеванием легких, ассоциированным с AATD. Накопление полимеризованного белка Z-ААТ в гепатоцитах вызывает цитотоксичность, которая может привести к заболеванию печени новорожденных или прогрессирующему заболеванию печени во взрослом возрасте, что может привести к циррозу или раку печени.

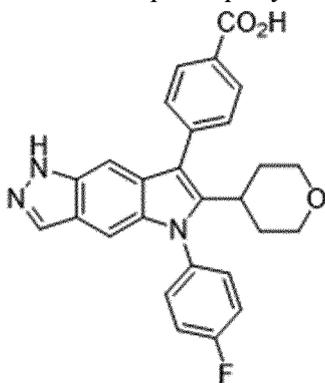
[0006] Более легкая форма AATD ассоциирована с мутацией в гене альфа-1-антитрипсина, известной как SZ-мутация, которая вызывает клинически значимое заболевание легких, но не заболевание печени. Fregonese and Stolk, *Orphanet J Rare Dis.* 2008; 33:16. Как и в случае наличия мутации ZZ, дефицит циркулирующего ААТ у субъектов с наличием SZ-мутации приводит к беспрепятственной активности сериновых протеиназ, которая со временем разрушает ткань легких и может привести к эмфиземе, в частности у курильщиков.

[0007] Существующий в настоящее время стандарт лечения индивидуумов с дефицитом ААТ, у которых имеется значительное заболевание легких или печени или у которых проявляются признаки его развития, представляет собой аугментационную терапию (заместительная терапия ААТ). Аугментационная терапия ААТ включает введение объединенного очищенного концентрата белка плазмы крови человека для увеличения сниженных уровней циркулирующего ААТ у субъектов с тяжелой формой AATD. В рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях по снимкам компьютерной томографии было продемонстрировано, что инфузии белка плазмы крови замедляют степень прогрессирования эмфиземы. Однако аугментационная терапия ААТ не останавливает прогрессирование заболевания легких, а также не восстанавливает острофазный ответ ААТ, возникающий в ответ на различные поражения у здоровых (PiMM) субъектов. Во время нормального острофазного ответа ААТ уровни ААТ в плазме крови увеличиваются примерно в 2 раза в ответ на поражение (например, обострение болезни легких), что обеспечивает большую защиту легкого от повышенного содержания в легких сериновых протеиназ, происходящих из PMN, что связано с усложненным нейтрофильным воспалением легких, которое возникает во время обострения болезни легких. Подобным образом, хотя заместительная терапия ААТ демонстрирует перспективу в замедлении прогрессирования эмфиземы у субъектов с тяжелой формой AATD, только 2% введенного лекарственного средства достигает легких. Кроме того, заместительная терапия ААТ требует еженедельных посещений для осуществления лечения, что обременительно для пациентов. Таким образом, существует текущая потребность в новых и более эффективных средствах лечения AATD.

[0008] 4-[5-(4-Фторфенил)-6-тетрагидропиран-4-ил-1H-пирроло[2,3-f]индазол-7-ил]бензойная кислота (соединение I), раскрытая в PCT/US2020/032832, поданной 14 мая 2020 г., разрабатывается в качестве средства лечения AATD. Соединение I способствует правильному сворачиванию Z-ААТ в моделях нескольких клеточных линий, предотвращая полимеризацию внутриклеточного белка Z-ААТ и увеличивая секрецию

функционально активного ААТ. Соединение I также способствует правильному сворачиванию и секреции функционально активного ААТ у трансгенных мышей, сконструированных для экспрессии Z-ААТ человека. Таким образом, соединение I обладает потенциалом для устранения как аспектов потери функции, так и аспектов приобретения функции Z-мутации. Посредством восстановления физиологических уровней активности циркулирующего ААТ соединение I может снижать риск заболевания легких. Посредством предотвращения образования Z-полимера в печени соединение I может снизить риск развития прогрессирующего заболевания печени (фиброза и цирроза).

[0009] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению, способному к модуляции активности альфа-1-антитрипсина, 4-[5-(4-фторфенил)-6-тетрагидропиран-4-ил-1H-пирроло[2,3-f]индазол-7-ил]бензойной кислоте (соединение I) и его фармацевтически приемлемым солям. Соединение I можно изобразить как характеризующееся следующей структурой:



Соединение I

[0010] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение I и/или по меньшей мере одну его фармацевтически приемлемую соль, при этом композиции могут дополнительно содержать по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент и/или по меньшей мере один носитель. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены способы лечения ААТД, включающие введение соединения I и/или по меньшей мере одной его фармацевтически приемлемой соли, необязательно в качестве части фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере один дополнительный компонент, нуждающемуся в этом субъекту. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены способы получения соединения I и/или его фармацевтически приемлемых солей.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

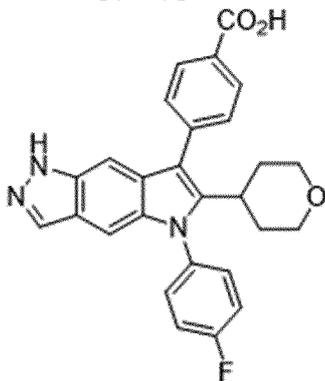
[0011] На **ФИГ. 1** представлена схема дизайна исследования фазы 2 для субъектов, которые никогда не проходили аугментационную терапию.

[0012] На **ФИГ. 2** представлена схема дизайна исследования фазы 2 для субъектов, которые в какое-либо время проходили аугментационную терапию.

Определения

[0013] «Соединение I», используемое по всему настоящему изобретению,

относится к 4-[5-(4-фторфенил)-6-тетрагидропиран-4-ил-1H-пирроло[2,3-f]индазол-7-ил]бензойной кислоте, которая может быть изображена, как характеризующаяся следующей структурой.



Соединение I

[0014] Соединение I может находиться в форме фармацевтически приемлемой соли.

[0015] Применяемый в данном документе «ААТ» означает альфа-1-антитрипсин. Используемый в данном документе «ААТD» означает дефицит альфа-1-антитрипсина.

[0016] Используемые в данном документе «мутации» могут означать мутации в гене *SERPINA1* (гене, кодирующем ААТ) или влияние изменений в последовательности гена на белок ААТ. «Мутация гена *SERPINA1*» означает мутацию в гене *SERPINA1*, и «мутация белка ААТ» означает мутацию, которая вызывает изменение в аминокислотной последовательности белка ААТ. Генетические дефект, или мутация, или замена в нуклеотидах в гене в целом приводят к мутации в белке ААТ, транслированном с этого гена.

[0017] При использовании в данном документе пациент, который является «гомозиготным» по определенной генной мутации, характеризуется одинаковой мутацией в каждом аллеле.

[0018] 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.

[0019] При использовании в данном документе пациент, который характеризуется генотипом *PiZZ*, представляет собой пациента, который является гомозиготным по Z-мутации в белке А1АТ.

[0020] При использовании в данном документе термин «активный фармацевтический ингредиент» или «терапевтическое средство» («АПИ») означает биологически активное соединение.

[0021] При использовании 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.

[0022] Применяемый в данном документе «ULN» означает «верхнюю границу нормального диапазона».

[0023] 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 | Бензатиновая |
| Бензолсульфонат | Изетионат | Хлорпрокаиновая |
| Бензоат | Лактат | Холиновая |
| Бикарбонат | Лактобионат | Диэтаноламиновая |
| Битартрат | Малат | Этилендиаминовая |
| Бромид | Малеат | Меглюминовая |
| Эдетат кальция | Манделат | Прокаиновая |
| 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 | Основный ацетат | |
| Гексилрезорцинат | Сукцинат | |
| Гидрабаминовая | Сульфат | |
| Гидробромид | Таннат | |
| Гидрохлорид | Тартрат | |
| Гидроксинафтоат | Теоклат | |
| | Триэтиодид | |

[0024] 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, fumarat, 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, ундеканат и валерат. Фармацевтически приемлемые соли, полученные из подходящих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аммония и $N^+(C_{1-4}алкил)_4$. 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 галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат. Другие подходящие неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей включают безилатные и глюкозаминовые соли.

[0025] Термины «пациент» и «субъект» используются взаимозаменяемо и

относятся к животному, включая человека.

[0026] Используемые в данном документе термины «лечение», «осуществление лечения» и подобные обычно означают облегчение ААТД или его симптомов и/или уменьшение тяжести ААТД или его симптомов у субъекта.

[0027] 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.

[0028] 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, который понимается 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 означать допустимую ошибку для конкретного значения, определяемую 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 (т. е. \pm) 20%, 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% или 0,5% от заданного значения или диапазона.

[0029] Специалист средней квалификации в данной области техники поймет, что если раскрыто количество «соединения и/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.

[0030] Используемый в данном документе термин «суточное» количество соединения I и/или его фармацевтически приемлемой соли относится к общему количеству, вводимому за один день, но не ограничивает частоту введения в день. Суточную дозу, вводимую пациенту, можно вводить один или более раз в сутки, например два раза в сутки или три раза в сутки (где каждое из нескольких введений включает введение некоторого количества соединения I и/или его фармацевтически приемлемой соли, которое меньше чем «суточное» количество, учитывая, что «суточное» количество относится к общему количеству, вводимому за одни сутки). Каждое введение соединения I и/или его фармацевтически приемлемой соли может состоять из введения

соединения I и/или его фармацевтически приемлемой соли в виде одной композиции (например, одной дозы, такой как одна таблетка или одна капсула) или в форме нескольких композиций (например, нескольких доз, таких как несколько (т. е. две или более) таблеток и/или капсул).

[0031] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены способы лечения ААТД с помощью соединения I и/или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления соединение I и/или его фармацевтически приемлемую соль вводят ежедневно. В некоторых вариантах осуществления соединение I и/или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в сутки или несколько раз в сутки, например два раза в сутки или три раза в сутки. В некоторых вариантах осуществления соединение I и/или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления соединение I и/или его фармацевтически приемлемую соль вводят два раза в сутки. В некоторых вариантах осуществления соединение I и/или его фармацевтически приемлемую соль вводят три раза в сутки.

[0032] В некоторых вариантах осуществления соединение I и/или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде одной композиции. В некоторых вариантах осуществления соединение I и/или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде нескольких композиций (например, в виде нескольких таблеток и/или нескольких пилюль за одно введение). Соответственно, в некоторых вариантах осуществления соединение I и/или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в сутки в виде одной композиции. В некоторых вариантах осуществления соединение I и/или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в сутки в виде нескольких композиций, которые вводят одновременно.

[0033] В некоторых вариантах осуществления соединения I и/или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточном количестве от 100 мг до 4000 мг. В некоторых вариантах осуществления соединения I и/или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточном количестве от 500 мг до 2500 мг. В некоторых вариантах осуществления соединения I и/или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточном количестве 100 мг, 200 мг, 400 мг, 500 мг, 600 мг, 800 мг, 1000 мг, 1200 мг, 1500 мг, 1600 мг, 1800 мг, 2000 мг, 2400 мг, 2500 мг, 2800 мг, 3000 мг, 3200 мг, 3500 мг, 3600 мг или 4000 мг. В некоторых вариантах осуществления соединения I и/или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточном количестве 100 мг, 200 мг, 400 мг, 500 мг, 600 мг, 800 мг, 1000 мг, 1200 мг, 1500 мг, 1600 мг, 1800 мг, 2000 мг, 2400 мг, 2500 мг, 2800 мг, 3000 мг, 3200 мг, 3500 мг, 3600 мг или 4000 мг один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления соединения I и/или его фармацевтически приемлемую соль вводят два раза в сутки в суточном количестве 100 мг, 200 мг, 400 мг, 500 мг, 600 мг, 800 мг, 1000 мг, 1200 мг, 1500 мг, 1600 мг, 1800 мг, 2000 мг, 2400 мг, 2500 мг, 2800 мг, 3000 мг, 3200 мг, 3500 мг, 3600 мг или 4000 мг, т. е. соединение I и/или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточном количестве (т. е. общем количестве в сутки) 100 мг,

200 мг, 400 мг, 500 мг, 600 мг, 800 мг, 1000 мг, 1200 мг, 1500 мг, 1600 мг, 1800 мг, 2000 мг, 2400 мг, 2500 мг, 2800 мг, 3000 мг, 3200 мг, 3500 мг, 3600 мг или 4000 мг в двух частях (которые могут быть равными или неравными) в течение одних суток. Указание на введение соединения I и/или его фармацевтически приемлемой соли в количестве «два раза в сутки» относится к введению количества соединения I и/или его фармацевтически приемлемой соли два раза за одни сутки, причем каждое из двух введений предусматривает введение некоторого количества соединения I и/или его фармацевтически приемлемой соли, которое меньше, чем суточное количество, но при этом суммарное количество этих количеств, вводимых в течение одних суток, равняется суточному количеству.

[0034] В некоторых вариантах осуществления соединение I и/или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточном количестве 100 мг, 200 мг, 400 мг, 500 мг, 600 мг, 800 мг, 1000 мг, 1200 мг, 1500 мг, 1600 мг, 1800 мг или 2000 мг два раза в сутки.

[0035] В некоторых вариантах осуществления соединение I и/или его фармацевтически приемлемую соль вводят каждые 8 часов («q8h»), каждые 12 часов («q12h») или каждые 24 часа («q24h»). В некоторых вариантах осуществления соединение I и/или его фармацевтически приемлемую соль вводят каждые 8 часов (q8h). В некоторых вариантах осуществления соединение I и/или его фармацевтически приемлемую соль вводят каждые 12 часов (q12h). В некоторых вариантах осуществления соединение I и/или его фармацевтически приемлемую соль вводят каждые 24 часа (q24h).

[0036] В некоторых вариантах осуществления соединение I и/или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве 50 мг, 100 мг, 200 мг, 250 мг, 300 мг, 400 мг, 500 мг, 600 мг, 750 мг, 800 мг, 900 мг, 1000 мг, 1200 мг, 1250 мг, 1400 мг, 1500 мг, 1600 мг, 1750 мг, 1800 мг или 2000 мг каждые 12 часов (q12h). В некоторых вариантах осуществления соединение I и/или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве 100 мг, 300 мг или 500 мг каждые 12 часов (q12h).

[0037] В некоторых вариантах осуществления соединение I и/или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве 50 мг, 200 мг, 250 мг, 400 мг, 500 мг, 600 мг, 750 мг, 800 мг, 900 мг, 1000 мг, 1200 мг, 1250 мг, 1400 мг, 1500 мг, 1600 мг, 1750 мг, 1800 мг или 2000 мг каждые 24 часа (q24h). В некоторых вариантах осуществления соединение I и/или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве 200 мг, 600 мг или 1000 мг каждые 24 часа (q24h).

[0038] В некоторых вариантах осуществления соединение I и/или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве 100 мг каждые 12 часов (q12h). В некоторых вариантах осуществления соединение I и/или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве 300 мг каждые 12 часов (q12h). В некоторых вариантах осуществления соединение I и/или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве 500 мг каждые 12 часов (q12h).

[0039] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие соединение I и/или его фармацевтически приемлемую соль, при этом композиции могут дополнительно содержать по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент и/или по меньшей мере один носитель. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения I и его фармацевтически приемлемых солей, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

[0040] Соединение I и/или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить в одной фармацевтической композиции или в отдельных фармацевтических композициях. Такие фармацевтические композиции можно вводить один раз в сутки (т. е. каждые 24 часа (q24h)) или несколько раз в сутки, например два раза в сутки. Несколько введений в сутки можно осуществлять в любое время, например каждые 8 часов (q8h) (т. е. три раза в сутки) или каждые 12 часов (q12h) (т. е. два раза в сутки).

[0041] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая от 50 мг до 2500 мг соединения I и/или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая от 50 мг до 2500 мг соединения I и/или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая 50 мг, 100 мг, 125 мг, 250 мг, 500 мг, 750 мг, 1000 мг, 1250 мг, 1500 мг, 1750 мг, 2000 мг или 2500 мг соединения I и/или его фармацевтически приемлемой соли и необязательно по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая 100 мг или 250 мг соединения I и/или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая 100 мг соединения I и/или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая 250 мг соединения I и/или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

[0042] В некоторых вариантах осуществления пациент, которому вводят соединение I и/или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию, содержащую их, находится в состоянии натошак. Как используется в данном документе, пациент, находящийся в «состоянии натошак», воздерживается от приема любой пищи и любых напитков (кроме воды) в течение по меньшей мере двух часов

(например, по меньшей мере в течение четырех часов) до и по меньшей мере в течение двух часов после введения соединения I и/или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей их.

[0043] В некоторых вариантах осуществления соединение I его дейтерированное производное и/или его фармацевтически приемлемую соль принимают с пищей. В некоторых вариантах осуществления соединение I его дейтерированное производное и/или его фармацевтически приемлемую соль принимают вместе с жиросодержащей пищей.

[0044] В некоторых вариантах осуществления пациент, которому вводят соединение I и/или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию, содержащую их, находится в состоянии после приема пищи. Как используется в настоящем документе, пациент, находящийся в «состоянии сытости», воздерживается от приема любой пищи и любых напитков (кроме воды) в течение по меньшей мере восьми часов (например, в течение по меньшей мере десяти часов) до начала приема пищи, и прием пищи начинается в течение 30 минут после введения соединения I и/или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей их, и весь прием пищи осуществляется за 30 минут или меньше. В некоторых вариантах осуществления дополнительный прием пищи не допускается в течение по меньшей мере двух часов (например, четырех часов) после введения соединения I и/или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей их. В некоторых вариантах осуществления воду можно употреблять без ограничений, начиная после введения соединения I и/или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей их. В некоторых вариантах осуществления воду можно употреблять без ограничений, начиная через по меньшей мере один час после введения. В некоторых вариантах осуществления прием пищи предусматривает прием пищи с высоким содержанием жира, такой как прием пищи, содержащей суммарно приблизительно 800-1000 калорий и содержащей приблизительно 500-600 калорий за счет жира и/или 55-65 грамм жира. В некоторых вариантах осуществления прием пищи суммарно предусматривает приблизительно 800-1000 калорий. В некоторых вариантах осуществления прием пищи предусматривает приблизительно 500-600 калорий за счет жира и/или 55-65 грамм жира. В некоторых вариантах осуществления прием пищи не предусматривает прием пищи с высоким содержанием жира. В некоторых вариантах осуществления прием пищи предусматривает прием пищи с низким содержанием жира, такой как прием пищи, содержащей суммарно приблизительно 400-500 калорий и содержащей приблизительно 100-125 калорий за счет жира и/или 11-14 грамм жира, или прием пищи, содержащей суммарно приблизительно 500-600 калорий и содержащей приблизительно 100-125 калорий за счет жира и/или 11-14 грамм жира. В некоторых вариантах осуществления прием пищи суммарно предусматривает приблизительно 400-800 калорий. В некоторых вариантах осуществления прием пищи суммарно предусматривает приблизительно 400-500 калорий.

В некоторых вариантах осуществления прием пищи суммарно предусматривает приблизительно 500-600 калорий. В некоторых вариантах осуществления прием пищи предусматривает приблизительно 100-125 калорий за счет жира и/или 11-14 грамм жира. В некоторых вариантах осуществления прием пищи предусматривает прием пищи с умеренным содержанием жира, такой как прием пищи, содержащей суммарно приблизительно 600 калорий и содержащей приблизительно 30-35% жира и/или приблизительно 20 г жира, или прием пищи, содержащей суммарно приблизительно 500-600 калорий и содержащей приблизительно 30-35% жира и/или приблизительно 20 г жира. В некоторых вариантах осуществления прием пищи предусматривает приблизительно 30-35% жира и/или приблизительно 20 г жира.

[0045] В некоторых вариантах осуществления пациент, которому вводят соединение I и/или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию, содержащую их, воздерживается от приема любой пищи и любых напитков (кроме воды) в течение по меньшей мере восьми часов (например, в течение по меньшей мере десяти часов) до начала приема пищи, и прием пищи начинается через по меньшей мере 30 минут (например, 30 минут, 60 минут или 90 минут) после введения соединения I и/или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей их, и весь прием пищи осуществляется за 30 минут или меньше. В некоторых вариантах осуществления пациент, которому вводят соединение I и/или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию, содержащую их, воздерживается от приема любой пищи и любых напитков (кроме воды) в течение по меньшей мере восьми часов (например, в течение по меньшей мере десяти часов) до начала приема пищи, и прием пищи начинается через по меньшей мере 60 минут (например, 60 минут или 90 минут) после введения соединения I и/или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей их, и весь прием пищи осуществляется за 30 минут или меньше. В некоторых вариантах осуществления пациент, которому вводят соединение I и/или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию, содержащую их, воздерживается от приема любой пищи и любых напитков (кроме воды) в течение по меньшей мере восьми часов (например, в течение по меньшей мере десяти часов) до начала приема пищи, и прием пищи начинается через по меньшей мере 90 минут (например, 90 минут) после введения соединения I и/или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей их, и весь прием пищи осуществляется за 30 минут или меньше. В некоторых вариантах осуществления дополнительный прием пищи не допускается в течение по меньшей мере двух часов (например, четырех часов) после введения соединения I и/или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей их. В некоторых вариантах осуществления воду можно употреблять без ограничений, начиная после введения соединения I и/или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей их. В некоторых вариантах осуществления воду можно употреблять без ограничений, начиная

через по меньшей мере один час после введения. В некоторых вариантах осуществления прием пищи предусматривает прием пищи с высоким содержанием жира, такой как прием пищи, содержащей суммарно приблизительно 800-1000 калорий и содержащей приблизительно 500-600 калорий за счет жира и/или 55-65 грамм жира. В некоторых вариантах осуществления прием пищи суммарно предусматривает приблизительно 800-1000 калорий. В некоторых вариантах осуществления прием пищи предусматривает приблизительно 500-600 калорий за счет жира и/или 55-65 грамм жира. В некоторых вариантах осуществления прием пищи не предусматривает прием пищи с высоким содержанием жира. В некоторых вариантах осуществления прием пищи предусматривает прием пищи с низким содержанием жира, такой как прием пищи, содержащей суммарно приблизительно 400-500 калорий и содержащей приблизительно 100-125 калорий за счет жира и/или 11-14 грамм жира, или прием пищи, содержащей суммарно приблизительно 500-600 калорий и содержащей приблизительно 100-125 калорий за счет жира и/или 11-14 грамм жира. В некоторых вариантах осуществления прием пищи суммарно предусматривает приблизительно 400-800 калорий. В некоторых вариантах осуществления прием пищи суммарно предусматривает приблизительно 400-500 калорий. В некоторых вариантах осуществления прием пищи суммарно предусматривает приблизительно 500-600 калорий. В некоторых вариантах осуществления прием пищи предусматривает приблизительно 100-125 калорий за счет жира и/или 11-14 грамм жира. В некоторых вариантах осуществления прием пищи предусматривает прием пищи с умеренным содержанием жира, такой как прием пищи, содержащей суммарно приблизительно 600 калорий и содержащей приблизительно 30-35% жира и/или приблизительно 20 г жира, или прием пищи, содержащей суммарно приблизительно 500-600 калорий и содержащей приблизительно 30-35% жира и/или приблизительно 20 г жира. В некоторых вариантах осуществления прием пищи предусматривает приблизительно 30-35% жира и/или приблизительно 20 г жира.

[0046] В некоторых вариантах осуществления пациент, которому вводят соединение I и/или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию, содержащую их, начинает прием пищи через по меньшей мере 30 минут (например, 30 минут, 60 минут или 90 минут) после введения соединения I и/или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей их, и весь прием пищи осуществляется за 30 минут или меньше. В некоторых вариантах осуществления пациент, которому вводят соединение I и/или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию, содержащую их, начинает прием пищи через по меньшей мере 60 минут (например, 60 минут или 90 минут) после введения соединения I и/или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей их, и весь прием пищи осуществляется за 30 минут или меньше. В некоторых вариантах осуществления пациент, которому вводят соединение I и/или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию, содержащую их, начинает прием пищи через по меньшей мере 90 минут (например, 90 минут) после

введения соединения I и/или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей их, и весь прием пищи осуществляется за 30 минут или меньше. В некоторых вариантах осуществления дополнительный прием пищи не допускается в течение по меньшей мере двух часов (например, четырех часов) после введения соединения I и/или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей их. В некоторых вариантах осуществления воду можно употреблять без ограничений, начиная после введения соединения I и/или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей их. В некоторых вариантах осуществления воду можно употреблять без ограничений, начиная через по меньшей мере один час после введения. В некоторых вариантах осуществления прием пищи предусматривает прием пищи с высоким содержанием жира, такой как прием пищи, содержащей суммарно приблизительно 800-1000 калорий и содержащей приблизительно 500-600 калорий за счет жира и/или 55-65 грамм жира. В некоторых вариантах осуществления прием пищи суммарно предусматривает приблизительно 800-1000 калорий. В некоторых вариантах осуществления прием пищи предусматривает приблизительно 500-600 калорий за счет жира и/или 55-65 грамм жира. В некоторых вариантах осуществления прием пищи не предусматривает прием пищи с высоким содержанием жира. В некоторых вариантах осуществления прием пищи предусматривает прием пищи с низким содержанием жира, такой как прием пищи, содержащей суммарно приблизительно 400-500 калорий и содержащей приблизительно 100-125 калорий за счет жира и/или 11-14 грамм жира, или прием пищи, содержащей суммарно приблизительно 500-600 калорий и содержащей приблизительно 100-125 калорий за счет жира и/или 11-14 грамм жира. В некоторых вариантах осуществления прием пищи суммарно предусматривает приблизительно 400-800 калорий. В некоторых вариантах осуществления прием пищи суммарно предусматривает приблизительно 400-500 калорий. В некоторых вариантах осуществления прием пищи суммарно предусматривает приблизительно 500-600 калорий. В некоторых вариантах осуществления прием пищи предусматривает приблизительно 100-125 калорий за счет жира и/или 11-14 грамм жира. В некоторых вариантах осуществления прием пищи предусматривает прием пищи с умеренным содержанием жира, такой как прием пищи, содержащей суммарно приблизительно 600 калорий и содержащей приблизительно 30-35% жира и/или приблизительно 20 г жира, или прием пищи, содержащей суммарно приблизительно 500-600 калорий и содержащей приблизительно 30-35% жира и/или приблизительно 20 г жира. В некоторых вариантах осуществления прием пищи предусматривает приблизительно 30-35% жира и/или приблизительно 20 г жира.

[0047] В некоторых вариантах осуществления пациент, которому вводят соединение I и/или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию, содержащую их, воздерживается от приема любой пищи и любых напитков (кроме воды) в течение по меньшей мере восьми часов (например, в течение по меньшей мере десяти часов) до начала приема пищи, и прием пищи завершается за по меньшей

мере 30 минут (например, 30 минут, 60 минут или 90 минут) до введения соединения I и/или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей их. В некоторых вариантах осуществления пациент, которому вводят соединение I и/или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию, содержащую их, воздерживается от приема любой пищи и любых напитков (кроме воды) в течение по меньшей мере восьми часов (например, в течение по меньшей мере десяти часов) до начала приема пищи, и прием пищи завершается за по меньшей мере 60 минут (например, 60 минут или 90 минут) до введения соединения I и/или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей их. В некоторых вариантах осуществления пациент, которому вводят соединение I и/или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию, содержащую их, воздерживается от приема любой пищи и любых напитков (кроме воды) в течение по меньшей мере восьми часов (например, в течение по меньшей мере десяти часов) до начала приема пищи, и прием пищи завершается за по меньшей мере 90 минут (например, 90 минут) до введения соединения I и/или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей их. В некоторых вариантах осуществления дополнительный прием пищи не допускается в течение по меньшей мере двух часов (например, четырех часов) после введения соединения I и/или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей их. В некоторых вариантах осуществления воду можно употреблять без ограничений, начиная после введения соединения I и/или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей их. В некоторых вариантах осуществления воду можно употреблять без ограничений, начиная через по меньшей мере один час после введения. В некоторых вариантах осуществления прием пищи предусматривает прием пищи с высоким содержанием жира, такой как прием пищи, содержащей суммарно приблизительно 800-1000 калорий и содержащей приблизительно 500-600 калорий за счет жира и/или 55-65 грамм жира. В некоторых вариантах осуществления прием пищи суммарно предусматривает приблизительно 800-1000 калорий. В некоторых вариантах осуществления прием пищи предусматривает приблизительно 500-600 калорий за счет жира и/или 55-65 грамм жира. В некоторых вариантах осуществления прием пищи не предусматривает прием пищи с высоким содержанием жира. В некоторых вариантах осуществления прием пищи предусматривает прием пищи с низким содержанием жира, такой как прием пищи, содержащей суммарно приблизительно 400-500 калорий и содержащей приблизительно 100-125 калорий за счет жира и/или 11-14 грамм жира, или прием пищи, содержащей суммарно приблизительно 500-600 калорий и содержащей приблизительно 100-125 калорий за счет жира и/или 11-14 грамм жира. В некоторых вариантах осуществления прием пищи суммарно предусматривает приблизительно 400-800 калорий. В некоторых вариантах осуществления прием пищи суммарно предусматривает приблизительно 400-500 калорий. В некоторых вариантах осуществления прием пищи суммарно предусматривает приблизительно 500-600 калорий.

В некоторых вариантах осуществления прием пищи предусматривает приблизительно 100-125 калорий за счет жира и/или 11-14 грамм жира. В некоторых вариантах осуществления прием пищи предусматривает прием пищи с умеренным содержанием жира, такой как прием пищи, содержащей суммарно приблизительно 600 калорий и содержащей приблизительно 30-35% жира и/или приблизительно 20 г жира, или прием пищи, содержащей суммарно приблизительно 500-600 калорий и содержащей приблизительно 30-35% жира и/или приблизительно 20 г жира. В некоторых вариантах осуществления прием пищи предусматривает приблизительно 30-35% жира и/или приблизительно 20 г жира.

[0048] В некоторых вариантах осуществления пациент, которому вводят соединение I и/или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию, содержащую их, завершает прием пищи за по меньшей мере 30 минут (например, 30 минут, 60 минут или 90 минут) до введения соединения I и/или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей их. В некоторых вариантах осуществления пациент, которому вводят соединение I и/или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию, содержащую их, завершает прием пищи за по меньшей мере 60 минут (например, 60 минут или 90 минут) до введения соединения I и/или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей их. В некоторых вариантах осуществления пациент, которому вводят соединение I и/или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию, содержащую их, завершает прием пищи за по меньшей мере 90 минут (например, 90 минут) до введения соединения I и/или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей их. В некоторых вариантах осуществления дополнительный прием пищи не допускается в течение по меньшей мере двух часов (например, четырех часов) после введения соединения I и/или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей их. В некоторых вариантах осуществления воду можно употреблять без ограничений, начиная после введения соединения I и/или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей их. В некоторых вариантах осуществления воду можно употреблять без ограничений, начиная через по меньшей мере один час после введения. В некоторых вариантах осуществления прием пищи предусматривает прием пищи с высоким содержанием жира, такой как прием пищи, содержащей суммарно приблизительно 800-1000 калорий и содержащей приблизительно 500-600 калорий за счет жира и/или 55-65 грамм жира. В некоторых вариантах осуществления прием пищи суммарно предусматривает приблизительно 800-1000 калорий. В некоторых вариантах осуществления прием пищи предусматривает приблизительно 500-600 калорий за счет жира и/или 55-65 грамм жира. В некоторых вариантах осуществления прием пищи не предусматривает прием пищи с высоким содержанием жира. В некоторых вариантах осуществления прием пищи предусматривает прием пищи с низким содержанием жира, такой как прием пищи, содержащей суммарно приблизительно 400-500 калорий и

содержащей приблизительно 100-125 калорий за счет жира и/или 11-14 грамм жира, или прием пищи, содержащей суммарно приблизительно 500-600 калорий и содержащей приблизительно 100-125 калорий за счет жира и/или 11-14 грамм жира. В некоторых вариантах осуществления прием пищи суммарно предусматривает приблизительно 400-800 калорий. В некоторых вариантах осуществления прием пищи суммарно предусматривает приблизительно 400-500 калорий. В некоторых вариантах осуществления прием пищи суммарно предусматривает приблизительно 500-600 калорий. В некоторых вариантах осуществления прием пищи предусматривает прием пищи с умеренным содержанием жира, такой как прием пищи, содержащей суммарно приблизительно 600 калорий и содержащей приблизительно 30-35% жира и/или приблизительно 20 г жира, или прием пищи, содержащей суммарно приблизительно 500-600 калорий и содержащей приблизительно 30-35% жира и/или приблизительно 20 г жира. В некоторых вариантах осуществления прием пищи предусматривает приблизительно 30-35% жира и/или приблизительно 20 г жира.

[0049] Фармацевтическая композиция может дополнительно содержать по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель выбран из фармацевтически приемлемых сред-носителей и фармацевтически приемлемых вспомогательных средств. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вещество выбрано из фармацевтически приемлемых наполнителей, разрыхлителей, поверхностно-активных веществ, связующих и смазывающих средств.

[0050] Как описано выше, фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе, необязательно могут дополнительно содержать по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. По меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель может быть выбран из вспомогательных средств и сред-носителей. По меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, используемый 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 и *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, вследствие обеспечения любого

нежелательного биологического эффекта или иного взаимодействия пагубным образом с любым(любыми) другим(другими) компонентом(компонентами) 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 ацетат целлюлозы), 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 средства (такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния), красящие средства, разделительные средства, средства для нанесения покрытия, подсластители, вкусовые средства, ароматизирующие средства, консерванты и антиоксиданты.

[0051] Фармацевтические композиции, описанные в данном документе, применимы для лечения AATD.

[0052] Любые подходящие фармацевтические композиции, известные из уровня техники, могут использоваться в случае соединения I и/или его фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, используемые в видах терапии по настоящему изобретению, представляют собой таблетки. В некоторых вариантах осуществления таблетки являются подходящими для перорального введения. Такие композиции и комбинации применимы для лечения AATD.

[0053] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению (в том числе без ограничения таблетки) содержат соединение I и/или его фармацевтически приемлемую соль и целлюлозу. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению (в том числе без ограничения таблетки) содержат соединение I и/или его фармацевтически приемлемую соль и кроскармеллозу натрия. В некоторых вариантах осуществления

фармацевтические композиции по настоящему изобретению (в том числе без ограничения таблетки) содержат соединение I и/или его фармацевтически приемлемую соль и стеарилфумарат натрия. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению (в том числе без ограничения таблетки) содержат соединение I и/или его фармацевтически приемлемую соль и лактозы моногидрат. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению (в том числе без ограничения таблетки) содержат соединение I и/или его фармацевтически приемлемую соль и ацетатсукцинат гипромеллозы. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению (в том числе без ограничения таблетки) содержат соединение I и/или его фармацевтически приемлемую соль, целлюлозу и кроскармеллозу натрия. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению (в том числе без ограничения таблетки) содержат соединение I и/или его фармацевтически приемлемую соль, целлюлозу, кроскармеллозу натрия и лактозы моногидрат. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению (в том числе без ограничения таблетки) содержат соединение I и/или его фармацевтически приемлемую соль, целлюлозу, кроскармеллозу натрия, ацетатсукцинат гипромеллозы и лактозы моногидрат. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению (в том числе без ограничения таблетки) содержат соединение I и/или его фармацевтически приемлемую соль, целлюлозу, кроскармеллозу натрия, ацетатсукцинат гипромеллозы и стеарилфумарат натрия.

[0054] В некоторых вариантах осуществления таблетка, содержащая соединение I, дополнительно содержит покрытие. В некоторых вариантах осуществления таблетка, содержащая соединение I, дополнительно содержит покрытие, содержащее поливиниловый спирт (PVA), полиэтиленгликоль (PEG), диоксид титана и тальк, которое упоминается в настоящем документе как «нефункциональное пленочное покрытие». Иллюстративный вариант осуществления таблетки, содержащей 250 мг соединения I и дополнительно содержащей нефункциональное пленочное покрытие, показан в таблице 2. Нефункциональное пленочное покрытие может быть нанесено на таблетку, содержащую соединение I, с применением традиционных способов нанесения пленки на таблетку.

Таблица 2. Иллюстративная таблетка, содержащая 250 мг соединения I и нефункциональное пленочное покрытие

| Компонент | Функция компонента | Содержание (% об./об.) | Количество в расчете на таблетку (мг) |
|-----------------------------|---------------------|------------------------|---------------------------------------|
| Соединение I | Активный ингредиент | 38,83 | 250,0 |
| Ацетатсукцинат гипромеллозы | Носитель | 9,71 | 62,5 |

| | | | |
|-------------------------------------|--------------------|-------|--------|
| Микрокристаллическая целлюлоза | Наполнитель | 25,49 | 164,06 |
| Лактозы моногидрат | Наполнитель | 15,78 | 101,56 |
| Кроскармеллоза натрия | Разрыхлитель | 4,37 | 28,31 |
| Стеарилфумарат натрия | Смазочное средство | 2,91 | 18,75 |
| Нефункциональное пленочное покрытие | Пленочное покрытие | 2,91 | 18,75 |
| Всего | - | 100 | 643,75 |

[0055] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыты способы лечения, уменьшения тяжести или симптоматического лечения ААТД 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 ААТД. В некоторых вариантах осуществления указанный пациент характеризуется генотипом *PiZZ*. В некоторых вариантах осуществления указанный пациент характеризуется наличием *SZ*-мутации.

[0056] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение также направлено на способы лечения с применением меченого изотопом соединения, представляющего собой соединение I, которое в некоторых вариантах осуществления называется соединением I', или его фармацевтически приемлемой(-ых) соли(-ей), где каждое из формулы и переменных для таких соединений и солей является независимо таким, как описано выше или в любых других вариантах осуществления, описанных выше, при условии, что один или более атомов в них заменены атомом или атомами, характеризующимися атомной массой или массовым числом, которые отличаются от атомной массы или массового числа атома, который традиционно встречается в природе (меченные изотопом). 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.

[0057] Меченные изотопами соединения и соли можно применять множеством полезных способов. 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 полезными для различных типов анализов, таких как анализы распределения субстрата в тканях, вследствие относительно простого приготовления и превосходной возможности выявления. Например, соединения, меченные дейтерием (^2H), являются

терапевтически полезными с потенциальными терапевтическими преимуществами по сравнению с соединениями, не меченными ^2H . В целом, соединения и соли, меченные дейтерием (^2H), могут характеризоваться более высокой метаболической стабильностью по сравнению с соединениями, не меченными изотопами, вследствие описанного ниже кинетического изотопного эффекта. Более высокая метаболическая стабильность непосредственно выражается в увеличении периода полувыведения *in vivo* или в более низких дозировках, что может быть желательно. Меченные изотопами соединения и соли обычно можно получать путем выполнения процедур, раскрытых в схемах синтеза и в соответствующем описании, в части примеров и в части получения в данном тексте, с заменой реагента, не меченного изотопами, на легкодоступный реагент, меченный изотопами.

[0058] В некоторых вариантах осуществления соединения и соли, меченные изотопами, представляют собой соединения и соли, меченные дейтерием (^2H). В некоторых конкретных вариантах осуществления меченные изотопами соединения и соли помечены дейтерием (^2H), где один или более атомов водорода в них заменены дейтерием. В химических структурах дейтерий обозначен как «D».

[0059] 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 скорость разрыва связи. Если разрыв связи происходит в седлообразной точке вдоль координаты реакции со 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, включенную в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

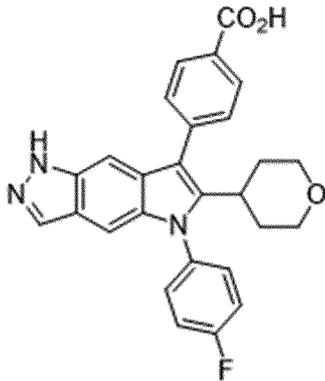
[0060] Концентрацию изотопа(изотопов) (например, дейтерия), включенного(включенных) в меченные изотопами соединения и соль по настоящему изобретению, можно определить с помощью коэффициента изотопного обогащения. Термин «коэффициент изотопного обогащения», используемый в данном документе, означает соотношение 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%).

[0061] При изыскании и разработке терапевтических средств специалист в данной области пытается оптимизировать фармакокинетические параметры при сохранении требуемых свойств *in vitro*. Разумно предположить, что многие соединения с неудовлетворительными фармакокинетическими профилями являются восприимчивыми к окислительному метаболизму.

[0062] Неограничивающие варианты осуществления настоящего изобретения включают следующие.

1. Способ лечения дефицита альфа-1-антитрипсина, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения I,



Соединение I,

его дейтерированного производного и/или его фармацевтически приемлемой соли в суточном количестве от 100 мг до 4000 мг.

2. Способ в соответствии с вариантом осуществления 1, где пациент характеризуется генотипом *PiZZ*.

3. Способ в соответствии с вариантом осуществления 1, где пациент характеризуется наличием *SZ*-мутации в гене альфа-1-антитрипсина.

4. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-3, где соединение I, его дейтерированное производное и/или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточном количестве 200 мг, 250 мг, 500 мг, 600 мг, 750 мг, 1000 мг, 1250 мг, 1500 мг, 1750 мг, 2000 мг или 2500 мг.

5. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-4, где соединение I, его дейтерированное производное и/или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточном количестве 200 мг, 600 мг или 1000 мг.

6. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-4, где соединение I, его дейтерированное производное и/или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточном количестве 200 мг.

7. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-4, где соединение I, его дейтерированное производное и/или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточном количестве 600 мг.

8. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-4, где соединение I, его дейтерированное производное и/или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточном количестве 1000 мг.

9. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-8, где соединение I, его дейтерированное производное и/или его фармацевтически приемлемую соль вводят несколько раз в сутки.

10. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-9, где соединение I, его дейтерированное производное и/или его фармацевтически приемлемую соль вводят каждые 8 часов (q8h) или каждые 12 часов (q12h).

11. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-8, где соединение I, его дейтерированное производное и/или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в сутки.

12. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-3, где 100 мг, 250 мг, 300 мг, 500 мг, 750 мг, 1000 мг, 1250 мг или 1500 мг соединения I, его дейтерированное производное и/или его фармацевтически приемлемую соль вводят каждые 12 часов (q12h).

13. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-3, где 100 мг, 300 мг или 500 мг соединения I, его дейтерированное производное и/или его фармацевтически приемлемую соль вводят каждые 12 часов (q12h).

14. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-13, где способ включает введение соединения I или его дейтерированного производного.

15. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-13, где способ включает введение фармацевтически приемлемой соли соединения I.

16. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-13, где способ включает введение фармацевтической композиции, содержащей соединение I, его дейтерированное производное и/или его фармацевтически приемлемую соль.

17. Способ в соответствии с вариантом осуществления 16, где фармацевтическая композиция представляет собой таблетку.

18. Способ в соответствии с вариантом осуществления 17, где таблетка является подходящей для перорального введения.

19. Способ в соответствии с вариантом осуществления 18, где таблетка для перорального введения содержит 100 мг или 250 мг соединения I, его дейтерированного производного и/или его фармацевтически приемлемой соли.

20. Способ в соответствии с вариантом осуществления 19, где таблетка для

перорального введения содержит 100 мг соединения I, его дейтерированного производного и/или его фармацевтически приемлемой соли.

21. Способ в соответствии с вариантом осуществления 19, где таблетка для перорального введения содержит 250 мг соединения I, его дейтерированного производного и/или его фармацевтически приемлемой соли.

22. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 16-21, где фармацевтическая композиция содержит соединение I, его дейтерированное производное и/или его фармацевтически приемлемую соль, целлюлозу, кроскармеллозу натрия и/или стеарилфумарат натрия.

23. Способ в соответствии с вариантом осуществления 22, где таблетка имеет покрытие, содержащее поливиниловый спирт (PVA), полиэтиленгликоль (PEG), диоксид титана и тальк.

24. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-23, где пациент находится в состоянии натошак.

25. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-23, где пациент находится в состоянии после приема пищи.

26. Фармацевтическая композиция для применения в лечении дефицита альфа-1-антитрипсина, где композиция содержит соединение I, его дейтерированное производное и/или его фармацевтически приемлемую соль в суточном количестве от 100 мг до 4000 мг.

27. Фармацевтическая композиция в соответствии с вариантом осуществления 26, где композиция составлена для введения соединения I, его дейтерированного производного и/или его фармацевтически приемлемой соли в суточном количестве 200 мг, 250 мг, 500 мг, 600 мг, 750 мг, 1000 мг, 1250 мг, 1500 мг, 1750 мг, 2000 мг или 2500 мг.

28. Фармацевтическая композиция в соответствии с вариантом осуществления 26, где композиция составлена для введения соединения I, его дейтерированного производного и/или его фармацевтически приемлемой соли в суточном количестве 200 мг, 600 мг или 1000 мг.

29. Фармацевтическая композиция в соответствии с вариантом осуществления 26, где композиция составлена для введения соединения I, его дейтерированного производного и/или его фармацевтически приемлемой соли в суточном количестве 200 мг.

30. Фармацевтическая композиция в соответствии с вариантом осуществления 26, где композиция составлена для введения соединения I, его дейтерированного производного и/или его фармацевтически приемлемой соли в суточном количестве 600 мг.

31. Фармацевтическая композиция в соответствии с вариантом осуществления 26, где композиция составлена для введения соединения I, его дейтерированного производного и/или его фармацевтически приемлемой соли в суточном количестве 1000 мг.

32. Фармацевтическая композиция в соответствии с вариантом осуществления 26, где фармацевтическая композиция представляет собой таблетку.

33. Фармацевтическая композиция в соответствии с вариантом осуществления 32,

где таблетка является подходящей для перорального введения.

34. Фармацевтическая композиция в соответствии с вариантом осуществления 33, где таблетка для перорального введения содержит 100 мг или 250 мг соединения I, его дейтерированного производного и/или его фармацевтически приемлемой соли.

35. Фармацевтическая композиция в соответствии с вариантом осуществления 34, где таблетка для перорального введения содержит 100 мг соединения I, его дейтерированного производного и/или его фармацевтически приемлемой соли.

36. Фармацевтическая композиция в соответствии с вариантом осуществления 34, где таблетка для перорального введения содержит 250 мг соединения I, его дейтерированного производного и/или его фармацевтически приемлемой соли.

37. Фармацевтическая композиция в соответствии с любым из вариантов осуществления 26-34, где фармацевтическая композиция содержит соединение I, его дейтерированное производное и/или его фармацевтически приемлемую соль, целлюлозу, кроскармеллозу натрия и/или стеарилфумарат натрия.

38. Фармацевтическая композиция в соответствии с вариантом осуществления 34, где таблетка имеет покрытие, содержащее поливиниловый спирт (PVA), полиэтиленгликоль (PEG), диоксид титана и тальк.

39. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-23, где пациент заканчивает прием пищи за по меньшей мере 30 минут до введения соединения I, его дейтерированного производного и/или его фармацевтически приемлемой соли.

40. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-23, где пациент заканчивает прием пищи за по меньшей мере 60 минут до введения соединения I, его дейтерированного производного и/или его фармацевтически приемлемой соли.

41. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-23, где пациент заканчивает прием пищи за по меньшей мере 90 минут до введения соединения I, его дейтерированного производного и/или его фармацевтически приемлемой соли.

42. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-23, где пациент начинает прием пищи через по меньшей мере 30 минут после введения соединения I, его дейтерированного производного и/или его фармацевтически приемлемой соли.

43. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-23, где пациент начинает прием пищи через по меньшей мере 60 минут после введения соединения I, его дейтерированного производного и/или его фармацевтически приемлемой соли.

44. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-23, где пациент начинает прием пищи через по меньшей мере 90 минут после введения соединения I, его дейтерированного производного и/или его фармацевтически приемлемой соли.

45. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 39-44, где пациент воздерживается от приема любой пищи и любых напитков (кроме воды) в течение по меньшей мере восьми часов до начала приема пищи.

46. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 39-45, где пациент не потребляет дополнительную пищу в течение по меньшей мере двух часов после

введения соединения I, его дейтерированного производного и/или его фармацевтически приемлемой соли.

47. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 39-46, где пациент может потреблять воду без ограничений, начиная после введения соединения I, его дейтерированного производного и/или его фармацевтически приемлемой соли.

48. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 39-47, где прием пищи предусматривает прием пищи с высоким содержанием жира.

49. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 39-47, где прием пищи не предусматривает прием пищи с высоким содержанием жира.

50. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 39-47, где прием пищи предусматривает прием пищи с низким содержанием жира.

51. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 39-47, где прием пищи предусматривает прием пищи с умеренным содержанием жира.

52. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 39-47, где прием пищи суммарно предусматривает приблизительно 800-1000 калорий.

53. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 39-47, где прием пищи предусматривает приблизительно 500-600 калорий за счет жира и/или 55-65 грамм жира.

54. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 39-47, где прием пищи суммарно предусматривает приблизительно 500-800 калорий.

55. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 39-47, где прием пищи суммарно предусматривает приблизительно 400-500 калорий.

56. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 39-47, где прием пищи предусматривает 100-125 калорий за счет жира и/или 11-14 грамм жира

57. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 39-47, где прием пищи суммарно предусматривает приблизительно 500-600 калорий.

58. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 39-47, где прием пищи предусматривает приблизительно 30-35% жира и/или приблизительно 20 г жира.

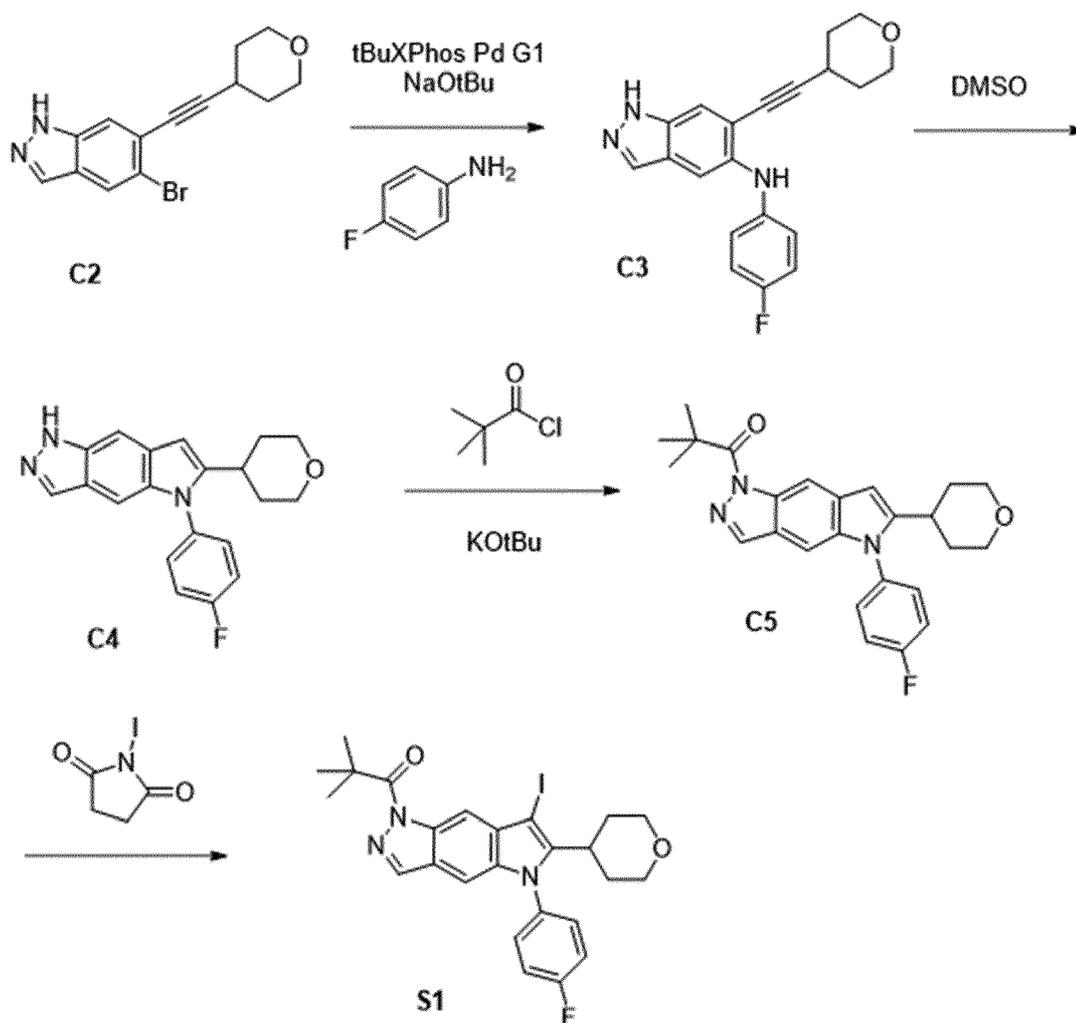
59. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-23, где соединение I, его дейтерированное производное и/или его фармацевтически приемлемую соль принимают с пищей.

60. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-23, где соединение I, его дейтерированное производное и/или его фармацевтически приемлемую соль принимают вместе с жиросодержащей пищей.

Пример 1. Синтез соединения I

[0063] Часть А. Синтез исходных материалов

[0064] *Получение соединения S1 1-(5-(4-Фторфенил)-7-йод-6-(тетрагидро-2H-тиран-4-ил)тирроло[2,3-f]индазол-1(5H)-ил)-2,2-диметилпропан-1-он (S1)*



[0065] *Стадии 1 и 2. Синтез 5-(4-фторфенил)-6-тетрагидропиран-4-ил-1H-пирроло[2,3-f]индазола (C4)*

[0066] Смесь 5-бром-6-(2-тетрагидропиран-4-илэтинил)-1H-индазола **C2** (160 г, 524,3 ммоль), 4-фторанилина (75 мл, 791,7 ммоль), NaOtBu (90 г, 936,5 ммоль) в tBuOH (2,1 л) при 40°C продували азотом в течение 10 мин. Добавляли tBuXPhos Pd G1 (10,8 г, 15,7 ммоль) и смесь продували азотом дополнительно в течение 10 мин. Смесь нагревали до 80°C в течение 1 ч. и затем концентрировали *in vacuo*. Добавляли CH₂Cl₂ (1,5 л), насыщенный NH₄Cl (1 л) и HCl (62 мл 6 М, 372,0 ммоль). Органический слой высушивали с помощью Na₂SO₄, концентрировали *in vacuo* и повторно растворяли в CH₂Cl₂ (160 мл). Смесь фильтровали с удалением белого неорганического твердого вещества. Затем фильтрат очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка: 3 кг силикагеля; градиент: от 0 до 90% EtOAc в гептане) с получением продукта, загрязненного 4-фторанилином. Смесь растворяли в EtOAc (1,5 л), промывали с помощью 1 н. HCl (2 × 250 мл), затем соевым раствором. Органический слой высушивали и концентрировали *in vacuo* с получением продукта в виде клейкого твердого вещества, которое применяли без дополнительной очистки (160 г, 91%). LCMS масса/заряд 336,1 [M+H]⁺.

[0067] Раствор N-(4-фторфенил)-6-(2-тетрагидропиран-4-илэтинил)-1H-индазол-5-амин **C3** в DMSO (550 мл) нагревали до 160°C в течение 1,5 ч. Смесь охлаждали и

добавляли насыщ. Na_2CO_3 (500 мл) и воду (1,5 л). Обеспечивали перемешивание смеси в течение ночи. Полученную твердую суспензию серого цвета фильтровали и осадок на фильтре промывали водой ($\times 3$), затем гептаном ($\times 3$). Осадок на фильтре суспендировали в ТВМЕ (300 мл) и перемешивали. Затем растворитель удаляли путем концентрирования *in vacuo*. Полученное твердое вещество высушивали в вакууме в течение ночи с получением продукта (134 г, 76%). ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,62 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,66-7,35 (m, 5H), 7,17 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 3,93-3,75 (m, 2H), 3,24 (td, $J=11,3, 5,2$ Гц, 2H), 2,82 (dt, $J=10,4, 6,3$ Гц, 1H), 1,70 (dt, $J=10,1, 4,8$ Гц, 4H). LCMS масса/заряд 336,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

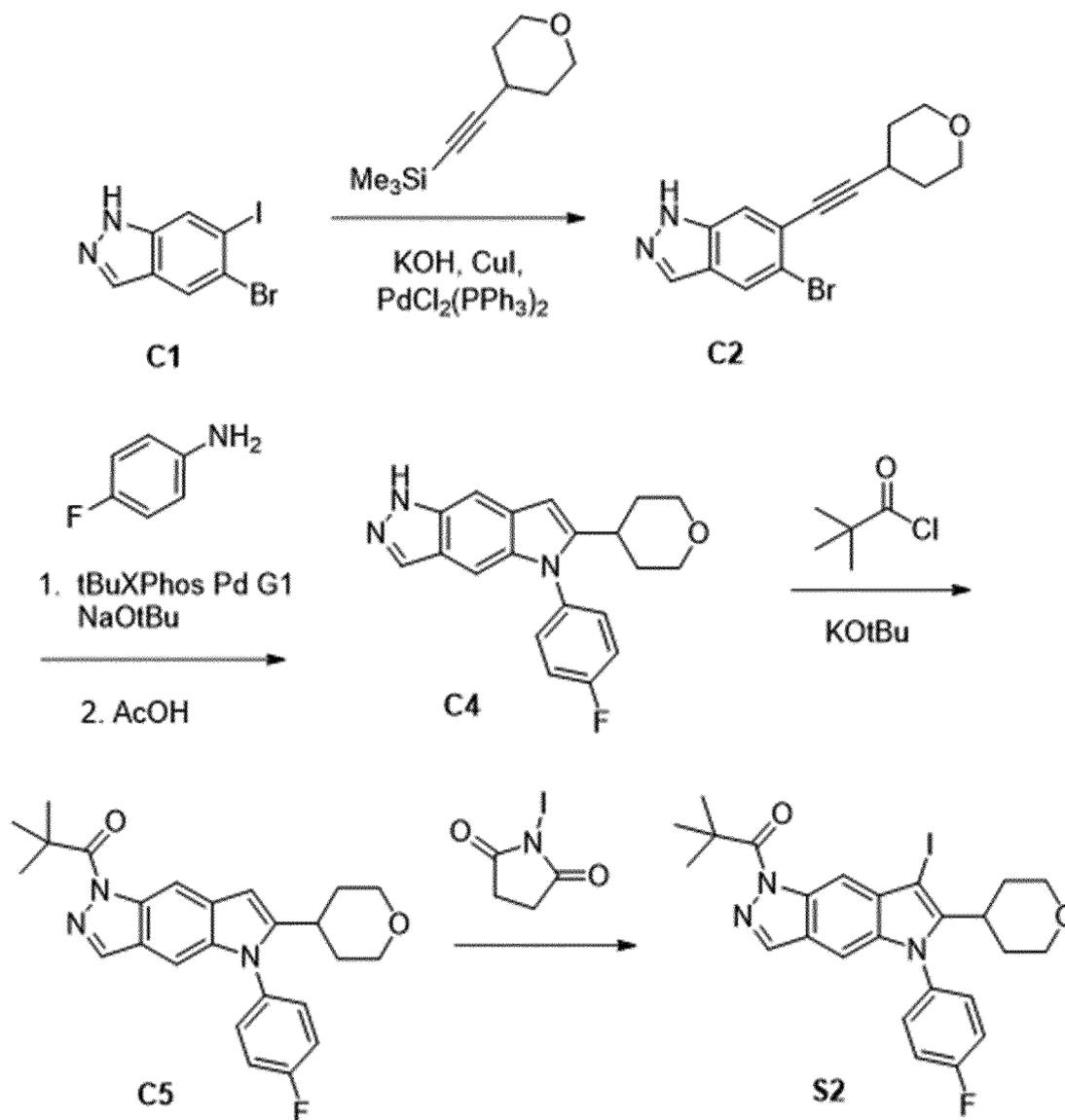
[0068] Стадия 3. Синтез 1-[5-(4-фторфенил)-6-тетрагидропиран-4-ил-пирроло[2,3-f]индазол-1-ил]-2,2-диметилпропан-1-она (C5)

[0069] В раствор 5-(4-фторфенил)-6-тетрагидропиран-4-ил-1H-пирроло[2,3-f]индазола C4 (10 г, 29,8 ммоль) в THF (320 мл) при 0°C добавляли KOtBu (7,4 г, 65,7 ммоль) и обеспечивали перемешивание смеси в течение 5 мин. Добавляли 2,2-диметилпропаноилхлорид (14,5 мл, 117,9 ммоль) и обеспечивали перемешивание смеси в течение 1 ч. Добавляли воду (200 мл) и CH_2Cl_2 (250 мл) и смесь экстрагировали с помощью дополнительного количества дихлорметана (2×50 мл). Органический слой высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. В результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 5% EtOAc в гептане) получали продукт в виде светло-желтого твердого вещества: 1-[5-(4-фторфенил)-6-тетрагидропиран-4-ил-пирроло[2,3-f]индазол-1-ил]-2,2-диметилпропан-1-он (10,7 г, 83%). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,69 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,39 (dd, $J=8,4, 4,9$ Гц, 2H), 7,32 (d, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,21 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,01 (dd, $J=12,0, 4,1$ Гц, 2H), 3,37 (t, $J=11,7$ Гц, 2H), 2,89-2,80 (m, 1H), 1,89 (qd, $J=12,2, 4,1$ Гц, 2H), 1,78 (d, $J=13,0$ Гц, 2H), 1,61 (d, $J=1,3$ Гц, 9H). LCMS масса/заряд 420,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0070] Стадия 4. Синтез 1-[5-(4-фторфенил)-7-йод-6-тетрагидропиран-4-ил-пирроло[2,3-f]индазол-1-ил]-2,2-диметилпропан-1-она (S1)

[0071] 1-Йодпирролидин-2,5-дион (7,4 г, 31,2 ммоль) добавляли порциями за 30 мин. в раствор 1-[5-(4-фторфенил)-6-тетрагидропиран-4-ил-пирроло[2,3-f]индазол-1-ил]-2,2-диметилпропан-1-она C5 (10,7 г, 25,4 ммоль) в CH_2Cl_2 (110 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. В результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 5% EtOAc в дихлорметане) получали оранжевое твердое вещество, которое растирали с гептаном. Затем добавляли воду (250 мл) и смесь тщательно перемешивали в течение 30 мин. Твердое вещество фильтровали, промывали с помощью избытка воды, затем растворяли в CH_2Cl_2 (250 мл). Раствор промывали водой (250 мл) и органическую фазу высушивали (фазоразделитель) и концентрировали *in vacuo* с получением продукта в виде светлого желтовато-коричневого твердого вещества (11,7 г, 84%). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,63 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,37-7,30 (m, 4H), 7,08 (s, 1H), 4,04 (dd, $J=11,7, 4,2$ Гц, 2H), 3,38 (t, $J=11,8$ Гц, 2H), 3,07 (t, $J=12,6$ Гц, 1H), 2,43 (qd, $J=12,5, 4,3$ Гц, 2H), 1,62 (s, 9H). LCMS масса/заряд 546,33 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0072] *Альтернативный пример получения 1-[5-(4-фторфенил)-7-йод-6-тетрагидропиран-4-илэтинил]-2,2-диметилпропан-1-она (S1)*



[0073] *Стадия 1. Синтез 5-бром-6-(2-тетрагидропиран-4-илэтинил)-1H-индазола (C2)*

[0074] В реактор А в атмосфере N_2 загружали 5-бром-6-(2-тетрагидропиран-4-илэтинил)-1H-индазол **C1** (12,0 кг), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,26 кг) и CuI (0,35 кг). Реактор А дегазировали (вакуум/продувание азотом $\times 2$). В реактор В загружали $EtOH$ (52,1 кг) (для способствования переносу триметил-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этинил)силана) и дегазировали (вакуум/продувание азотом $\times 2$). В реактор А загружали триметил-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этинил)силан (7,42 кг) и $EtOH$ (4,7 кг). В реактор А загружали 45 вес. % KOH (9,72 кг) и $EtOH$ (4,6 кг) (для способствования переносу 45 вес. % KOH). В реакторе А включали мешалку, затем сосуд дегазировали (вакуум/продувание азотом $\times 4$) и содержимое реактора А нагревали до $75 \pm 5^\circ C$. Реакционную смесь выдерживали при $76,5-77,0^\circ C$ в течение 2 ч. и затем охлаждали до $40,1^\circ C$ в течение 20 мин. Содержимое реактора А концентрировали до объема, составляющего 24 л, путем вакуумной перегонки

при максимальной температуре, составляющей 35,1°C. Содержимое реактора А доводили до 13,5°C. В барабан добавляли воду (73,9 кг) и концентрированную HCl (4,1 кг). Линию передачи HCl прополаскивали водой (4,7 кг) и полученное загружали в барабан. Содержимое барабана смешивали (0,5 М раствор HCl). Переносили 0,5 М раствор HCl (73,9 кг) в реактор А за 21 мин., что приводило к осаждению 5-бром-6-(2-тетрагидропиран-4-илэтинил)-1H-индазола **C2** при максимальной температуре, составляющей 20,9°C (в частности, 20 ± 5°C) во время добавления. Отбирали аликвоту взвеси и измеряли pH, который составлял 2,0, с помощью откалиброванного pH-зонда. КОН (45 вес. %, 0,3 кг) загружали в реактор А с обеспечением температуры реакционной смеси 15,4°C. Отбирали аликвоту взвеси и измеренный с помощью откалиброванного pH-зонда pH составлял 10,3. HCl (0,5 М, 1,2 кг) переносили в течение 2 мин. в реактор А при максимальной температуре, составляющей 13,8°C. Отбирали аликвоту взвеси и измеренный с помощью откалиброванного pH-зонда pH составлял 6,03. Содержимое реактора А доводили до 22,1°C и выдерживали в течение 1 ч. при 22,1°C. Содержимое реактора А фильтровали (время фильтрования 27 мин.) и промывали водой (2 × 36 кг). Твердые вещества высушивали на фильтре в течение 50 мин., затем высушивали на лотках при 50-55°C в течение 16 ч. с получением продукта **C2**.

[0075] *Стадия 2. Синтез 5-(4-фторфенил)-6-тетрагидропиран-4-ил-1H-тирроло[2,3-f]индазола (C4)*

[0076] В реактор добавляли NaOtBu, 97% (39,2 г, 407,4 ммоль, 2,1 экв.). Добавляли этанол (355,2 мл, 6 об.) (*примечание: экзотермическая реакция*) и смесь продували азотом. В реактор добавляли 5-бром-6-[2-(оксан-4-ил)этинил]-1H-индазол **C2** (59,2 г, 194 ммоль, 1 экв.) при 20°C. Затем добавляли 4-фторанилин (23,71 г, 20,3 мл, 213,4 ммоль, 1,1 экв.) и смесь дегазировали (циклы вакуума и продувания азотом × 3). Добавляли *t*-BuXPhos Pd G1 (4,0 г, 5,82 ммоль, 0,03 экв.) при 20°C и смесь снова дегазировали (циклы вакуума и продувания азотом × 3). Реактор нагревали до внутренней температуры 65°C в течение 2 ч., затем охлаждали до 60°C. Добавляли AcOH (55,3 г, 52,8 мл, 921,5 ммоль, 4,75 экв.) при 60°C (*примечание: экзотермическая реакция, твердые вещества осаждаются во время добавления*) и обеспечивали перемешивание реакционной смеси при 60-63°C в течение 2 ч. Затем смесь охлаждали до 25°C. В смесь добавляли дихлорметан (8 об.). Добавляли 0,5 М NaOH (5 об.) и фазы тщательно перемешивали в течение 20 минут. Добавляли дополнительное количество 0,5 М NaOH для доведения pH до pH 6-7. Фазы разделяли и водную фазу разделяли и экстрагировали дихлорметаном (4 об.). Органические фазы объединяли и перегоняли до ~3 об. Добавляли дополнительное количество дихлорметана (6 об.) и повторяли перегонку до 3 об. Добавление дихлорметана, затем перегонку повторяли, пока количество остаточного EtOH не снижалось до ниже 1% в соответствии с ЯМР. Остаточный раствор 3 об. дихлорметана нагревали до 38°C. Добавляли гептан (3 об.) и смесь перемешивали в течение 1 ч., затем охлаждали до 20°C в течение 3 ч. Полученную взвесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью 1:1 об./об. дихлорметан:гептан. Продукт высушивали в вакууме

при 45°C с получением продукта в виде белого твердого вещества (выход 75%).

[0077] *Стадия 3. Синтез 1-[5-(4-фторфенил)-6-тетрагидропиран-4-ил-пирроло[2,3-f]индазол-1-ил]-2,2-диметилпропан-1-она (C5)*

[0078] В реактор А в атмосфере азота загружали 5-(4-фторфенил)-6-тетрагидропиран-4-ил-1Н-пирроло[2,3-f]индазол С4 (8,3 кг) и THF (99,4 кг). В реакторе А включали мешалку. Соединение С4 растворялось, и раствор охлаждали до 1,7°C. KOtBu в THF (15,9 кг) загружали в реактор А в течение 9 мин. (темп. диапазон во время добавления от 0,2°C до 1,6°C). Линию передачи прополаскивали с помощью THF (1,0 кг) и полученное переносили в реактор А. Содержимое реактора А перемешивали в течение 10 мин. при 1,6°C. Пивалоилхлорид (3,3 кг) за 32 мин. загружали в реактор А при максимальной температуре, достигающей 2,3°C. Линию передачи прополаскивали с помощью THF (0,5 кг) и полученное переносили в реактор А. Содержимое реактора А выдерживали при температуре от 0,7°C до 2,1°C в течение 1 ч. В барабан загружали NaHCO₃ (2,3 кг) и воду (32,0 кг). Содержимое быстро смешивали с растворением NaHCO₃. Содержимое реактора А нагревали до 19,0°C в течение 2 ч. 10 мин. Загружали раствор NaHCO₃ в реактор А за 10 мин. (макс. темп. во время добавления составляла 19,4°C). Загружали МТВЕ (29,3 кг) в реактор А. Содержимое реактора А перемешивали при 25 ± 5°C в течение 15 мин. Мешалку выключали и фазы разделяли в течение 33 мин. Водную фазу удаляли. В реакторе А включали мешалку. В барабан добавляли хлорид натрия (6,2 кг) и воду (26,1 кг). Содержимое барабана перемешивали с получением раствора. Солевой раствор переносили в реактор А. Содержимое перемешивали в течение 19 мин. при 25 ± 5°C. В реакторе А выключали мешалку и фазы осаждались в течение 20 мин. Водную фазу удаляли. Включали мешалку и органическую фазу концентрировали путем вакуумной перегонки до 30 л при максимальной температуре перегонки, составляющей 26,2°C. В реактор А загружали *n*-гептан (21,9 кг). Содержимое реактора А концентрировали до 30 л путем вакуумной перегонки (максимальная температура составляла 25,8°C). В реактор А загружали *n*-гептан (21,8 кг) за 17 мин. Содержимое реактора А концентрировали до 30 л путем вакуумной перегонки (максимальная температура составляла 29,3°C). В реактор А загружали *n*-гептан (23,0 кг) за 16 мин. Содержимое реактора А перемешивали при 20 ± 5°C в течение 1 ч. Взвесь фильтровали. В реактор А загружали *n*-гептан (11,2 кг) и переносили на фильтр. Это повторяли с еще одной стадией прополаскивания *n*-гептаном (11,2 кг). Осадок на фильтре высушивали под давлением азота в течение 5 ч. и затем загружали на лотки и высушивали в течение 3 дней с получением продукта, представляющего собой 1-[5-(4-фторфенил)-6-тетрагидропиран-4-илпирроло[2,3-f]индазол-1-ил]-2,2-диметилпропан-1-он (C5) в виде сольвата с THF (5 вес. %), в соответствии с ¹H ЯМР (6,9 кг, 68%, коричневое твердое вещество).

[0079] *Стадия 4. Синтез 1-[5-(4-фторфенил)-7-йод-6-тетрагидропиран-4-ил-пирроло[2,3-f]индазол-1-ил]-2,2-диметилпропан-1-она (S1)*

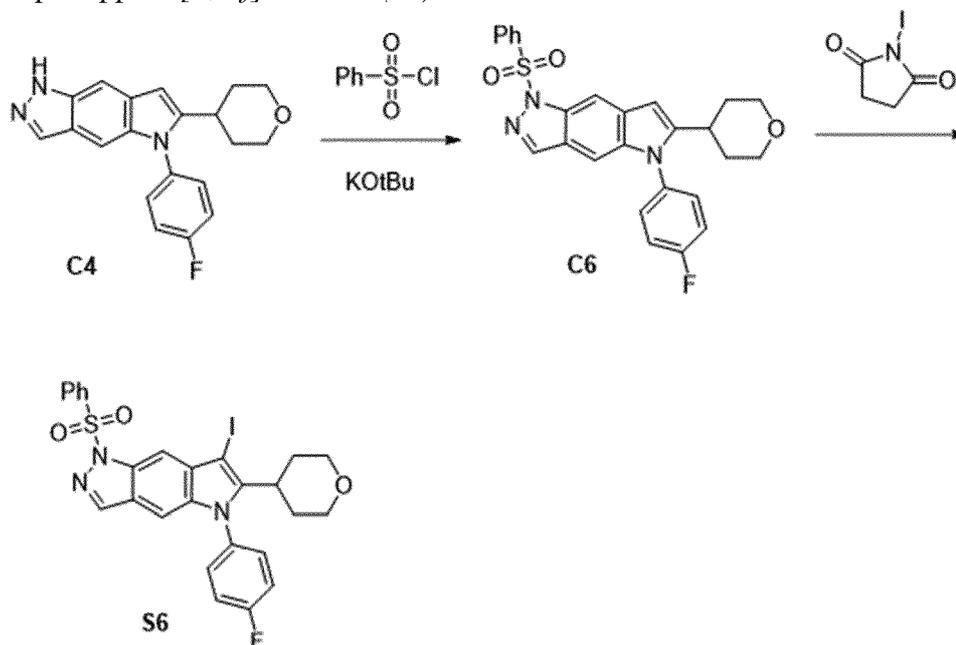
[0080] В реактор А в атмосфере азота добавляли 1-[5-(4-фторфенил)-6-тетрагидропиран-4-илпирроло[2,3-f]индазол-1-ил]-2,2-диметилпропан-1-он С5 (4,75 кг) и

CH_2Cl_2 (29 л). Включали мешалку и температуру рубашки настраивали на -10°C . Раствор охлаждали до $\leq 5,0^\circ\text{C}$ и добавляли N-йодсукцинимид (2,73 кг) тремя равными порциями. При $3,0^\circ\text{C}$ добавляли 1-ю порцию и наблюдали экзотермический эффект до $4,1^\circ\text{C}$. Через 19 мин. температуру реакционной смеси понижали до $0,9^\circ\text{C}$. Добавляли 2-ю порцию при $0,9^\circ\text{C}$ с экзотермическим эффектом до $2,3^\circ\text{C}$. Через 15 мин. температуру реакционной смеси понижали до $1,4^\circ\text{C}$. Добавляли 3-ю порцию при $1,4^\circ\text{C}$ с экзотермическим эффектом до $2,1^\circ\text{C}$. В реактор А загружали CH_2Cl_2 (1 л) с прополаскиванием N-йодсукцинимидом. Температуру рубашки устанавливали на 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 50 мин. при конечной температуре реакционной смеси, составляющей $3,2^\circ\text{C}$. В контейнер загружали пентагидрат тиосульфата натрия (0,85 кг) и воду (14,5 л). Содержимое смешивали с получением раствора. Раствор тиосульфата натрия (комнатная температура) загружали порциями в реакционный раствор ($3,4^\circ\text{C}$, температура рубашки составляла 0°C) за 8 мин. с наблюдением экзотермического эффекта до $11,6^\circ\text{C}$. Смесь нагревали до 20°C , перемешивали в течение 15 мин. Мешалку выключали для обеспечения разделения фаз в течение 35 мин. Водную фазу удаляли и обратно экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (5 л). Смесь перемешивали в течение 10 мин. при 20°C и мешалку выключали. Фазы осаждались в течение 10 мин. и водную фазу удаляли. Органические фазы объединяли и загружали обратно в реактор А. Включали мешалку. В контейнер загружали KHCO_3 (0,90 кг) и воду (14,1 л). Содержимое смешивали с получением раствора. В реактор А добавляли водн. раствор KHCO_3 и перемешивали в течение 10 мин. при 20°C . Мешалку выключали и образовывалась эмульсия. Фазы разделялись в течение ночи и водную фазу удаляли. Органическую фазу загружали обратно в реактор и прополаскивали с помощью CH_2Cl_2 (1 л). В контейнер загружали NaCl (3,0 кг) и питьевую воду (12,0 л). Содержимое смешивали до растворения и солевой раствор переносили в реактор А. Содержимое реактора А смешивали в течение 10 мин. при 20°C . Мешалку останавливали и образовывалась эмульсия. После осаждения в течение 2 ч. удаляли большую часть органической нижней фазы на основе CH_2Cl_2 , после чего оставалось приблизительно 18 л эмульсии. Добавляли воду (7,5 л) в реактор А при медленном перемешивании (50 об./мин.), что обеспечивало разбавление промывочной жидкости, представляющей собой солевой раствор, с 20 вес. % до примерно 12 вес. %. Фазы разделяли за 20 мин. и удаляли нижний слой на основе CH_2Cl_2 . Органическую фазу разделяли пополам и концентрировали в двух колбах. Содержимое каждой колбы концентрировали до 5 объемов. В каждую колбу загружали порциями MeOH (10 л) и перегоняли до 4 объемов. В каждую колбу загружали MeOH (4 л) и перегоняли до 2 объемов. Содержимое каждой колбы охлаждали до $0-5^\circ\text{C}$ и перемешивали в течение 1,5 ч. Содержимое двух колб объединяли в один фильтр и быстро фильтровали. Осадок на фильтре промывали при $0-10^\circ\text{C}$ с помощью MeOH (2×5 л) и быстро фильтровали. Осадок на фильтре обезвоживали в течение 1 ч. во время вакуумной фильтрации и затем загружали на сушильных лотках. Твердое вещество высушивали в течение ночи при 45°C на сушильных лотках с получением соединения **S4** в виде коричневого твердого вещества

(5,75 кг, сольват 8,98 вес. %).

[0081] *Получение соединения S3*

[0082] *5-(4-Фторфенил)-7-йод-1-(фенилсульфонил)-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,5-дигидропирроло[2,3-f]индазол (S3)*



[0083] *Стадия 1. Синтез 1-(бензолсульфонил)-5-(4-фторфенил)-6-тетрагидропиран-4-илпирроло[2,3-f]индазола (С6)*

[0084] В раствор 5-(4-фторфенил)-6-тетрагидропиран-4-ил-1H-пирроло[2,3-f]индазола **C6** (10 г, 29,8 ммоль) в THF (120 мл) при 0°C добавляли KOtBu (4,2 г, 37,3 ммоль) и смесь перемешивали в течение 10 мин. Добавляли бензолсульфонилхлорид (4,4 мл, 34,5 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч. при 0°C, затем дополнительно в течение 1 ч. при комнатной температуре. Смесь концентрировали *in vacuo* и затем добавляли насыщенный раствор NH₄Cl и CH₂Cl₂. Органический слой отделяли и высушивали. В результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 60% CH₂Cl₂ в EtOAc) получали продукт в виде белого твердого вещества, содержащего приблизительно 5% **соединения С6** (11,8 г, 83%). ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 8,38 (t, J=1,0 Гц, 1H), 8,14 (d, J=0,9 Гц, 1H), 8,04-7,93 (m, 2H), 7,57-7,47 (m, 1H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,38-7,30 (m, 3H), 7,15 (t, J=0,9 Гц, 1H), 6,62 (d, J=0,8 Гц, 1H), 4,08-3,94 (m, 2H), 3,37 (td, J=11,8, 2,3 Гц, 2H), 2,82 (ddt, J=11,5, 8,0, 3,9 Гц, 1H), 1,98-1,70 (m, 5H). LCMS масса/заряд 476,2 [M+H]⁺.

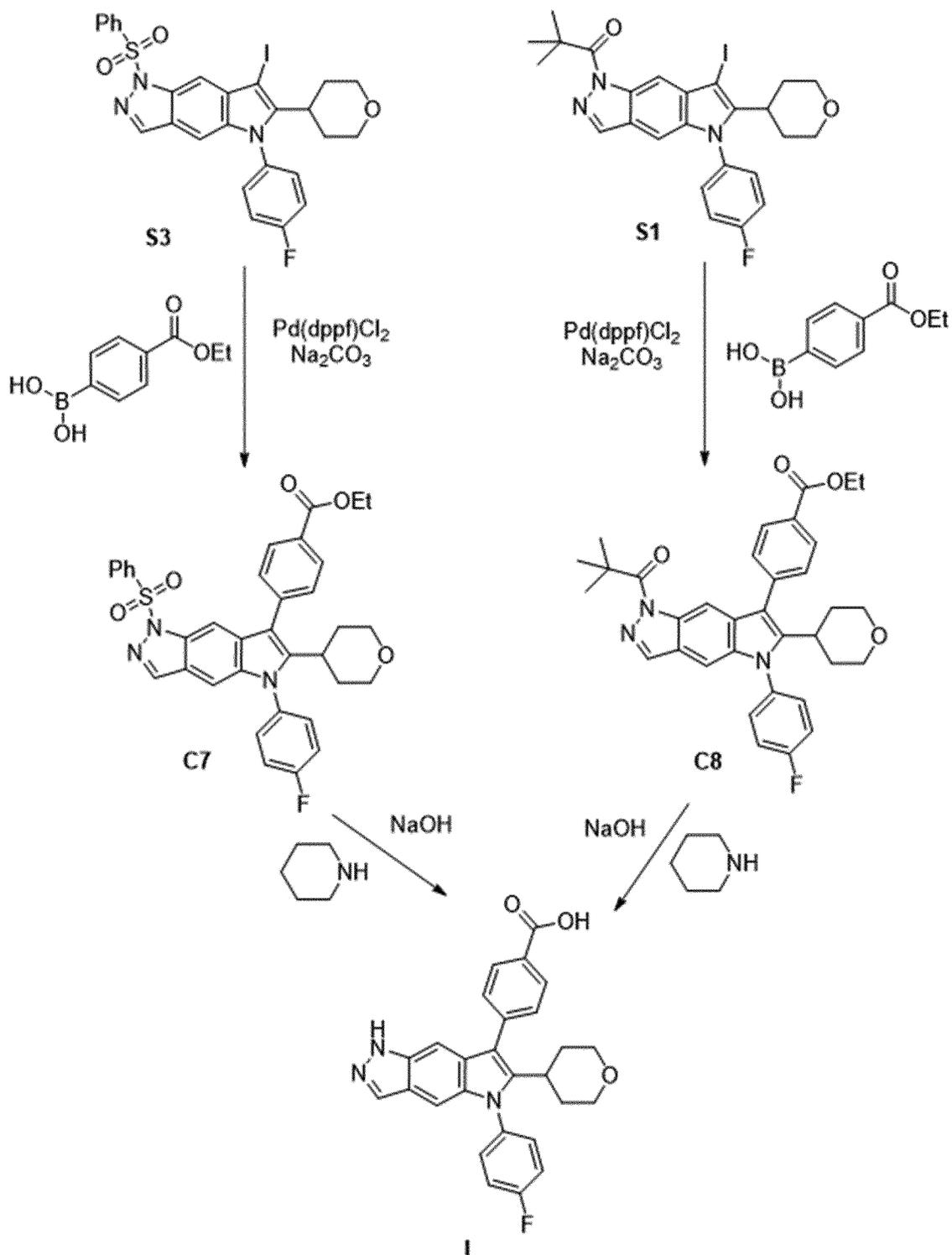
[0085] *Стадия 2. Синтез 1-(бензолсульфонил)-5-(4-фторфенил)-7-йод-6-тетрагидропиран-4-илпирроло[2,3-f]индазола (S3)*

[0086] В раствор 1-(бензолсульфонил)-5-(4-фторфенил)-6-тетрагидропиран-4-илпирроло[2,3-f]индазола **C6** (151,8 г, 319,2 ммоль) в CH₂Cl₂ (1,52 л), охлажденный до 0°C, добавляли 1-йодпирролидин-2,5-дион (74,5 г, 321,2 ммоль) за 4 примерно равные порции в течение 45 мин., интервалы между добавлениями составляли 15 мин. После каждого добавления наблюдали слабый экзотермический эффект, внутренняя темп.

поднималась до $\sim 2^{\circ}\text{C}$. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Добавляли CH_2Cl_2 (500 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. Добавляли воду (1 л) с последующим добавлением 1 М водного раствора тиосульфата натрия (200 мл). Смесь перемешивали в течение 20 мин., затем органический слой разделяли и водный слой экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (50 мл). Объединенные органические слои промывали последовательно водой, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и соевым раствором (каждый по 1,5 л). Затем органический слой высушивали (MgSO_4), фильтровали и концентрировали с получением твердого остатка. Остаток обрабатывали с помощью МТВЕ (500 мл), затем перемешивали в течение 90 мин. Полученное твердое вещество выделяли путем фильтрации, промывали с помощью МТВЕ (2×200 мл) и высушивали при вакуумировании в течение 30 мин. Твердое вещество дополнительно высушивали в вакууме (2 мбар, 75°C) в течение 30 мин. с получением продукта в виде бледных кристаллов кремового цвета: 1-(бензолсульфонил)-5-(4-фторфенил)-7-йод-6-тетрагидропиран-4-илпирроло[2,3-f]индазола (181,4 г, 94%). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,51 (d, $J=0,9$ Гц, 1H), 8,06 (t, $J=0,9$ Гц, 1H), 7,87-7,80 (m, 2H), 7,71-7,63 (m, 1H), 7,62-7,45 (m, 6H), 7,25 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 3,96-3,85 (m, 2H), 3,22 (td, $J=11,8$, 1,9 Гц, 2H), 2,93 (tt, $J=12,4$, 3,6 Гц, 1H), 2,29 (qd, $J=12,6$, 4,4 Гц, 2H), 1,63 (dd, $J=13,5$, 3,5 Гц, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -111,78. LCMS *масса/заряд* 602,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0087] **Получение соединения I**

[0088] *4-[5-(4-Фторфенил)-6-тетрагидропиран-4-ил-1H-пирроло[2,3-f]индазол-7-ил]бензойная кислота (соединение I)*



[0089] Получение 4-[5-(4-фторфенил)-6-тетрагидропиран-4-ил-1H-пирроло[2,3-f]индазол-7-ил]бензойной кислоты (**33 (соединение I)**) из соединения **S3**

[0090] Стадия 1. Синтез этил-4-[1-(бензолсульфонил)-5-(4-фторфенил)-6-тетрагидропиран-4-илпирроло[2,3-f]индазол-7-ил]бензоата (**C7**)

[0091] Смесь 1-(бензолсульфонил)-5-(4-фторфенил)-7-йод-6-тетрагидропиран-4-илпирроло[2,3-f]индазола **S3** (103,8 г, 172,6 ммоль), (4-этоксикарбонилфенил)бороновой кислоты (67 г, 345,4 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (6,4 г, 7,8 ммоль) и Na₂CO₃ (270 мл 2 М раствора, 540 ммоль) в 1,4-диоксане (1 л) продували азотом в течение 20 мин., затем нагревали при

90°C в течение 1 ч. Смесь фильтровали через Celite®, промывали с помощью EtOAc (500 мл). Фильтрат концентрировали до сухого состояния *in vacuo*. Добавляли EtOAc (1 л) и воду (300 мл). Органический слой разделяли и фильтровали через Celite®. Затем органический слой промывали с помощью 1 М NaOH (300 мл × 2) и солевым раствором. Органический слой высушивали и концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в CH₂Cl₂ (200 мл) и раствор очищали с помощью хроматографии на силикагеле. (колонка: 3 кг силикагеля; градиент: от 0 до 100% EtOAc в гептане) с получением продукта в виде белого пенистого твердого вещества (~102 г). Добавляли ТВМЕ (550 мл) и обеспечивали перемешивание суспензии при комнатной температуре в течение 1 ч. Твердое вещество фильтровали (промывали с помощью 200 мл МТВЕ). Добавляли CH₂Cl₂ (300 мл) и EtOAc (400 мл) с получением прозрачного раствора, который обрабатывали смолой МР-ТМТ Pd (45 г), и обеспечивали перемешивание в течение ночи. Суспензию фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением продукта в виде белого твердого вещества (96 г, 89%). ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 8,33-8,22 (m, 2H), 8,15 (d, J=0,8 Гц, 1H), 8,10 (t, J=0,9 Гц, 1H), 7,91 (dd, J=8,4, 1,3 Гц, 2H), 7,65-7,56 (m, 2H), 7,56-7,46 (m, 1H), 7,46-7,35 (m, 4H), 7,35-7,23 (m, 2H), 7,06 (d, J=1,0 Гц, 1H), 4,49 (q, J=7,1 Гц, 2H), 3,86 (dd, J=11,4, 3,5 Гц, 2H), 3,22 (t, J=11,0 Гц, 2H), 3,05 (ddd, J=12,2, 8,9, 3,3 Гц, 1H), 1,83 (qd, J=12,6, 4,3 Гц, 2H), 1,64 (s, 2H), 1,49 (t, J=7,1 Гц, 3H). LCMS *масса/заряд* 624,3 [M+H]⁺.

[0092] *Стадия 2. 4-[5-(4-Фторфенил)-6-тетрагидропиран-4-ил-1H-пирроло[2,3-f]индазол-7-ил]бензойная кислота (соединение I)*

[0093] Добавляли пиперидин (54 мл, 546,0 ммоль) и NaOH (1350 мл 1 М раствора, 1,350 моль) в раствор этил-4-[1-(бензолсульфонил)-5-(4-фторфенил)-6-тетрагидропиран-4-илпирроло[2,3-f]индазол-7-ил]бензоата C7 (170 г, 272,6 ммоль) в THF (1800 мл) и MeOH (1800 мл) и смесь нагревали до 50°C в течение 3,5 ч. После охлаждения добавляли HCl (700 мл 2 М раствора, 1,40 моль) для доведения смеси до pH=2. Объем растворителя уменьшали (на ~3 л) путем концентрирования *in vacuo*. Светло-желтый осадок отфильтровывали, промывали осадок на фильтре водой (×3) с помощью ТВМЕ (250 мл × 2) и EtOAc (250 мл × 2). Твердый осадок на фильтре высушивали в вакууме. Затем твердое вещество растворяли в EtOAc (1,2 л) и раствор нагревали с обратным холодильником в течение 10 мин. Удаляли ~600 мл растворителя путем концентрирования в вакууме. Добавляли дополнительно 600 мл EtOAc и повторяли способ нагревания с обратным холодильником в течение 10 мин. с последующим удалением 1 л растворителя. Наконец, добавляли EtOAc (1 л) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. После охлаждения в течение ночи полученное твердое вещество отфильтровывали, промывали с помощью EtOAc (1×). Затем данное твердое вещество высушивали в вакууме при 60°C в течение 4 ч. с получением продукта в виде белого твердого вещества (97,4 г, 78%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,01 (s, 1H), 12,61 (s, 1H), 8,17-8,05 (m, 2H), 8,01 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7,69-7,58 (m, 4H), 7,57-7,45 (m, 2H), 7,31-7,23 (m, 1H), 7,08 (d, J=1,1 Гц, 1H), 3,73 (dt, J=11,2, 3,1 Гц, 2H), 3,20-2,92 (m, 3H), 1,66 (h, J=4,2 Гц, 4H). LCMS *масса/заряд* 456,0 [M+H]⁺.

[0094] *Получение 4-[5-(4-фторфенил)-6-тетрагидропиран-4-ил-1H-пирроло[2,3-f]индазол-7-ил]бензойной кислоты (соединение I) из соединения S1*

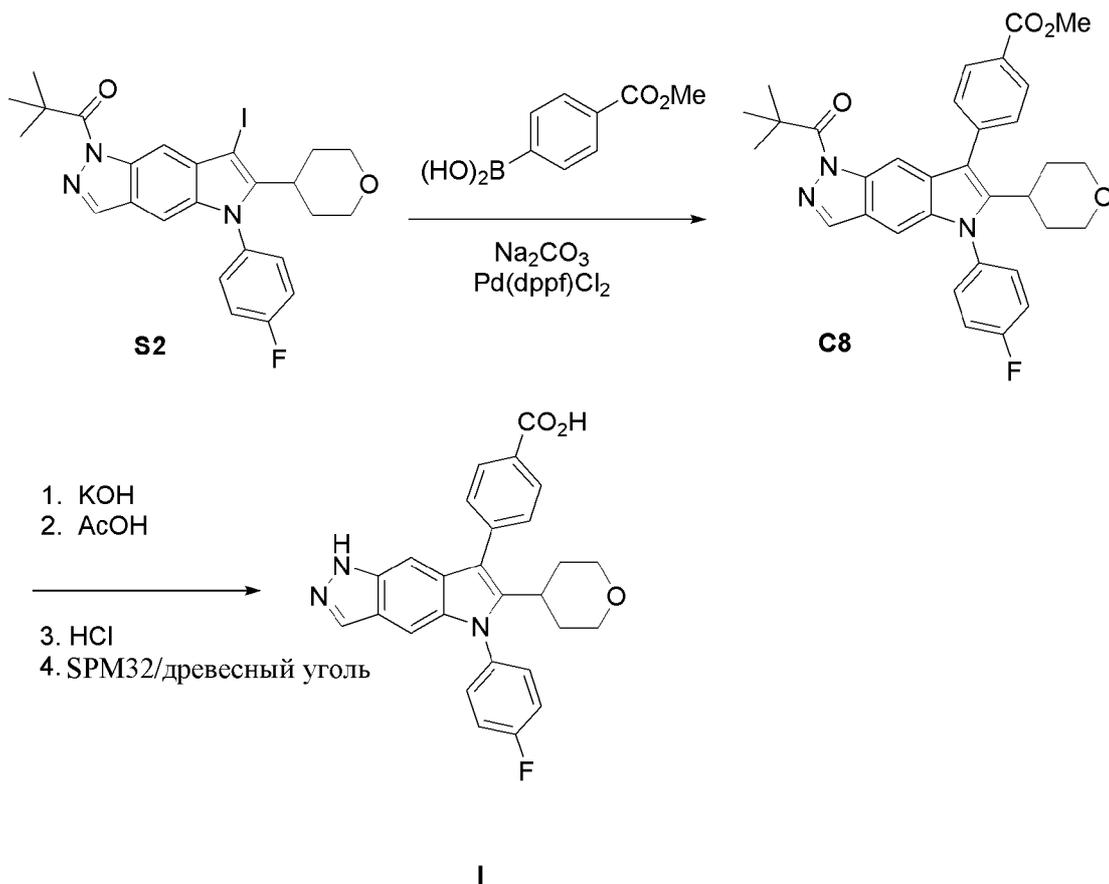
[0095] *Стадия 1. Синтез этил-4-[1-(2,2-диметилпропаноил)-5-(4-фторфенил)-6-тетрагидропиран-4-илпирроло[2,3-f]индазол-7-ил]бензоата (C8)*

[0096] Смесь 1-[5-(4-фторфенил)-7-йод-6-тетрагидропиран-4-илпирроло[2,3-f]индазол-1-ил]-2,2-диметилпропан-1-она **S1** (1,0 г, 1,83 ммоль), (4-этоксикарбонилфенил)бороновой кислоты (556,9 мг, 2,87 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (76,3 мг, 0,09 ммоль) помещали в атмосферу азота. Добавляли 1,4-диоксан (8,8 мл) и карбонат натрия (3,2 мл 2 М раствора, 6,4 ммоль) и смесь нагревали при 90°C в течение 30 мин. В результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле (от 0 до 5% EtOAc в CH₂Cl₂) получали желтовато-коричневое твердое вещество. Добавляли минимальное количество Et₂O и гептана к твердому веществу и отфильтровывали белый твердый осадок. Твердое вещество растворяли в дихлорметане (примерно 25 мл). Добавляли смолу МР-ТМТ (1,1 г) и смесь перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Смолу отфильтровывали и фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением продукта в виде белого твердого вещества (681,7 мг, 62%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,45 (s, 1H), 8,21 (d, J=7,8 Гц, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,58 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,46 (dd, J=8,0, 4,9 Гц, 2H), 7,35 (t, J=8,2 Гц, 2H), 7,12 (s, 1H), 4,48 (q, J=6,9 Гц, 2H), 3,86 (dd, J=11,3, 4,2 Гц, 2H), 3,23 (t, J=11,7 Гц, 2H), 3,09-2,99 (m, 1H), 1,90-1,77 (m, 2H), 1,64 (d, J=13,2 Гц, 2H), 1,58 (s, 9H), 1,48 (t, J=7,1 Гц, 3H). LCMS масса/заряд 568,5 [M+H]⁺.

[0097] *Стадия 2. Синтез 4-[5-(4-фторфенил)-6-тетрагидропиран-4-ил-1H-пирроло[2,3-f]индазол-7-ил]бензойной кислоты (соединение I)*

[0098] Добавляли NaOH (6 мл 1 М раствора, 6,0 ммоль) и пиперидин (260 мкл, 2,629 ммоль) в раствор этил-4-[1-(2,2-диметилпропаноил)-5-(4-фторфенил)-6-тетрагидропиран-4-илпирроло[2,3-f]индазол-7-ил]бензоата **C8** (682 мг, 1,20 ммоль) в THF (14 мл) и MeOH (7 мл). Смесь нагревали при 50°C в течение 1 ч. Растворитель концентрировали и остаток повторно растворяли в минимальном количестве воды. Добавляли HCl (6 мл 1 М раствора, 6,0 ммоль), и образовывался осадок. Твердое вещество отфильтровывали и промывали с помощью избытка воды с получением продукта в виде грязно-белого твердого вещества. (455,7 мг, 83%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,02 (s, 1H), 12,60 (s, 1H), 8,11 (d, J=7,7 Гц, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,63 (t, J=7,3 Гц, 4H), 7,51 (t, J=8,4 Гц, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 3,73 (d, J=11,2 Гц, 2H), 3,15-3,07 (m, 2H), 3,05-2,96 (m, 1H), 1,72-1,61 (m, 4H). LCMS масса/заряд 456,4 [M+H]⁺.

[0099] *Альтернативное получение 4-[5-(4-фторфенил)-6-тетрагидропиран-4-ил-1H-пирроло[2,3-f]индазол-7-ил]бензойной кислоты (соединение I) из соединения S1*



[00100] Стадия 1. Синтез этил-4-[1-(2,2-диметилпропаноил)-5-(4-фторфенил)-6-тетрагидропиран-4-илтирроло[2,3-*f*]индазол-7-ил]бензоата (C8)

[00101] В реактор А в атмосфере азота добавляли соединение S1 (5,42 кг), 4-метоксикарбонилбензолбороновую кислоту (1,786 кг), Na₂CO₃ (2,986 кг), 1,4-диоксан (36 л) и питьевую воду (12,5 л). Включали мешалку и реактор А дегазировали с помощью одного цикла вакуум/азот. Азот барботировали через нижнюю часть реакционной смеси при перемешивании при комнатной температуре, при этом отводили азот через верхнюю часть реактора в течение 1 ч. Аддукт Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (0,186 кг) загружали в реактор А в виде твердого вещества. 1,4-Диоксан (1 л) дегазировали (барботирование азотом в течение 5 мин.) и применяли для ополаскивания твердых веществ со стенок реактора А. Реактор А нагревали до температуры 74°C - 78°C в течение 3,5 ч. Затем реакцию проводили при 20°C в течение ночи и затем нагревали до 38,1°C. Питьевую воду (24 л) добавляли в реактор А в течение 18 мин., при этом поддерживали температуру на уровне от 36,0°C до 38,1°C. Взвесь охлаждали до 20°C в течение 2,5 ч. и фильтровали (время фильтрования 25 мин.). Осадок на фильтре промывали питьевой водой (2 л × 2) и затем обезвоживали в течение ночи. Влажный твердый осадок на фильтре и CH₂Cl₂ (25 л) загружали в реактор А. В контейнер загружали NaCl (1,1 кг) и питьевую воду (9,9 кг). Содержимое смешивали с раствором NaCl. Солевой раствор загружали в реактор А. Включали мешалку и содержимое реактора А смешивали при 22°C в течение 15 мин. Мешалку останавливали и слои разделялись в течение 22 мин. Органический слой

удаляли (не наблюдали эмульсию). Водный слой обратно экстрагировали путем загрузки CH_2Cl_2 (5 л) в реактор А. Включали мешалку и смешивали в течение 15 мин. Мешалку останавливали и фазы осаждались в течение 15 мин. CH_2Cl_2 -слой удаляли и объединяли с 1-м CH_2Cl_2 -слоем. В реактор В загружали древесный уголь (1 кг) и раствор продукта **С8** в CH_2Cl_2 . Включали мешалку и перемешивали при комнатной температуре в течение 23,5 ч. На фильтр устанавливали слой Celite® и содержимое реактора В фильтровали через фильтр с Celite®. Осадок на Celite® промывали с помощью CH_2Cl_2 (6 л). Концентрировали раствор CH_2Cl_2 до 2,5 объемов путем вакуумной перегонки в две отдельные колбы. Загружали гептаны (7 л) в каждую колбу при вращении, что обуславливало образование густой взвеси. Обе колбы выдерживали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали до 4 объемов. Каждую колбу охлаждали до 0-5°C и вращали в течение 1 ч. Содержимое каждой колбы объединяли и фильтровали. Осадок на фильтре промывали раствором CH_2Cl_2 :гептаны (1:5). Твердые вещества загружали на лотки и высушивали при 50°C в вакуумной печи в течение 3 дней с получением продукта **С8** в виде коричневого твердого вещества (5,3 кг, выход 88%, 8,0 вес. % сольвата с 1,4-диоксаном).

[00102] *Стадия 2. Синтез 4-[5-(4-фторфенил)-6-тетрагидропиран-4-ил-1Н-пирроло[2,3-f]индазол-7-ил]бензойной кислоты (соединение I)*

[00103] *Часть А. Гидролиз*

[00104] В реактор А в атмосфере азота добавляли этил-4-[1-(2,2-диметилпропаноил)-5-(4-фторфенил)-6-тетрагидропиран-4-илпирроло[2,3-f]индазол-7-ил]бензоат (**С8**) (5,2 кг), этанол (26 л, 5 об.), воду (14,3 л, 2,7 экв.) и 45% КОН (6,12 кг, 49,1 моль, 5,2 экв.). Включали мешалку и реакционную смесь нагревали до 70-75°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой Celite®. Реактор А ополаскивали этанолом (5 л, 1 об.) и применяли для ополаскивания Celite®. В реактор А добавляли уксусную кислоту (2,968 кг, 49,5 моль, 5,2 экв.) и воду (17 л, 3,3 об.). Нагревали смесь уксусная кислота/вода до 46°C и перемешивали при 200 об./мин. Добавляли раствор соединения **С8** в этаноле за 22 мин. в смесь уксусная кислота/вода с получением мелкодисперсной взвеси. Температура составляла 46,3°C, и рН составлял 6,36. Добавляли уксусную кислоту (1,176 кг, 19,7 моль, 2 экв.) и рН составлял 5,86, что измеряли с помощью рН-зонда. Температуру рубашки настраивали на следующий профиль: удерживание на уровне 50°C в течение 9 ч., охлаждение до 20°C и удерживание на уровне 20°C в течение ночи. Взвесь перемешивали при 20°C в течение 6 ч. перед фильтрованием. Взвесь фильтровали в течение 24 ч. Загружали воду для промывания осадка на фильтре (16 л, 3 об.), который фильтровали дополнительно в течение суток с получением соединения **I** в виде калиевой соли (коричневое твердое вещество, выход примерно 80%).

[00105] *Часть В. Образование свободной кислоты*

[00106] В реактор А добавляли влажную калиевую соль 4-[5-(4-фторфенил)-6-тетрагидропиран-4-ил-1Н-пирроло[2,3-f]индазол-7-ил]бензойной кислоты (соединение I)

(3,4 кг). Добавляли питьевую воду (44 л) в реактор А и включали мешалку. Смесь перемешивали сначала медленно и затем при 133 об./мин. с получением тонкой взвеси. Загружали 1 М НСl (7,4 л) (избыток 0,1 эквивалента на основе 80% выделенного выхода калийной соли соединения I) в реактор А. Перемешивание поддерживали в течение 3 ч. при 25°C и затем оставляли в течение ночи. Смесь фильтровали на двух фильтрах путем разделения партии пополам. После фильтрования в течение 8 ч. осадок на фильтре промывали питьевой водой (2 л) для каждого фильтра. Фильтрование продолжали в течение ночи и осадок на фильтре высушивали путем вакуумной фильтрации в течение 20 ч. Соединение I высушивали в вакууме в течение 2 дней при 50°C и затем в течение 2 дней при 30°C с получением продукта (свободная кислота) в виде коричневого твердого вещества (3,4 кг, выход 80%).

[00107] *Часть С. Акцентирование палладия*

[00108] В реактор А в атмосфере азота загружали соединение I (3,4 кг, 7,47 моль), MeTHF (34 л), PhosphonicsS SPM32 (0,686 кг) (PhosphonicsS SPM32=3-меркаптопропилэтилсульфид-диоксид кремния, функционализированный диоксид кремния, который является акцептором металлов) и углерод (0,682 кг). Смесь нагревали до 68°C в течение 17 ч. при перемешивании. Смесь охлаждали до 43°C и фильтровали через фильтр, покрытый слоем силикагеля толщиной 2 дюйма. Диоксид кремния прополаскивали с помощью MeTHF (6 л). Проводили 2-ю обработку путем загрузки SPM32 (0,68 кг), углерода (0,681 кг) и фильтрата соединения I в MeTHF в реактор объемом 100 л в атмосфере азота. Применяли MeTHF (4 л) для способствования переносу раствора соединения I в MeTHF обратно в реактор. Начинали перемешивание и смесь нагревали до 68°C. Смесь перемешивали в течение 23 ч., охлаждали до 50-60°C и фильтровали, как описано выше. Данный способ повторяли дополнительно два раза. Фильтрат фильтровали через фильтр 0,2 микрон в колбу для роторного испарителя и концентрировали с получением твердого вещества. Добавляли EtOH (8 л) и вакуумную перегонку продолжали с получением твердого вещества. Твердое вещество высушивали в вакууме при 50°C в течение ночи с получением соединения I (1,95 кг, 8% сольвата с этанолом).

[00109] *Часть D. Процедура высушивания*

[00110] В колбу, содержащую соединение I (1,95 кг, 8 вес. % сольват с этанолом), добавляли безводный CH₂Cl₂ (10 л). Смесь перегоняли в вакууме с получением вязкой взвеси. Добавляли CH₂Cl₂ (10 л) и смесь снова перегоняли в вакууме с получением влажного твердого вещества. Добавляли CH₂Cl₂ (10 л) с получением взвеси. Взвесь переносили в реактор А и применяли дополнительное количество CH₂Cl₂ (10 л) для переноса остаточного содержимого колбы в реактор А. Включали мешалку, и взвесь нагревали до 37°C, и удерживали в течение 2 ч. при 35-37°C. Затем взвесь охлаждали до 18°C за 30 мин. и удерживали на уровне 18°C в течение 30 мин. Взвесь фильтровали и промывали с помощью CH₂Cl₂ (2 л × 2) при комнатной температуре в течение 2 ч. Фильтрованный твердый материал загружали на лотки и высушивали в вакуумной печи

при 70°C в течение ночи. Твердые вещества измельчали до мелкодисперсного порошка и высушивали дополнительно в течение 4 ч. с получением соединения I в виде бежевого твердого вещества (1,36 кг, выход 72%, с поправкой на сольват с EtOH, и 0,4% воды).

Пример 2. Получение покрытой таблетки, содержащей 250 мг соединения I

[00111] Следующие материалы, перечисленные в таблице 3, могут использоваться в данном иллюстративном получении таблетки, содержащей 250 мг соединения I.

Таблица 3. Материалы в иллюстративном получении таблетки, содержащей 250 мг соединения I

| Материал | % вес./вес. ядра таблетки | Количество в таблетке (мг) | Размер партии (кг) |
|---|---------------------------------|-------------------------------|-----------------------|
| Соединение I (в высушенной распылением дисперсии с ацетатсукцинатом гипромеллозы) | 38,83 | 250,0 | 1,200 |
| Ацетатсукцинат гипромеллозы (в SSD) | 9,71 | 62,5 | 0,30 |
| Микрокристаллическая целлюлоза, NF Avicel PH-101 (внутригранулярная) | 15,78 | 101,56 | 0,4876 |
| Лактозы моногидрат FastFlo 316 | 15,78 | 101,56 | 0,4876 |
| Кроскармеллоза натрия Ac-Di-Sol, NF (внутригранулярная) | 2,91 | 18,75 | 0,090 |
| Стеарилфумарат натрия, NF (внутригранулярный) | 1,94 | 12,50 | 0,060 |
| Микрокристаллическая целлюлоза, NF Avicel PH-200 (внегранулярная) | 9,71 | 62,50 | 0,300 |
| Кроскармеллоза натрия Ac-Di-Sol, NF (внегранулярная) | 1,46 | 9,38 | 0,045 |
| Стеарилфумарат натрия, NF (внегранулярный) | 0,97 | 6,25 | 0,030 |
| Нефункциональное пленочное покрытие | 2,91 | 18,75 | 0,090 |
| ВСЕГО | 100 | 643,75 | 3,09 |

[00112] В данном иллюстративном получении высушенную распылением

дисперсию, содержащую соединение I и ацетатсукцинат гипромеллозы, микрокристаллическую целлюлозу, лактозы моногидрат и кроскармеллозу натрия, можно просеять, объединить в бункерном смесителе и смешать. Просеянный стеарилфумарат натрия можно добавлять в бункерный смеситель и смесь можно смешать. Затем смесь может быть подвергнута сухому гранулированию и измельчению с получением измельченных гранул. Эти размолотые гранулы можно добавлять в бункерный смеситель, в который можно добавить просеянную микрокристаллическую целлюлозу и просеянную кроскармеллозу натрия. Смесь можно смешивать. Просеянный стеарилфумарат натрия можно добавлять в бункерный смеситель и смесь можно смешать. Полученную смесь можно выгрузить и затем загрузить в таблеточный пресс. Смесь может быть спрессована в таблетки, которые можно выгрузить. Нефункциональное пленочное покрытие может быть нанесено на таблетку, содержащую соединение I, с применением традиционных способов нанесения пленки на таблетку.

Пример 3. Исследование по безопасности и эффективности соединения I

Фаза 1

[00113] Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование фазы I с однократным и многократным введением, оценивающее соединение I, было выполнено на здоровых субъектах. Это исследование показало, что однократные и многократные дозы соединения I безопасны и хорошо переносятся здоровыми субъектами. Серьезных побочных явлений не было выявлено.

Фаза 2

[00114] Соединение I будет вводиться в рамках рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования фазы 2.

[00115] *Дизайн исследования.* В этом исследовании фазы 2 примерно 40 субъектов с генотипом *PiZZ* и уровнями антигенного ААТ < 8 мкМ при скрининге будут рандомизированы для получения соединения I или плацебо. Первые 20 субъектов будут рандомизированы (2:2:1) для получения соединения I по 500 мг q12h (n=8), соединения I по 300 мг q12h (n=8) или плацебо (n=4). Остальные 20 субъектов будут рандомизированы (2:2:1) в одну из двух групп соединения I (планируемые дозы 500 мг q12h (n=8) и 100 мг q12h (n=8)) или плацебо (n=4). Окончательные дозы соединения I могут быть изменены для второй группы из 20 субъектов на основании текущего обзора имеющихся данных о фармакокинетике и безопасности. Рандомизация будет стратифицирована по проценту прогнозируемого объема форсированного выдоха за 1 секунду (ppFEV₁), полученному либо в течение периода скрининга, либо по ранее зафиксированному значению ppFEV₁ (<50% по сравнению с ≥50%).

[00116] *Продолжительность исследования.* За исключением периода скрининга, каждый субъект будет участвовать в исследовании в течение примерно 56 дней: 28 дней на период лечения и 28 дней на период последующего наблюдения для оценки безопасности

[00117] *Дозировка и путь введения исследуемого лекарственного средства и*

плацебо: таблетки по 100 мг и 250 мг и соответствующее плацебо для перорального введения.

[00118] Критерии включения будут включать следующее.

1. Субъектам будет от 18 до 80 лет, а у женщин будет отрицательный тест на беременность при скрининге и в день 1.
2. Субъекты будут характеризоваться генотипом *PiZZ*.
3. Уровень антигенного ААТ в плазме крови < 8 мкМ (если применимо, как определено через по меньшей мере 42 дня после последней дозы аугментационной терапии).

[00119] Критерии исключения будут включать следующее.

1. Субъекты, отвечающие любому из следующих критериев:

Субъекты, перенесшие трансплантацию паренхиматозных органов, легких или гематологическую трансплантацию или находящиеся в настоящее время в списке на трансплантацию.

Субъекты, перенесшие гастрэктомию или другие операции на желудочно-кишечном тракте, за исключением аппендэктомии, холецистэктомии и хирургии геморроя.

Субъекты, у которых обнаружен рак, за исключением плоскоклеточного рака кожи, базальноклеточного рака кожи, рака шейки матки стадии 0 *in situ* и меланомы стадии 0 или 1 (все 4 без рецидива в течение последних 5 лет).

2. Субъекты, которые в анамнезе подвергались генной терапии или РНК-интерференции.

3. Субъекты, которые использовали пероральные кортикостероиды (в любой дозе) в течение периода более чем 3 месяца на протяжении 3 месяцев до скрининга.

4. Субъекты, которые употребляли запрещенные наркотики в течение 1 года до скрининга, как считает исследователь, включая без ограничения кокаин, героин и другие опиоиды.

5. Спирометрия будет проводиться после применения бронхорасширяющего средства и в соответствии с рекомендациями Американского общества специалистов в области торакальной медицины/рекомендациями Европейского общества специалистов по дыхательной системе. Если спирометрия не может быть выполнена, ранее зафиксированные результаты FEV₁ в течение 1 года до скрининга могут быть использованы для определения пригодности пациента к участию в исследовании. Объем форсированного выдоха за 1 секунду после применения бронхорасширяющего средства (FEV₁) составляет $<30\%$ от прогнозируемого среднего значения для возраста, пола и роста (уравнения Глобальной инициативы по оценке функции легких [GLI]) во время скрининга.

6. Субъекты, у которых есть все клинически важные заболевания легких, кроме COPD, связанной с ААТД (включая без ограничения диагностированную врачом COPD, не связанную с ААТД, интерстициальное заболевание легких, кистозный фиброз,

легочную гипертензию с легочным сердцем или без него, легочную эмболию в анамнезе или злокачественный рак легкого), или нестабильной COPD, связанной с AATD.

7. Субъекты, у которых есть подтвержденная хроническая потребность в терапии положительным давлением в дыхательных путях после ночного использования.

8. Субъекты, у которых в анамнезе хроническое заболевание печени или клинически значимое заболевание печени в анамнезе в течение предшествующих 12 месяцев до скрининга.

9. Субъекты, у которых есть задокументированный анамнез или диагноз клинически подтвержденного заболевания печени, включая без ограничения предшествующий диагноз гепатита любой этиологии, цирроза печени, портальной гипертензии или подтвержденного или подозреваемого варикозного расширения вен пищевода.

10. Субъекты, у которых при скрининге обнаруживаются какие-либо из следующих аномальных лабораторных показателей:

Тромбоциты $< 150 \times 10^9/\text{л}$

Альбумин $\leq 3,5$ г/дл

Международное нормализованное отношение $\geq 1,2$

Гемоглобин < 10 г/дл

Общий билирубин \geq верхняя граница нормы (ULN)

Аспартаттрансаминаза (АСТ), аланинтрансаминаза (АЛТ), гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ) или щелочная фосфатаза (ЩФ) $> 2 \times \text{ULN}$

Расчетная скорость клубочковой фильтрации ≤ 30 мл/мин/1,73 м² (рассчитано по уравнению исследования модификации диеты при заболеваниях почек)

11. Субъекты, у которых есть факторы риска для Torsade de Pointes или сопутствующих лекарственных препаратов, которые удлиняют интервал QT/QTc, или какие-либо заболевания сердца в анамнезе.

12. Субъекты, у которых при скрининге обнаруживаются какие-либо клинически значимые отклонения на ЭКГ или медиана QTcF в трех стандартных ЭКГ в 12 отведениях > 450 мс.

13. Субъекты с синдромом Жильбера в анамнезе.

14. Субъекты с положительным результатом на HBsAg, антитела к ВГС и РНК ВГС или антитела к ВИЧ-1 и ВИЧ-2 во время скрининга.

15. Субъекты с повышенной чувствительностью к любому компоненту исследуемого лекарственного продукта или плацебо (например, лактозы).

16. Субъекты, для которых прекращение аугментационной терапии считается не отвечающим их интересам на основании клинического заключения лечащего врача.

[00120] Схемы дизайна исследования показаны на ФИГ. 1 и 2, которые выполнены не в масштабе и отражают общую запланированную рандомизацию. На ФИГ. 1 и 2: «N» относится к числу субъектов, и «q12h» означает «каждые 12 часов». Ни один из рисунков не выполнен в масштабе, и оба отражают общую запланированную рандомизацию. Числа

субъектов на ФИГ. 1 и 2 включают субъектов, которые никогда не проходили аугментационную терапию, и субъектов, которые когда-либо проходили аугментационную терапию.

[00121] В случае субъектов, которые никогда не проходили аугментационную терапию, должны быть определены уровни антигенного ААТ для подтверждения пригодности пациента к участию в исследовании и отправлены в центральную лабораторию; результаты должны быть получены, и должно быть подтверждено, что они находятся на уровне менее 8 мкМ до рандомизации. Как только будет подтверждено, что уровни антигенного ААТ соответствуют этому критерию пригодности пациента к участию в исследовании, рандомизация и день 1 могут быть проведены в любое время в пределах оставшегося окна скрининга. В центрах должно быть предусмотрено по меньшей мере 14 дней для обработки образцов и отчета о результатах определения уровней антигенного ААТ.

[00122] Субъекты, которые проходили аугментационную терапию в любое время, должны прекратить аугментационную терапию более чем за 42 дня до определения уровней антигенного ААТ и отправки их значений в центральную лабораторию для подтверждения пригодности пациента к участию в исследовании; должно быть подтверждено, что результаты находятся на уровне менее 8 мкМ до рандомизации. Как только будет подтверждено, что уровни антигенного ААТ соответствуют этому критерию пригодности пациента к участию в исследовании, рандомизация и день 1 могут быть проведены в любое время в пределах оставшегося окна скрининга. В центрах должно быть предусмотрено по меньшей мере 14 дней для обработки образцов и отчета о результатах определения уровней антигенного ААТ. Субъекты могут возобновить аугментационную терапию после завершения оценок во время последнего контрольного визита контрольного наблюдения для оценки безопасности. Образцы крови будут браться на антигенный и функциональный уровни ААТ одновременно с выполнением других скрининговых лабораторных исследований. Если субъект получил последнюю дозу аугментационной терапии более чем за 42 дня до этого, этот образец можно использовать для измерения уровня антигенного ААТ для определения пригодности пациента к участию в исследовании. Если образцы получены менее чем через 42 дня после последней дозы аугментационной терапии, другой образец должен быть взят более чем через 42 дня после последней дозы аугментационной терапии и отправлен в центральную лабораторию для подтверждения пригодности пациента к участию в исследовании.

[00123] Как изображено на ФИГ. 1 и 2, исследование будет включать период скрининга, период лечения, визит после выведения и визит контрольного наблюдения. Как описано выше, исключая период скрининга, каждый субъект будет участвовать в исследовании в течение примерно 56 дней: 28 дней на период лечения и 28 дней на период последующего наблюдения для оценки безопасности. Предполагая, что 10% рандомизированных субъектов имеют пропущенное значение в день 28, размер выборки обеспечивает достаточную прецизионность для оценки абсолютных уровней

функционального ААТ в плазме крови в день 28 для группы, принимавшей 500 мг соединения I q12h. Кроме того, размер выборки, составляющий 16, обеспечивает достаточную прецизионность для оценки уровней функционального ААТ в плазме крови в день 28 для группы с данной дозой.

[00124] В случае субъектов, которые никогда не получали аугментационную терапию, период скрининга (с дня -35 по день -1) будет наступать в течение 35 дней до первой дозы соединения I.

[00125] В случае субъектов, получавших аугментационную терапию в любое время, период скрининга (с дня -70 по день -1) будет наступать за 70 дней до первой дозы соединения I. Последняя доза аугментационной терапии должна быть введена за по меньшей мере 42 дня до дня 1. Для установления пригодности пациента к участию в исследовании необходимо определить уровень антигенного ААТ (и проанализировать результаты для подтверждения пригодности пациента к участию в исследовании) через по меньшей мере 42 дня после последней дозы аугментационной терапии. После этого субъекты не будут получать аугментационную терапию до тех пор, пока не будет проведен контрольный визит для наблюдения для оценки безопасности. Субъекты должны прекратить аугментационную терапию за по меньшей мере 42 дня до первой дозы исследуемого лекарственного средства. Субъекты могут возобновить аугментационную терапию после завершения оценок во время последнего контрольного визита контрольного наблюдения для оценки безопасности.

[00126] Как отмечалось выше, исследуемая группа будет состоять из субъектов мужского и женского пола с диагнозом COPD и AATD с подтвержденным генотипом *PiZZ*. В части А оценивают всего 3 дозы соединения I: 500 мг q12h, 300 мг q12h и 100 мг q12h. Соединение I будет вводиться перорально 2 раза в сутки с интервалом примерно 12 часов (± 2 часа) в состоянии натощак, при этом субъекты будут воздерживаться от приема любой пищи и любых напитков (кроме воды) за по меньшей мере 2 часа до и через 2 часа после утренней и вечерней дозы исследуемого лекарственного средства во все дни исследования.

[00127] Первичной конечной точкой для оценки эффективности является изменение по сравнению с исходным уровнем уровней функционального ААТ в плазме крови в день 28. Первичное сравнение состоит из попарного сравнения дозы соединения I и плацебо, которая достигает 90% активности в первичной конечной точке. Используемый в данном документе термин «исходное значение» представляет собой самое последнее непропущенное измерение (запланированное или незапланированное), полученное перед введением первой дозы исследуемого лекарственного средства. В случае ЭКГ исходное значение будет определяться как среднее непропущенных измерений до лечения (в трех повторностях) перед первой дозой соединения I. Используемый в данном документе термин «изменение (абсолютное изменение) относительно исходного уровня» будет рассчитываться как Значение после исходного уровня - Исходное значение. Используемое в данном документе «относительное изменение относительно исходного уровня» будет

рассчитываться и выражаться в процентах как $100\% \times (\text{Значение после исходного уровня} - \text{Исходное значение}) / \text{Исходное значение}$. Первичный анализ будет основан на модели со смешанными эффектами для повторных измерений (MMRM) с изменением относительно исходного уровня в дни 7, 14 и 28 в качестве зависимой переменной.

[00128] Образцы плазмы крови будут собираться для оценки эффекта соединения I на функцию ААТ и антигенные уровни у субъектов с генотипом *PiZZ* на основе механизма действия соединения I. Все оценки безопасности и фармакокинетики, которые необходимо выполнить, являются стандартными измерениями для клинических исследований при разработке лекарственных средств.

[00129] Общая оценка безопасности и переносимости соединения I будет выполняться касательно конечных точек, в том числе следующего:

Частота нежелательных явлений, возникших после начала лечения (TEAE)

Клинические лабораторные показатели (например, гематология, химический состав сыворотки, коагулограмма и анализ мочи)

Стандартные ЭКГ в 12 отведениях

Основные показатели состояния организма

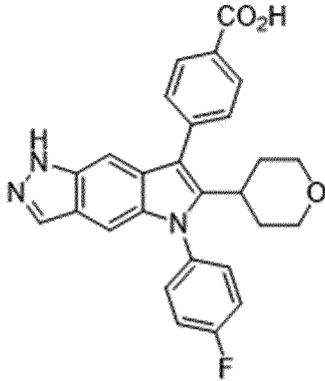
Пульсовая оксиметрия

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, не выходящие за рамки сущности и объема этого изобретения, как определено в следующей формуле изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения дефицита альфа-1-антитрипсина, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения I,



Соединение I,

его дейтерированного производного и/или его фармацевтически приемлемой соли в суточном количестве от 250 мг до 2500 мг.

2. Способ по п. 1, где пациент характеризуется генотипом *PiZZ*.

3. Способ по п. 1, где пациент характеризуется наличием *SZ*-мутации в гене альфа-1-антитрипсина.

4. Способ по любому из пп. 1-3, где соединение I, его дейтерированное производное и/или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточном количестве 200 мг, 250 мг, 500 мг, 600 мг, 750 мг, 1000 мг, 1250 мг, 1500 мг, 1750 мг, 2000 мг или 2500 мг.

5. Способ по любому из пп. 1-4, где соединение I, его дейтерированное производное и/или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточном количестве 200 мг, 600 мг или 1000 мг.

6. Способ по любому из пп. 1-5, где соединение I, его дейтерированное производное и/или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в сутки или несколько раз в сутки.

7. Способ по любому из пп. 1-6, где соединение I, его дейтерированное производное и/или его фармацевтически приемлемую соль вводят каждые 8 часов (q8h) или каждые 12 часов (q12h).

8. Способ по любому из пп. 1-7, где 100 мг, 250 мг, 300 мг, 500 мг, 750 мг, 1000 мг, 1250 мг или 1500 мг соединения I и/или его фармацевтически приемлемой соли вводят каждые 12 часов (q12h).

9. Способ по любому из пп. 1-7, где 100 мг, 300 мг или 500 мг соединения I, его дейтерированного производного и/или его фармацевтически приемлемой соли вводят каждые 12 часов (q12h).

10. Способ по любому из пп. 1-9, где способ включает введение соединения I или его дейтерированного производного.

11. Способ по любому из пп. 1-9, где способ включает введение фармацевтически приемлемой соли соединения I.

12. Способ по любому из пп. 1-9, где соединение I, его дейтерированное производное и/или его фармацевтически приемлемая соль входят в состав фармацевтической композиции.

13. Способ по п. 12, где фармацевтическая композиция представляет собой таблетку.

14. Способ по п. 13, где таблетка является подходящей для перорального введения.

15. Способ по п. 14, где таблетка для перорального введения содержит 100 мг или 250 мг соединения I, его дейтерированного производного и/или его фармацевтически приемлемой соли.

16. Способ по п. 15, где таблетка для перорального введения содержит 100 мг соединения I, его дейтерированного производного и/или его фармацевтически приемлемой соли.

17. Способ по п. 15, где таблетка для перорального введения содержит 250 мг соединения I, его дейтерированного производного и/или его фармацевтически приемлемой соли.

18. Способ по любому из пп. 13-17, где таблетка дополнительно содержит целлюлозу, кроскармеллозу натрия и/или стеарилфумарат натрия.

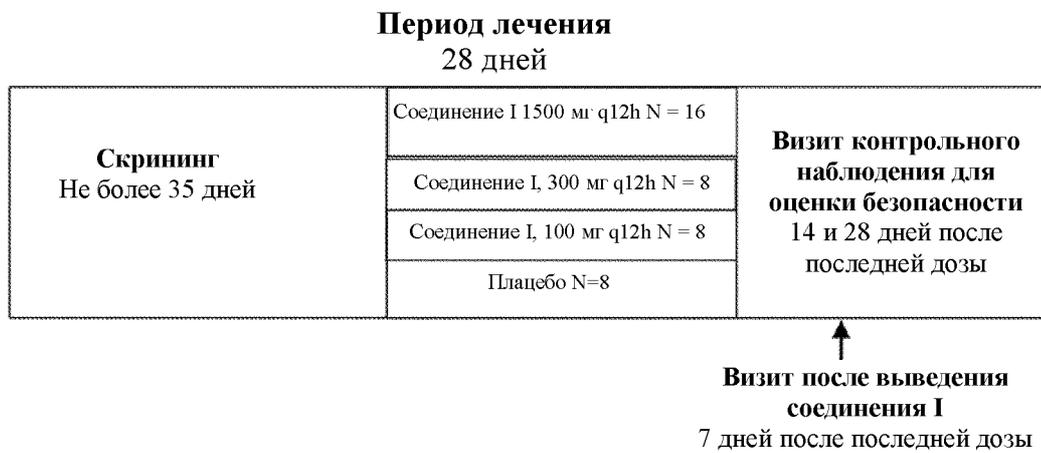
19. Способ по п. 18, где таблетка имеет покрытие, содержащее поливиниловый спирт (PVA), полиэтиленгликоль (PEG), диоксид титана и тальк.

20. Способ по любому из пп. 1-19, где пациент находится в состоянии натошак.

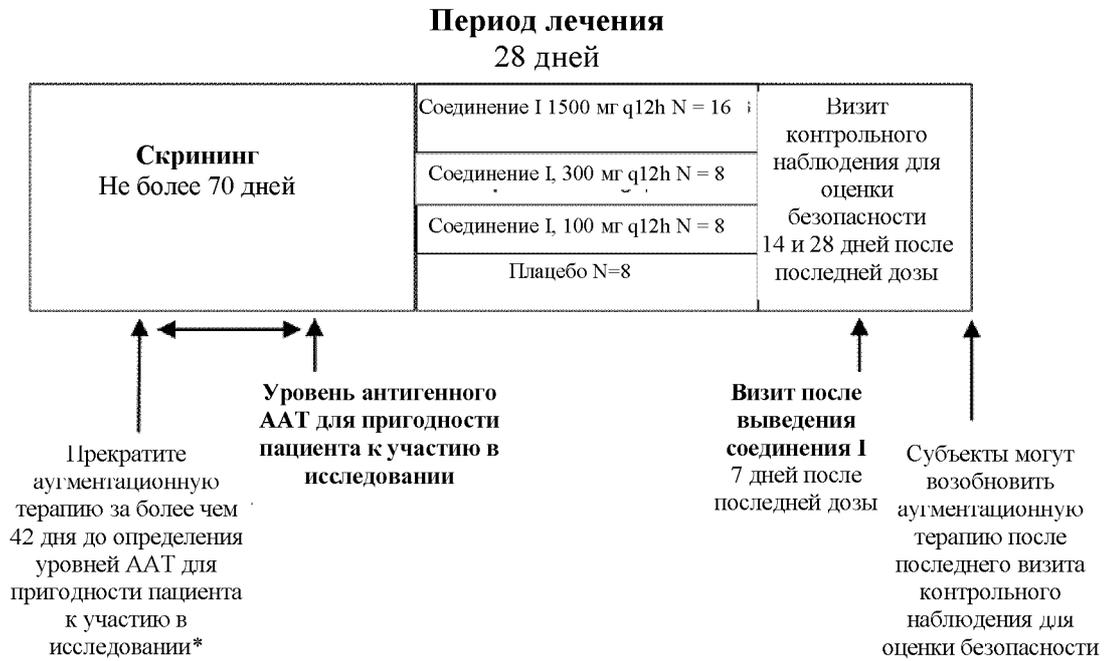
21. Способ по любому из пп. 1-19, где пациент находится в состоянии после приема пищи.

По доверенности

1/2



ФИГ. 1



ФИГ. 2