

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202292542 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.11.21

(22) Дата подачи заявки
2021.03.05

(51) Int. Cl. *A61K 31/4045* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ АРОL-1-ЗАВИСИМОГО ФОКАЛЬНО-СЕКМЕНТАРНОГО ГЛОМЕРУЛОСКЛЕРОЗА

(31) 62/986,096

(32) 2020.03.06

(33) US

(86) PCT/US2021/021037

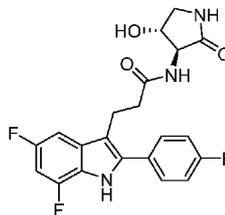
(87) WO 2021/178768 2021.09.10

(71) Заявитель:
ВЕРТЕКС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ
ИНКОРПОРЕЙТЕД (US)

(72) Изобретатель:
Эгбуна Илфеату, Хеа Брайн Дж., Круг
Александр Вольфганг, Маллалье
Навита, У Шу-Пэй (US)

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

(57) В изобретении описаны способы ингибирования АРОL1 и лечения АРОL1-опосредованных заболеваний, включающие введение соединения I и/или его фармацевтически приемлемой соли



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

A1

202292542

202292542

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-575410EA/026

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ APOL1-ЗАВИСИМОГО ФОКАЛЬНО-СЕКМЕНТАРНОГО ГЛОМЕРУЛОСКЛЕРОЗА

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет предварительной заявки на патент США 62/986096, поданной 6 марта 2020 г., содержание которой включено посредством ссылки в ее полном объеме. Настоящее изобретение направлено на способы лечения APOL1-опосредованных заболеваний, включая APOL1-опосредованное заболевание почек, такое как, например, APOL1-опосредованный фокально-сегментарный гломерулосклероз (FSGS) и/или APOL1-опосредованное недиабетическое заболевание почек (NDKD), предусматривающие введение соединения I, его фармацевтически приемлемой соли и/или дейтерированного производного соединения I или его соли. В настоящем изобретении также предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие терапевтические дозировки соединения I, дейтерированного производного соединения I и/или фармацевтически приемлемой соли соединения I или его дейтерированного производного.

[0002] NDKD является заболеванием почек, характеризующимся повреждением подоцитарного или клубочкового сосудистого ложа, которое не связано с диабетом. FSGS является редким заболеванием почек, распространенность которого в мире оценивается от 0,2 до 1,1/100000/год. FSGS и NDKD вызваны повреждением подоцитов, являющихся частью барьера клубочковой фильтрации, что приводит к протеинурии. Пациенты с протеинурией подвержены более высокому риску развития терминальной стадии заболевания почек (ESKD) и развития связанных с протеинурией осложнений, таких как инфекции или тромбоэмболические события. Не существует ни стандартизированной схемы, ни одобренных лекарственных средств для лечения FSGS или NDKD. Существующие на сегодняшний день терапевтические способы лечения для пациентов с FSGS и протеинурией включают высокие дозы кортикостероидов, которые у небольшого количества пациентов вызывают ремиссию протеинурии. Существующие на сегодняшний день терапевтические способы лечения NDKD основаны на контроле кровяного давления и блокаде ренин-ангиотензиновой системы.

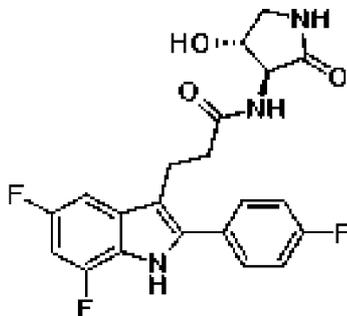
[0003] FSGS и NDKD можно разделить на разные подгруппы в зависимости от лежащей в их основе этиологии. Одна из гомогенных подгрупп FSGS характеризуется наличием независимых общих вариантов последовательности в гене аполипопротеина L1 (APOL1), обозначенных G1 и G2, которые называются «аллелями риска APOL1». G1 кодирует коррелированную пару несинонимичных изменений аминокислот (S342G и I384M), G2 кодирует 2 делеции аминокислот (N388del:Y389del) вблизи С-конца белка, а G0 представляет собой анцестральный аллель (низкого риска). Отличительный фенотип NDKD встречается также у пациентов с вариантами APOL1 генетического риска. Как при APOL1-опосредованном FSGS, так и NDKD, более высокие уровни протеинурии и более ускоренная утрата функции почек встречается у пациентов с двумя аллелями риска по

сравнению с пациентами с таким же заболеванием, у которых отсутствует или имеется только 1 вариант APOL1 генетического риска.

[0004] Ген APOL1 экспрессируется во многих органах человека, включая печень и почки. APOL1 защищает от паразитарной инфекции *Trypanosoma brucei brucei* (*T. b. brucei*). APOL1 подвергается эндоцитозу посредством *T. b. brucei* и транспортируется в лизосомы, где он встраивается в лизосомальную мембрану и образует поры, что приводит к набуханию и гибели паразита. Хотя способность лизировать *T. b. brucei* является общей для всех 3 вариантов APOL1 (G0, G1 и G2), варианты G1 и G2 APOL1 обеспечивают дополнительную защиту от видов паразитов, у которых вырабатывается белок, ассоциированный с устойчивостью к сыворотке (SRA), ингибирующий G0 APOL1; такие виды вызывают сонную болезнь. Варианты G1 и G2 уклоняются от ингибирования SRA; G1 обеспечивает дополнительную защиту от *T. b. gambiense* (что вызывает западноафриканскую сонную болезнь), тогда как G2 обеспечивает дополнительную защиту от *T. b. rhodesiense* (что вызывает восточноафриканскую сонную болезнь).

[0005] В почке APOL1 экспрессируется в подоцитах, эндотелиальных клетках (включая клубочковые эндотелиальные клетки) и некоторых канальцевых клетках. Подоцит-специфичная экспрессия G1 или G2 (но не G0) APOL1 у трансгенных мышей вызывает структурные и функциональные изменения, включая альбуминурию, снижение функции почек, аномалии подоцитов и гломерулосклероз. В соответствии с этими данными варианты G1 и G2 APOL1 играют причинную роль в индуцировании FSGS и ускорении его прогрессирования у людей. Индивидуумы с аллелями риска APOL1 (т. е. гомозиготные или сложные гетерозиготные по аллелям G1 APOL1 или G2 APOL1) характеризуются повышенным риском развития FSGS и они подвержены риску быстрого снижения функции почек в случае развития у них FSGS. Таким образом, ингибирование APOL1 может оказать положительное влияние на индивидуумов, несущих аллели риска APOL1.

[0006] 3-[5,7-Дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]-N-[(3S,4R)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамид (соединение I) представляет собой низкомолекулярный ингибитор индуцированной APOL1 гибели клеток и индуцированного APOL1 лизиса *T. b. brucei*. Соединение I можно изобразить как характеризующееся следующей структурой:



Соединение I.

[0007] Соединение I, способ его получения и физико-химические данные раскрыты (как «соединение 2») в родственной заявке на патент США № 16/717099 и международной заявке PCT № PCT/US2019/066746, обе из которых включены в данный документ

посредством ссылки с целью раскрытия настоящего изобретения.

[0008] Настоящее изобретение относится к способам ингибирования индуцированной APOL1 гибели клеток и лечения APOL1-опосредованных заболеваний, в том числе APOL1-опосредованных заболеваний почек, такие как, например, FSGS и/или NDKD, путем введения фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения I, дейтерированного производного соединения I и/или фармацевтически приемлемой соли соединения I или дейтерированного производного соединения I. Способы и фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе, обеспечивают лечение индивидуумов с APOL1-опосредованными заболеваниями почек, ассоциированными с одним или более аллелями риска *APOL1*, а также с наличием или отсутствием протеинурии (т. е. соотношение белка и креатинина > 3 г/г для индивидуумов с протеинурией нефротического диапазона; соотношение белка и креатинина от $> 0,15$ г/г до $< 3,0$ г/г для индивидуумов с протеинурией субнефротического диапазона). Способы и фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе, обеспечивают лечение для индивидуумов с APOL1-опосредованными заболеваниями почек, ассоциированными с одним или более аллелями риска *APOL1*, с наличием или отсутствием протеинурии нефротического диапазона.

[0009] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим терапевтически эффективное количество соединения I, дейтерированного производного соединения I и/или фармацевтически приемлемой соли соединения I или дейтерированного производного соединения I.

[0010] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение I, дейтерированное производное соединения I и/или фармацевтически приемлемую соль соединения I или дейтерированного производного соединения I, при этом композиции могут дополнительно включать 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 APOL1-опосредованного заболевания почек, включая FSGS и/или NDKD, предусматривающие введение соединения I, дейтерированного производного соединения I и/или фармацевтически приемлемой соли соединения I или дейтерированного производного соединения I, необязательно в качестве части фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере один дополнительный активный компонент, нуждающемуся в этом субъекту.

Краткое описание графических материалов

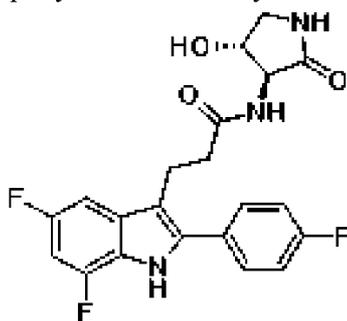
[0011] На фиг. 1 изображена XRPD-дифрактограмма формы А соединения I.

[0012] На фиг. 2 изображен твердофазный ^{13}C ЯМР-спектр для формы А соединения I.

Определения

[0013] «Соединение I», используемое по всему тексту данного раскрытия, относится к 3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]-N-[(3S,4R)-4-гидрокси-2-

оксопирролидин-3-ил]пропанамиду, который может быть изображен, как характеризующийся следующей структурой:



Соединение I.

Соединение I может быть представлено в форме дейтерированного производного или фармацевтически приемлемой соли соединения или дейтерированного производного. В некоторых вариантах осуществления соединение I вводят в кристаллической или по сути чистой кристаллической форме А.

[0014] Термин «APOL1», используемый в данном документе, означает белок аполипопротеин L1, и термин «APOL1» означает ген аполипопротеина L1.

[0015] Термин «FSGS», используемый в данном документе, означает фокально-сегментарный гломерулосклероз, который представляет собой заболевание, связанное с подоцитами (клубочковыми висцеральными эпителиальными клетками), ответственными за протеинурию и прогрессирующее снижение функции почек, и связанное с 2 общими генетическими вариантами APOL1 (G1: S342G:I384M и G2: N388del:Y389del).

[0016] Термин «NDKD», используемый в данном документе, означает недиабетическое заболевание почек, которое представляет собой заболевание почек, включающее повреждение подоцитарного или клубочкового сосудистого ложе, не связанное с диабетом и ассоциированное с 2 общими генетическими вариантами APOL1 (G1: S342G:I384M и G2: N388del:Y389del). Такое заболевание включает без ограничения гипертензивное заболевание почек, волчанку, болезнь минимальных изменений, мембранозную нефропатию, стероидорезистентный или стероидочувствительный нефротический синдром и дисфункцию почечного аллотрансплантата. В некоторых вариантах осуществления оно включает хроническое заболевание почек у недиабетических пациентов с гипертензией и протеинурией $\geq 0,2$ г/г, но не хроническое заболевание почек, вызванное инфекцией, злокачественной опухолью, обструкцией или аутоиммунными нарушениями.

[0017] Термины «пациент» и «субъект» используются взаимозаменяемо и относятся к животному, включая человека.

[0018] Используемые в данном документе термины «лечение», «осуществление лечения» и подобные обычно означают облегчение APOL1-опосредованных заболеваний, в том числе APOL1-опосредованных заболеваний почек, таких как без ограничения FSGS и/или NDKD, или одного или более симптомов и/или уменьшение тяжести FSGS и/или NDKD или одного или более их симптомов у субъекта. «Лечение» и его однокоренные

производные, используемые в данном документе, включают без ограничения следующее: полную или частичную ремиссию, снижение риска почечной недостаточности (например, ESRD) и связанных с заболеванием осложнений (например, отек, восприимчивость к инфекциям или тромбоэмболические события). Облегчения или уменьшение тяжести любого из таких симптомов могут быть легко оценены в соответствии со способами и методиками, известными в уровне техники или разработанными позднее.

[0019] Используемое в данном документе «терапевтически эффективное» количество соединения I относится к такому количеству соединения I, дейтерированного производного соединения 1 или фармацевтически приемлемой соли соединения I или его дейтерированного производного, которое обеспечивает требуемый эффект, для достижения которого его вводят (например, облегчение симптомов APOL1-опосредованного заболевания почек, уменьшение тяжести APOL1-опосредованного заболевания почек или симптома APOL1-опосредованного заболевания почек и/или снижение прогрессирования APOL1-опосредованного заболевания почек или симптома APOL1-опосредованного заболевания почек, облегчение симптомов FSGS и/или NDKD, уменьшение тяжести FSGS и/или NDKD или симптома FSGS и/или NDKD и/или замедление или снижение прогрессирования FSGS и/или NDKD или симптома FSGS и/или NDKD). Точное количество терапевтически эффективной дозы будет зависеть от цели лечения и будет устанавливаться специалистом в данной области техники с применением известных методик (см., например, Lloyd (1999) *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding*). В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза соединения I составляет от 2 мг до 250 мг. В данном документе раскрыты другие подходящие терапевтически эффективные дозы.

[0020] Используемый в данном документе термин «ULN» означает «верхнюю границу нормы».

[0021] Используемый в данном документе термин «в комбинации с», если он 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.

[0022] Термин «соединение» в отношении соединения по настоящему изобретению означает совокупность молекул с идентичной химической структурой, если не указано иное, такую как совокупность стереоизомеров (например, совокупность рацематов, совокупность цис-/транс-стереоизомеров или совокупность (E)- и (Z)-стереоизомеров), за исключением того, что может присутствовать изотопная вариация среди входящих в молекулу атомов. Таким образом, специалистам в данной области техники будет понятно, что соединение, представленное определенной химической структурой, содержащей указанные атомы дейтерия, также будет содержать меньшие количества изотопологов с атомами водорода в одном или более из обозначенных для атомов дейтерия положений в этой структуре. Относительное количество таких изотопологов в соединении по

настоящему изобретению будет зависеть от ряда факторов, в том числе изотопной чистоты реагентов, применяемых для получения соединения, и эффективности внедрения изотопов на различных стадиях синтеза, применяемых для получения соединения. Однако, как изложено выше, относительное количество таких изотопологов в целом будет составлять менее 49,9% соединения. В других вариантах осуществления относительное количество таких изотопологов в целом будет составлять менее 47,5%, менее 40%, менее 32,5%, менее 25%, менее 17,5%, менее 10%, менее 5%, менее 3%, менее 1% или менее 0,5% соединения.

[0023] Используемые в данном документе термины «кристаллическая форма» и «форма» взаимозаменяемо означают кристаллическую структуру (или полиморф) с определенной группировкой молекулярной упаковки в кристаллической решетке. Кристаллические формы могут быть идентифицированы и разграничены друг от друга с помощью одной или более методик определения характеристик, в том числе, например, порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), рентгеновской дифракции монокристаллов и твердофазного ядерного магнитного резонанса (SSNMR). Соответственно, используемый в данном документе термин «кристаллическая форма А соединения I» относится к уникальной кристаллической форме, которая может быть идентифицирована и разграничена от других форм с помощью одной или более методик определения характеристик, в том числе, например, XRPD, рентгеновской дифракции монокристаллов и SSNMR. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А соединения I характеризуются рентгеновской порошковой дифрактограммой с одним или более сигналами при одном или более указанных значениях угла два-тета ($^{\circ}2\theta$).

[0024] Используемый в данном документе термин «SSNMR» означает аналитический способ определения характеристик с помощью твердофазного ядерного магнитного резонанса. SSNMR-спектры можно записывать при условиях окружающей среды на любой магнитноактивный изотоп, присутствующий в образце. Типичные примеры активных изотопов для низкомолекулярных активных фармацевтических ингредиентов включают ^1H , ^2H , ^{13}C , ^{19}F , ^{31}P , ^{15}N , ^{14}N , ^{35}Cl , ^{11}B , ^7Li , ^{17}O , ^{23}Na , ^{79}Br и ^{195}Pt .

[0025] Используемый в данном документе термин «XRPD» означает аналитический способ определения характеристик с помощью рентгеновской порошковой дифрактометрии. XRPD-дифрактограммы можно записывать при условиях окружающей среды в геометрии на пропускание или отражение с применением дифрактометра.

[0026] Используемые в данном документе термины «рентгеновская порошковая дифрактограмма», «порошковая рентгеновская дифрактограмма», «XRPD-дифрактограмма» взаимозаменяемо означают экспериментально полученные дифрактограммы, на которых показаны положения сигнала (по оси абсцисс) в зависимости от интенсивностей сигнала (по оси ординат). Что касается аморфного материала, рентгеновская порошковая дифрактограмма может включать один или более широких сигналов; и что касается кристаллического материала, рентгеновская порошковая дифрактограмма может включать один или более сигналов, каждый из которых идентифицирован по его угловому значению, которое измерено в градусах угла 2θ ($^{\circ}2\theta$),

показанному на оси абсцисс рентгеновской порошковой дифрактограммы, которое может быть выражено как «сигнал при ... градусах угла два-тета», «сигнал при значении(значениях) ... угла два-тета» и/или «сигнал при по меньшей мере ... значении(значениях) угла два-тета, выбранном(выбранных) из ...».

[0027] «Сигнал» или «пик», используемые в данном документе, означают точку на XRPD-дифрактограмме, где интенсивность, измеренная в импульсах, установлена при локальном максимуме. Специалист средней квалификации в данной области техники поймет, что один или более сигналов (или пиков) на XRPD-дифрактограмме могут перекрываться и могут быть, например, не видны невооруженным глазом. И действительно, специалист средней квалификации в данной области техники поймет, что некоторые принятые в данной области техники способы позволяют определить и являются подходящими для определения того, встречается ли сигнал на дифрактограмме, как, например, уточнение по Ритвельду.

[0028] Используемые в данном документе «сигнал при ... градусах угла два-тета», «сигнал при значении ... угла два-тета» и/или «сигнал при по меньшей мере ... значении(значениях) угла два-тета, выбранном(выбранных) из ...» означают положения отражения рентгеновского излучения, которые являются измеренными и наблюдаемыми в экспериментах с использованием порошковой рентгеновской дифракции ($^{\circ}2\theta$).

[0029] Сходимость угловых значений находится в диапазоне $\pm 0,2^{\circ}2\theta$, т. е. угловое значение может быть на уровне приведенного углового значения $+0,2$ градуса угла два-тета, углового значения $-0,2$ градуса угла два-тета или любого значения между этими двумя конечными точками (угловое значение $+0,2$ градуса угла два-тета и угловое значение $-0,2$ градуса угла два-тета).

[0030] Термины «интенсивности сигнала» и «интенсивности пика» взаимозаменяемо означают относительные интенсивности сигнала в пределах данной рентгеновской порошковой дифрактограммы. Факторы, которые могут влиять на относительные интенсивности сигнала или пика, включают толщину образца и предпочтительную ориентацию (например, кристаллические частицы не распределены произвольным образом).

[0031] Термин «рентгеновская порошковая дифрактограмма с сигналом при ... значениях угла два-тета», используемый в данном документе, означает XRPD-дифрактограмму, предусматривающую положения отражения рентгеновского излучения, которые являются измеренными и наблюдаемыми в экспериментах с использованием порошковой рентгеновской дифракции ($^{\circ}2\theta$).

[0032] Используемая в данном документе рентгеновская порошковая дифрактограмма является «по сути подобной таковой, показанной на [конкретной] фигуре», если перекрывается по меньшей мере 90%, как, например, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% сигналов двух дифрактограмм. Под определением «значительное сходство» специалист средней квалификации в данной области техники поймет, что может иметь место вариация интенсивностей и/или

положений сигнала на XRPD-дифрактограммах, даже для одной и той же кристаллической формы. Таким образом, специалист средней квалификации в данной области техники поймет, что максимальные значения сигнала на XRPD-дифрактограммах (в градусах угла два-тета ($^{\circ}2\theta$), упоминаемых в данном документе) в общем означают, что заявленное значение $\pm 0,2$ градуса 2θ от заявленного значения является принятой в данной области техники вариацией.

[0033] Используемый в данном документе SSNMR-спектр является «по сути подобным таковому, показанному на [конкретной] фигуре», если перекрывается по меньшей мере 90%, как, например, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% сигналов двух спектров. Под определением «значительное сходство» специалист средней квалификации в данной области техники поймет, что может иметь место вариация интенсивностей и/или положений сигнала на SSNMR-спектрах, даже для одной и той же кристаллической формы. Таким образом, специалисты средней квалификации в данной области техники поймут, что максимальные значения сигнала на SSNMR-спектрах (в ppm), упоминаемые в данном документе, в целом означают, что заявленное значение $\pm 0,2$ ppm от заявленного значения является принятой в данной области техники вариацией.

[0034] Используемая в данном документе кристаллическая форма является «по сути чистой», если на ее долю приходится количество по весу, равное 90% или больше от суммы всех твердых форм в образце, что определено с помощью способа в соответствии с уровнем техники, такого как количественная XRPD. В некоторых вариантах осуществления твердая форма является «по сути чистой», если на ее долю приходится количество по весу, равное 95% или больше от суммы всех твердых форм в образце. В некоторых вариантах осуществления твердая форма является «по сути чистой», если на ее долю приходится количество по весу, равное 99% или больше от суммы всех твердых форм в образце.

[0035] 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.

[0036] 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, воспроизведенной ниже, представлены приведенные ниже фармацевтически приемлемые соли.

Таблица 1. Иллюстративные фармацевтически приемлемые соли

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	Основной ацетат	
Гексилрезорцинат	Сукцинат	

Гидрабаминовая	Сульфат	
Гидробромид	Таннат	
Гидрохлорид	Тартрат	
Гидроксинафтоат	Теоклат	
	Триэтиодид	

[0037] 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, аспарат, 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, ундеканоат и валерат. Фармацевтически приемлемые соли, полученные из подходящих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аммония и $N^+(C_{1-4} \text{алкил})_4$. В настоящем изобретении также рассматривается кватернизация любых групп, содержащих основной азот, в соединениях, раскрытых в данном документе. Подходящие неограничивающие примеры солей щелочных и щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция и магния. Дополнительные неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей включают соли с катионами аммония, четвертичного аммония и амина, образованные с применением противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат. Другие подходящие неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей включают безилатные и глюкозаминовые соли.

[0038] Используемое в данном документе «дейтерированное производное соединения I» означает форму соединения I, в которой по меньшей мере один атом водорода заменен атомом дейтерия. Будет понятно, что в синтезированном соединении имеет место некоторая вариация природной изотопной распространенности в зависимости

от происхождения химических материалов, применяемых в синтезе. Концентрация распространенных в природе стабильных изотопов водорода, несмотря на данную вариацию, является незначительной и несущественной по сравнению с уровнем стабильного изотопного замещения дейтерированных производных, описанных в данном документе. Таким образом, если не указано иное, когда делают ссылку на «дейтерированное производное» соединения по настоящему изобретению, то по меньшей мере один атом водорода заменен дейтерием в количестве, значительно превышающем его природную изотопную распространенность (которая, как правило, составляет приблизительно 0,015%). В некоторых вариантах осуществления дейтерированные производные по настоящему изобретению характеризуются коэффициентом изотопного обогащения для каждого атома дейтерия, составляющим по меньшей мере 3500 (введение атомов дейтерия составляет 52,5% в положении каждого обозначенного атома дейтерия), по меньшей мере 4500 (введение атомов дейтерия составляет 67,5%), по меньшей мере 5000 (введение атомов дейтерия составляет 75%), по меньшей мере 5500 (введение атомов дейтерия составляет 82,5%), по меньшей мере 6000 (введение атомов дейтерия составляет 90%), по меньшей мере 6333,3 (введение атомов дейтерия составляет 95%), по меньшей мере 6466,7 (введение атомов дейтерия составляет 97%) или по меньшей мере 6600 (введение атомов дейтерия составляет 99%).

[0039] Термин «коэффициент изотопного обогащения», используемый в данном документе, означает соотношение между изотопным избытком и природной распространенностью указанного изотопа.

[0040] 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 также называется соединением I или его фармацевтически приемлемая(-ые) соль(-и), где каждое из формулы и переменных для данных 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 были заменены атомом или атомами, характеризующимися атомной массой или массовым числом, которые отличаются от атомной массы или массового числа атома, которые обычно встречаются 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.

[0041] 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 пригодными для различных типов анализов, таких как анализы распределения субстрата в тканях, благодаря относительно простому получению и превосходной возможности

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

[0042] В некоторых вариантах осуществления меченные изотопами соединения и соли представляют собой соединения и соли, меченные дейтерием (^2H). В некоторых конкретных вариантах осуществления меченные изотопами соединения и соли являются меченными дейтерием (^2H), где один или более атомов водорода в них были заменены дейтерием. В химических структурах дейтерий обозначен как «D».

[0043] Соединения и соли, меченные дейтерием (^2H), могут иметь измененную скорость окислительного метаболизма по сравнению с соединением или солью, не меченными дейтерием (^2H), за счет первичного кинетического изотопного эффекта. Первичный кинетический изотопный эффект представляет собой изменение скорости химической реакции, которое возникает в результате обмена ядрами изотопов, что, в свою очередь, вызвано изменением энергии основного состояния, необходимой для образования ковалентной связи после этого изотопного обмена. Обмен более тяжелого изотопа обычно приводит в результате к снижению энергии основного состояния химической связи и, таким образом, вызывает уменьшение лимитирующей скорости разрыва связи. Если разрыв связи происходит в седлообразной точке вдоль координаты реакции с множеством продуктов или вблизи нее, то коэффициенты распределения продуктов могут существенно изменяться. Например, если дейтерий связан с атомом углерода в незаменяемом положении, то различия в скорости $k_M/k_D=2-7$ являются типичными. Для дальнейшего обсуждения см. S. L. Harbeson and R. D. Tung, *Deuterium In Drug Discovery and Development*, Ann. Rep. Med. Chem. 2011, 46, 403-417, что включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[0044] Термины «приблизительно» и «примерно», при использовании в отношении доз, количеств или процентов по весу ингредиентов композиции или лекарственной формы, включают значение указанных дозы, количества или процентов по весу или диапазон дозы, количества или процентов по весу, которые понимаются специалистом средней квалификации в данной области техники для обеспечения фармакологического эффекта, эквивалентного таковому, полученному при указанных дозе, количестве или процентах по весу. Термины «приблизительно» и «примерно» могут означать допустимую ошибку для

конкретного значения, определяемую специалистом в данной области техники, что частично зависит от того, как эти значения измеряют или определяют. В некоторых вариантах осуществления термины «приблизительно» и «примерно» означают в пределах 20%, 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% или 0,5% от заданного значения или диапазона.

[0045] Специалист средней квалификации в данной области техники поймет, что если раскрыто количество «соединения или его дейтерированного производного или фармацевтически приемлемой соли соединения или его дейтерированного производного», то количество соединения в форме фармацевтически приемлемой соли представляет собой количество, эквивалентное концентрации соединения в форме свободного основания или его дейтерированного производного. 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.

[0046] Используемый в данном документе термин введение «суточного» количества соединения I и/или его дейтерированного производного или фармацевтически приемлемой соли относится к общему количеству, вводимому за одни сутки, но не ограничивает кратность введения в сутки. Суточную дозу, вводимую пациенту, можно вводить один раз или несколько 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 дейтерированного производного или 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 дейтерированного производного или фармацевтически приемлемой соли может состоять из введения соединения I и/или его дейтерированного производного или фармацевтически приемлемой соли в виде одной композиции (например, одной дозы, такой как одна таблетка или одна капсула) или в виде нескольких композиций (например, нескольких доз, таких как несколько (т. е. две или более) таблеток и/или капсул).

[0047] В некоторых вариантах осуществления соединение I, используемое в способах и композициях по настоящему изобретению, представлено в кристаллической форме - форме А. В некоторых вариантах осуществления соединение I представлено в по сути чистой кристаллической форме А. В некоторых вариантах осуществления форма А соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой, показанной на фиг. 1. В некоторых вариантах осуществления форма А соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при по меньшей мере двух значениях угла два-тета, выбранных из $9,5 \pm 0,2$, $13,2 \pm 0,2$, $14,4 \pm 0,2$, $19,2 \pm 0,2$, $19,5 \pm 0,2$, $19,8 \pm 0,2$, $26,3 \pm 0,2$, $26,7 \pm 0,2$ и $28,6 \pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления форма А соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при по меньшей мере трех значениях угла два-

два-тета, выбранных из $9,5 \pm 0,2$, $13,2 \pm 0,2$, $14,4 \pm 0,2$, $16,1 \pm 0,2$, $17,7 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$, $19,2 \pm 0,2$, $19,5 \pm 0,2$, $19,8 \pm 0,2$, $20,7 \pm 0,2$, $21,4 \pm 0,2$, $21,7 \pm 0,2$, $22,4 \pm 0,2$, $22,9 \pm 0,2$, $23,3 \pm 0,2$, $24,0 \pm 0,2$, $26,3 \pm 0,2$, $26,7 \pm 0,2$, $27,1 \pm 0,2$, $27,7 \pm 0,2$, $28,6 \pm 0,2$, $29,1 \pm 0,2$ и $29,5 \pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления форма А соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при по меньшей мере пяти значениях угла два-тета, выбранных из $9,5 \pm 0,2$, $13,2 \pm 0,2$, $14,4 \pm 0,2$, $16,1 \pm 0,2$, $17,7 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$, $19,2 \pm 0,2$, $19,5 \pm 0,2$, $19,8 \pm 0,2$, $20,7 \pm 0,2$, $21,4 \pm 0,2$, $21,7 \pm 0,2$, $22,4 \pm 0,2$, $22,9 \pm 0,2$, $23,3 \pm 0,2$, $24,0 \pm 0,2$, $26,3 \pm 0,2$, $26,7 \pm 0,2$, $27,1 \pm 0,2$, $27,7 \pm 0,2$ и $28,6 \pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления форма А соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при по меньшей мере шести значениях угла два-тета, выбранных из $9,5 \pm 0,2$, $13,2 \pm 0,2$, $14,4 \pm 0,2$, $16,1 \pm 0,2$, $17,7 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$, $19,2 \pm 0,2$, $19,5 \pm 0,2$, $19,8 \pm 0,2$, $20,7 \pm 0,2$, $21,4 \pm 0,2$, $21,7 \pm 0,2$, $22,4 \pm 0,2$, $22,9 \pm 0,2$, $23,3 \pm 0,2$, $24,0 \pm 0,2$, $26,3 \pm 0,2$, $26,7 \pm 0,2$, $27,1 \pm 0,2$, $27,7 \pm 0,2$ и $28,6 \pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления форма А соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при по меньшей мере семи значениях угла два-тета, выбранных из $9,5 \pm 0,2$, $13,2 \pm 0,2$, $14,4 \pm 0,2$, $16,1 \pm 0,2$, $17,7 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$, $19,2 \pm 0,2$, $19,5 \pm 0,2$, $19,8 \pm 0,2$, $20,7 \pm 0,2$, $21,4 \pm 0,2$, $21,7 \pm 0,2$, $22,4 \pm 0,2$, $22,9 \pm 0,2$, $23,3 \pm 0,2$, $24,0 \pm 0,2$, $26,3 \pm 0,2$, $26,7 \pm 0,2$, $27,1 \pm 0,2$, $27,7 \pm 0,2$ и $28,6 \pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления форма А соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при по меньшей мере восьми значениях угла два-тета, выбранных из $9,5 \pm 0,2$, $13,2 \pm 0,2$, $14,4 \pm 0,2$, $16,1 \pm 0,2$, $17,7 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$, $19,2 \pm 0,2$, $19,5 \pm 0,2$, $19,8 \pm 0,2$, $20,7 \pm 0,2$, $21,4 \pm 0,2$, $21,7 \pm 0,2$, $22,4 \pm 0,2$, $22,9 \pm 0,2$, $23,3 \pm 0,2$, $24,0 \pm 0,2$, $26,3 \pm 0,2$, $26,7 \pm 0,2$, $27,1 \pm 0,2$, $27,7 \pm 0,2$ и $28,6 \pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления форма А соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при по меньшей мере девяти значениях угла два-тета, выбранных из $9,5 \pm 0,2$, $13,2 \pm 0,2$, $14,4 \pm 0,2$, $16,1 \pm 0,2$, $17,7 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$, $19,2 \pm 0,2$, $19,5 \pm 0,2$, $19,8 \pm 0,2$, $20,7 \pm 0,2$, $21,4 \pm 0,2$, $21,7 \pm 0,2$, $22,4 \pm 0,2$, $22,9 \pm 0,2$, $23,3 \pm 0,2$, $24,0 \pm 0,2$, $26,3 \pm 0,2$, $26,7 \pm 0,2$, $27,1 \pm 0,2$, $27,7 \pm 0,2$ и $28,6 \pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления форма А соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при по меньшей мере десяти значениях угла два-тета, выбранных из $9,5 \pm 0,2$, $13,2 \pm 0,2$, $14,4 \pm 0,2$, $16,1 \pm 0,2$, $17,7 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$, $19,2 \pm 0,2$, $19,5 \pm 0,2$, $19,8 \pm 0,2$, $20,7 \pm 0,2$, $21,4 \pm 0,2$, $21,7 \pm 0,2$, $22,4 \pm 0,2$, $22,9 \pm 0,2$, $23,3 \pm 0,2$, $24,0 \pm 0,2$, $26,3 \pm 0,2$, $26,7 \pm 0,2$, $27,1 \pm 0,2$, $27,7 \pm 0,2$ и $28,6 \pm 0,2$.

[0049] В некоторых вариантах осуществления соединение I, используемое в способах и композициях по настоящему изобретению, представляет собой форму А соединения I. В некоторых вариантах осуществления соединение I, используемое в способах и композициях по настоящему изобретению, представляет собой по сути чистую форму А.

[0050] В некоторых вариантах осуществления форма А соединения I, используемая в способах и композициях по настоящему изобретению, характеризуется ^{13}C ЯМР-спектром с сигналом при по меньшей мере одном значении в ppm, выбранном из $178,7 \pm 0,2$ ppm,

154,4 ± 0,2 ppm, 127,8 ± 0,2 ppm, 125,2 ± 0,2 ppm, 102,0 ± 0,2 ppm, 59,3 ± 0,2 ppm, 38,9 ± 0,2 ppm и 24,4 ± 0,2 ppm. В некоторых вариантах осуществления форма А соединения I характеризуется ¹³C ЯМР-спектром с сигналом при по меньшей мере двух значениях в ppm, выбранных из 178,7 ± 0,2 ppm, 154,4 ± 0,2 ppm, 127,8 ± 0,2 ppm, 125,2 ± 0,2 ppm, 102,0 ± 0,2 ppm, 59,3 ± 0,2 ppm, 38,9 ± 0,2 ppm и 24,4 ± 0,2 ppm. В некоторых вариантах осуществления форма А соединения I характеризуется ¹³C ЯМР-спектром с сигналом при по меньшей мере трех значениях ppm, выбранных из 178,7 ± 0,2 ppm, 154,4 ± 0,2 ppm, 127,8 ± 0,2 ppm, 125,2 ± 0,2 ppm, 102,0 ± 0,2 ppm, 59,3 ± 0,2 ppm, 38,9 ± 0,2 ppm и 24,4 ± 0,2 ppm. В некоторых вариантах осуществления форма А соединения I характеризуется ¹³C ЯМР-спектром с сигналом при по меньшей мере четырех значениях в ppm, выбранных из 178,7 ± 0,2 ppm, 154,4 ± 0,2 ppm, 127,8 ± 0,2 ppm, 125,2 ± 0,2 ppm, 102,0 ± 0,2 ppm, 59,3 ± 0,2 ppm, 38,9 ± 0,2 ppm и 24,4 ± 0,2 ppm. В некоторых вариантах осуществления форма А соединения I характеризуется ¹³C ЯМР-спектром с сигналом при 178,7 ± 0,2 ppm, 154,4 ± 0,2 ppm, 127,8 ± 0,2 ppm, 125,2 ± 0,2 ppm, 102,0 ± 0,2 ppm, 59,3 ± 0,2 ppm, 38,9 ± 0,2 ppm и 24,4 ± 0,2 ppm.

[0051] В некоторых вариантах осуществления соединение I представляет собой по сути кристаллическое твердое вещество. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из 75% - 99% формы А относительно общего веса соединения I в виде кристаллического твердого вещества. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из 80% - 99% формы А относительно общего веса соединения I в виде кристаллического твердого вещества. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из 85% - 99% формы А относительно общего веса соединения I в виде кристаллического твердого вещества. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из 90% - 99% формы А относительно общего веса соединения I в виде кристаллического твердого вещества. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из 95% - 99% формы А относительно общего веса соединения I в виде кристаллического твердого вещества.

[0052] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способы лечения APOI1-опосредованного заболевания с помощью соединения I, формы А соединения I, дейтерированного производного соединения I и/или фармацевтически приемлемой соли соединения I или его дейтерированного производного. В некоторых вариантах осуществления соединение I, форму А соединения I, дейтерированное производное соединения I и/или фармацевтически приемлемую соль соединения I или его дейтерированного производного вводят ежедневно. В некоторых вариантах осуществления соединение I, форму А соединения I, дейтерированное производное соединения I и/или фармацевтически приемлемую соль соединения I или его дейтерированного производного 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, форму А соединения I, дейтерированное производное соединения I и/или фармацевтически приемлемую соль соединения I или его дейтерированного производного

вводят один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления соединения I, форму A соединения I, дейтерированное производное соединения I и/или фармацевтически приемлемую соль соединения I или его дейтерированного производного вводят два раза в сутки. В некоторых вариантах осуществления соединения I, форму A соединения I, дейтерированное производное соединения I и/или фармацевтически приемлемую соль соединения I или его дейтерированного производного вводят три раза в сутки.

[0053] В некоторых вариантах осуществления соединения I, форму A соединения I, дейтерированное производное соединения I и/или фармацевтически приемлемую соль соединения I или его дейтерированного производного вводят в виде одной композиции. В некоторых вариантах осуществления соединения I, форму A соединения I, дейтерированное производное соединения I и/или его фармацевтически приемлемую соль соединения I или его дейтерированного производного вводят несколькими композициями (например, в виде нескольких таблеток и/или нескольких пилюль за одно введение). Соответственно, в некоторых вариантах осуществления соединения I, форму A соединения I, дейтерированное производное соединения I и/или фармацевтически приемлемую соль соединения I или его дейтерированного производного вводят один раз в сутки в виде одной композиции. В некоторых вариантах осуществления соединения I, форму A соединения I, дейтерированное производное соединения I и/или фармацевтически приемлемую соль соединения I или его дейтерированного производного вводят один раз в сутки несколькими композициями, которые вводят одновременно.

[0054] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения I, формы A соединения I, дейтерированного производного соединения I и/или фармацевтически приемлемой соли соединения I или его дейтерированного производного вводят в суточной дозе от 2 мг до 250 мг, от 5 мг до 200 мг, от 10 мг до 150 мг, от 15 мг до 100 мг, от 20 мг до 80 мг или от 25 мг до 75 мг. В определенных вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения I, формы A соединения I, дейтерированного производного соединения I и/или фармацевтически приемлемой соли соединения I или его дейтерированного производного вводят в суточной дозе от 15 мг до 30 мг, от 15 мг до 45 мг, от 15 мг до 60 мг, от 15 мг до 75 мг, от 30 мг до 45 мг, от 30 мг до 60 мг или от 30 мг до 75 мг.

[0055] В некоторых вариантах осуществления соединения I, форму A соединения I, дейтерированное производное соединения I и/или фармацевтически приемлемую соль соединения I или его дейтерированного производного вводят один раз в сутки, два раза в сутки или три раза в сутки в общем суточном количестве от 2 мг до 250 мг, от 5 мг до 200 мг, от 10 мг до 150 мг, от 15 мг до 100 мг, от 20 мг до 80 мг, от 25 до 75 мг, от 30 до 60 мг или от 15 мг до 45 мг. В некоторых вариантах осуществления соединения I, форму A соединения I, дейтерированное производное соединения I и/или фармацевтически приемлемую соль соединения I или его дейтерированного производного вводят один раз в сутки, два раза в сутки или три раза в сутки в количестве 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 55 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 95 мг или

100 мг. В некоторых вариантах осуществления соединение I, форму A соединения I, дейтерированное производное соединения I и/или фармацевтически приемлемую соль соединения I или его дейтерированного производного вводят в суточном количестве 2 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 55 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг или 100 мг один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления соединение I, форму A соединения I, дейтерированное производное соединения I и/или фармацевтически приемлемую соль соединения I или его дейтерированного производного вводят два раза в сутки в суточном количестве 2 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 55 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг или 100 мг, т. е. соединение I, форму A соединения I, дейтерированное производное соединения I и/или фармацевтически приемлемую соль соединения I или его дейтерированного производного вводят в суточном количестве (т. е. общее количество в сутки) 2 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 55 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг или 100 мг в двух частях (которые могут быть равными или неравными) в течение одних суток. Указание на введение соединения I, дейтерированного производного соединения I и/или фармацевтически приемлемой соли соединения I или его дейтерированного производного в количестве «два раза в сутки» относится к введению количества соединения I, формы A соединения I, его дейтерированного производного или фармацевтически приемлемой соли два раза за одни сутки, причем каждое из двух введений предусматривает введение некоторого количества соединения I, формы A соединения I, дейтерированного производного соединения I и/или фармацевтически приемлемой соли соединения I или его дейтерированного производного, которое меньше, чем суточное количество, но при этом суммарное количество этих количеств, вводимых за одни сутки, равняется суточному количеству.

[0056] В некоторых вариантах осуществления соединение I, форму A соединения I, дейтерированное производное соединения I и/или фармацевтически приемлемую соль соединения I или его дейтерированного производного вводят каждые 8 часов («q8h»), каждые 12 часов («q12h») или каждые 24 часа («q24h»). В некоторых вариантах осуществления соединение I, форму A соединения I, дейтерированное производное соединения I и/или фармацевтически приемлемую соль соединения I или его дейтерированного производного вводят каждые 8 часов (q8h). В некоторых вариантах осуществления соединение I, форму A соединения I, дейтерированное производное соединения I и/или фармацевтически приемлемую соль соединения I или его дейтерированного производного вводят каждые 12 часов (q12h). В некоторых вариантах осуществления соединение I, форму A соединения I, дейтерированное производное соединения I и/или фармацевтически приемлемую соль соединения I или его дейтерированного производного вводят каждые 24 часа (q24h).

[0057] В некоторых вариантах осуществления соединение I, форму A соединения I, дейтерированное производное соединения I и/или фармацевтически приемлемую соль соединения I или его дейтерированного производного вводят в количестве 2 мг, 5 мг, 10 мг,

15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 55 мг, 60 мг или 75 мг каждые 12 часов (q12h).

[0058] В некоторых вариантах осуществления соединение I, форму A соединения I, дейтерированное производное соединения I и/или фармацевтически приемлемую соль соединения I или его дейтерированного производного вводят в количестве 2 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 55 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг или 100 мг каждые 24 часа (q24h). В некоторых вариантах осуществления соединение I, форму A соединения I, дейтерированное производное соединения I и/или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 55 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг или 80 мг каждые 24 часа (q24h).

[0059] В некоторых вариантах осуществления соединение I, дейтерированное производное соединения I и/или фармацевтически приемлемую соль соединения I или его дейтерированного производного вводят в количестве 15 мг каждые 24 часа (q24h). В некоторых вариантах осуществления соединение I, дейтерированное производное соединения I и/или фармацевтически приемлемую соль соединения I или его дейтерированного производного вводят в количестве 30 мг каждые 24 часа (q24h). В некоторых вариантах осуществления соединение I, дейтерированное производное соединения I и/или фармацевтически приемлемую соль соединения I или его дейтерированного производного вводят в количестве 45 мг каждые 24 часа (q24h). В некоторых вариантах осуществления соединение I, дейтерированное производное соединения I и/или фармацевтически приемлемую соль соединения I или его дейтерированного производного вводят в количестве 60 мг каждые 24 часа (q24h). В некоторых вариантах осуществления соединение I, дейтерированное производное соединения I и/или фармацевтически приемлемую соль соединения I или его дейтерированного производного вводят в количестве 75 мг каждые 24 часа (q24h).

[0060] В некоторых вариантах осуществления форму A соединения I вводят в количестве 15 мг каждые 24 часа (q24h). В некоторых вариантах осуществления форму A соединения I вводят в количестве 30 мг каждые 24 часа (q24h). В некоторых вариантах осуществления форму A соединения I вводят в количестве 45 мг каждые 24 часа (q24h). В некоторых вариантах осуществления форму A соединения I вводят в количестве 60 мг каждые 24 часа (q24h). В некоторых вариантах осуществления форму A соединения I вводят в количестве 75 мг каждые 24 часа (q24h).

[0061] В некоторых вариантах осуществления форму A соединения I вводят в количестве от 15 мг до 30 мг каждые 24 часа (q24h). В некоторых вариантах осуществления форму A соединения I вводят в количестве от 30 мг до 45 мг каждые 24 часа (q24h). В некоторых вариантах осуществления форму A соединения I вводят в количестве от 45 мг до 60 мг каждые 24 часа (q24h). В некоторых вариантах осуществления форму A соединения I вводят в количестве от 60 мг до 75 мг каждые 24 часа (q24h).

[0062] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтические композиции, содержащие соединение I, форму A

соединения I, дейтерированное производное соединения I и/или фармацевтически приемлемую соль соединения I или его дейтерированного производного, при этом композиции могут дополнительно включать по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент и/или по меньшей мере один носитель. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения I, формы A соединения I, дейтерированного производного соединения I и/или фармацевтически приемлемой соли соединения I или его дейтерированного производного, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

[0063] Соединение I, форму A соединения I, дейтерированное производное соединения I и/или фармацевтически приемлемую соль соединения I или его дейтерированного производного можно вводить в виде одной фармацевтической композиции или отдельных фармацевтических композиций. Такие фармацевтические композиции могут быть составлены для введения один раз в сутки (т. е. каждые 24 часа (q24h)) или введений несколько раз в сутки, например, два раза в сутки или три раза в сутки.

[0064] В некоторых вариантах осуществления соединение I, дейтерированное производное соединения I и/или фармацевтически приемлемую соль соединения I или его дейтерированного производного вводят в комбинации с одним или более другими терапевтическими средствами. В некоторых вариантах осуществления другое(-ие) терапевтическое(-ие) средство(-а) выбрано(-ы) из ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ACE), блокатора ангиотензиновых рецепторов (ARB), ингибитора неприлизина, ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2), ингибитора ренина, иммуносупрессора, такого как, например, такролимус, микофенолат, циклоспорин, или системного кортикостероида, такого как, например, преднизон или преднизоновый эквивалент, и антагониста минералокортикоидного рецептора. В некоторых вариантах осуществления другое(-ие) терапевтическое(-ие) средство(-а) выбрано(-ы) из ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ACE), блокатора ангиотензиновых рецепторов (ARB), ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2), ингибитора ренина, ингибитора неприлизина и системного кортикостероида (*например*, преднизона или преднизонowego эквивалента). В определенных вариантах осуществления соединение I, дейтерированное производное соединения I и/или фармацевтически приемлемую соль соединения I или его дейтерированного производного вводят в комбинации с ингибитором ACE (ACEi) и ARB. В определенных вариантах осуществления соединение I, дейтерированное производное соединения I и/или фармацевтически приемлемую соль соединения I или его дейтерированного производного вводят в комбинации с ингибитором ACE (ACEi), ARB и преднизоном или преднизоновым эквивалентом.

[0065] Используемый в данном документе термин «ингибитор ангиотензинпревращающего фермента» или «ингибитор ACE» относится к классу лекарственных препаратов, таких как низкомолекулярные соединения органической химии

(≤ 1 кДа) или большая биомолекула, такая как пептид (например, растворимый пептид), белок (например, антитело), нуклеиновая кислота (например, siRNA) или конъюгат, объединяющий любые два или более из вышеуказанного, которые блокируют образование естественного химического вещества ангиотензина I, что сужает кровеносные сосуды, вызывая тем самым расслабление кровеносных сосудов, а также уменьшение объема крови, что приводит к снижению кровяного давления и уменьшению потребности сердца в кислороде. Неограничивающие примеры ингибиторов ACE включают лизиноприл (Prinivil®), Zestril®, Qbrelis®), комбинации лизиноприла с гидрохлоротиазидом (Zestoretic®), беназеприл (Lotensin), каптоприл (Capoten), эналаприл (Vasotec®, Renitec®, Epaned®, Enacard®), зофеноприл, периндоприл (Aceon®), трандоприл (Mavik®), хинаприл (Accupril®) и рамиприл (Altace®).

[0066] Используемый в данном документе термин «блокатор ангиотензиновых рецепторов» или «ARB» относится к классу лекарственных препаратов, таких как субстанция, например, низкомолекулярные соединения органической химии (≤ 1 кДа) или большая биомолекула, такая как пептид (например, растворимый пептид), белок (например, антитело), нуклеиновая кислота (например, siRNA) или конъюгат, объединяющий любые два или более из вышеуказанного, которые блокируют действие (не образование, как это происходит с ингибиторами ACE) ангиотензина I, что сужает кровеносные сосуды, вызывая тем самым расслабление кровеносных сосудов, а также уменьшение объема крови, что приводит к снижению кровяного давления и уменьшению потребности сердца в кислороде. Неограничивающие примеры ARB включают лозартан (Cozaar®), ирбесартан (Avapro®), олмесартан (Benicar®), телмисартан (Micardis®), кандесартан (Atacand®), валсартан (Diovan®), фимасартан, азилсартан (Edarbi®), эпросартан и лозартан/гидрохлоротиазид калия (Hyzaar®).

[0067] Используемый в данном документе термин «ингибитор ренина» относится к классу лекарственных препаратов, таких как субстанция, например, низкомолекулярные соединения органической химии (≤ 1 кДа) или большая биомолекула, такая как пептид (такой как, например, растворимый пептид), белок (такой как, например, антитело), нуклеиновая кислота (такая как, например, siRNA) или конъюгат, объединяющий любые два или более из вышеуказанного, которые замедляют образование ренина, фермента, вырабатываемого почками, что запускает цепь реакций, повышающих кровяное давление, включая выработку ангиотензина I. Первым одобренным лекарственным средством этого класса является алискирен (Tekturna®). Из-за риска серьезных осложнений, включая инсульт, алискирен нельзя принимать без ингибитора ACE или ARB.

[0068] Используемый в данном документе термин «ингибитор неприлизина» относится к классу лекарственных препаратов, таких как субстанция, например, низкомолекулярные соединения органической химии (≤ 1 кДа) или большая биомолекула, такая как пептид (например, растворимый пептид), белок (например, антитело), нуклеиновая кислота (например, siRNA) или конъюгат, объединяющий любые два или более из вышеуказанного, которые препятствуют активности неприлизина в отношении

сигнальных пептидов, таких как энкефалины, субстанция P, эндотелин, предсердный натрийуретический пептид. Неприлизин экспрессируется во многих типах тканей, но особенно распространен в почках, и является цинк-зависимой металлопротеазой, которая расщепляет и инактивирует несколько пептидных гормонов, включая глюкагон, энкефалины, субстанцию P, нейротензин, окситоцин и брадикинин. Неограничивающие примеры ингибиторов неприлизина включают сакубитрил/валсартан (Entresto/LCZ696), сакубитрил (АНУ-377), сакубитрилат (LBQ657), RB-101, UK-414, UK-495, омапатрилат, экадотрил и кандоксатрил.

[0069] Используемый в данном документе термин «ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2» или «ингибитор SGLT2» относится к классу медицинских препаратов, таких как субстанция, например, низкомолекулярные соединения органической химии (≤ 1 кДа) или большая биомолекула, такая как пептид (например, растворимый пептид), белок (например, антитело), нуклеиновая кислота (например, siRNA) или конъюгат, объединяющий любые два или более из вышеуказанного, которые обладают активностью ингибирования натрий-глюкозного транспортного белка 2 (SGLT2). Неограничивающие примеры ингибиторов SGLT2 включают эмпаглифлозин (Jardiance ®), канаглифлозин (Invokana ®), дапаглифлозин (Farxiga ®), ремоглифлозин (включая ремоглифлозина этабонат BHV091009, ипраглифлозин IASP-1941 или Suglat ®), HM41322, бексаглифлозин, эртуглифлозин (Steglatro ®), сотаглифлозин, лусеоглифлозин, тофоглифлозин (Apleway ®, Beberza ®), серглифлозина этабонат или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеуказанного. Дополнительные примеры ингибиторов SGLT2 раскрыты в документах WO01/027128, WO04/013118, WO04/080990, EP1852439A1, WO01/27128, WO03/099836, WO2005/092877, WO2006/034489, WO2006/064033, WO2006/117359, WO2006/117360, WO2007/025943, WO2007/028814, WO2007/031548, WO2007/093610, WO2007/128749, WO2008/049923, WO2008/055870 и WO2008/055940, каждый из которых включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[0070] Используемый в данном документе термин «системный кортикостероид» означает кортикостероид, который вводят перорально или путем инъекции, и не предусматривает кортикостероиды, используемые в глазах, ушах или носу, а также на коже. Неограничивающие примеры системного кортикостероида включают преднизон или преднизоновый эквивалент (например, преднизолон, метилпреднизолон), беклометазон, бетаметазон, дексаметазон, гидрокортизон и триамцинолон.

[0071] Используемый в данном документе термин «антагонист минералокортикоидного рецептора» относится к классу медицинских препаратов, таких как субстанция, например, низкомолекулярные соединения органической химии (≤ 1 кДа) или большая биомолекула, такая как пептид (например, растворимый пептид), белок (например, антитело), нуклеиновая кислота (например, siRNA) или конъюгат, объединяющий любые два или более из вышеуказанного, которые обладают антагонистической активностью в отношении действия альдостерона (минералокортикоида) на минералокортикоидные рецепторы. Низкомолекулярные

антагонисты минералокортикоидного рецептора могут представлять собой стероидные или нестероидные соединения, а также могут представлять собой спиролактоны со структурной особенностью циклического сложного эфира, присоединенного спирозвязью к другой кольцевой системе. Неограничивающие примеры антагонистов минералокортикоидного рецептора включают спиронолактон, эплеренон, канренон, финеренон и мексренон.

[0072] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую от 2 мг до 250 мг соединения I, формы A соединения I, дейтерированного производного соединения I и/или фармацевтически приемлемой соли соединения I или его дейтерированного производного и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит от 2 мг до 250 мг, от 5 мг до 200 мг, от 10 мг до 150 мг, от 15 мг до 100 мг, от 20 мг до 80 мг, от 25 до 75 мг, от 30 до 60 мг или от 15 мг до 45 мг соединения I, формы A соединения I, дейтерированного производного соединения I и/или фармацевтически приемлемой соли соединения I или его дейтерированного производного и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую 2 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 55 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг или 100 мг соединения I, дейтерированного производного соединения I, формы A соединения I и/или фармацевтически приемлемой соли соединения I или его дейтерированного производного и необязательно по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 55 мг или 60 мг соединения I, формы A соединения I, дейтерированного производного соединения I и/или фармацевтически приемлемой соли соединения I или его дейтерированного производного и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

[0073] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую 15 мг соединения I, дейтерированного производного соединения I и/или фармацевтически приемлемой соли соединения I или его дейтерированного производного и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую 30 мг соединения I, дейтерированного производного соединения I и/или фармацевтически приемлемой соли соединения I или его дейтерированного производного и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую 45 мг соединения I, дейтерированного производного соединения I и/или фармацевтически приемлемой соли соединения I или его дейтерированного производного и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления

настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую 60 мг соединения I, дейтерированного производного соединения I и/или фармацевтически приемлемой соли соединения I или его дейтерированного производного и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую 75 мг соединения I, дейтерированного производного соединения I и/или фармацевтически приемлемой соли соединения I или его дейтерированного производного и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

[0074] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую 15 мг формы A соединения I и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую 30 мг формы A соединения I и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую 45 мг формы A соединения I и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую 60 мг формы A соединения I и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую 75 мг формы A соединения I и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

[0075] В некоторых вариантах осуществления пациент, получающий соединение I, форму A соединения I, дейтерированное производное соединения I и/или фармацевтически приемлемую соль соединения I или его дейтерированного производного 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, в течение по меньшей мере четырех часов) до введения и в течение по меньшей мере двух часов после введения соединения I, дейтерированного производного соединения I и/или фармацевтически приемлемой соли соединения I или его дейтерированного производного или фармацевтической композиции, содержащей их.

[0076] В некоторых вариантах осуществления пациент, которому вводят соединение I, форму A соединения I, дейтерированное производное соединения I и/или фармацевтически приемлемую соль соединения I или его дейтерированного производного или фармацевтическую композицию, содержащую их, находится в состоянии после приема пищи. Как используется в данном документе, пациент, находящийся в «состоянии после приема пищи», 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 употребления пищи, причем употребление пищи начинается в течение 30 минут

после введения соединения I, дейтерированного производного соединения I, и/или фармацевтически приемлемой соли соединения I или его дейтерированного производного, 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, дейтерированного производного соединения I и/или фармацевтически приемлемой соли соединения I или его дейтерированного производного или фармацевтической композиции, содержащей их. В некоторых вариантах осуществления воду можно употреблять без ограничений, начиная с введения соединения I, дейтерированного производного соединения I и/или фармацевтически приемлемой соли соединения I или его дейтерированного производного или фармацевтической композиции, содержащей их. В некоторых вариантах осуществления воду можно употреблять без ограничения, 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 предусматривает прием пищи с низким содержанием жира, такой как 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 предусматривает прием пищи с умеренным содержанием жира, такой как прием пищи, содержащей суммарно приблизительно 500-600 калорий и содержащей приблизительно 30-35% жира и/или приблизительно 20 г жира.

[0077] Фармацевтическая композиция, содержащая соединение I, форму A соединения I, дейтерированное производное соединения I и/или фармацевтически приемлемую соль соединения I или его дейтерированного производного, 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 веществ. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вещество выбрано из фармацевтически приемлемых наполнителей, разрыхлителей, поверхностно-активных веществ, связующих, смазывающих веществ.

[0078] «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 вещества, изотонические средства, загустители, эмульгирующие средства, консерванты, твердые связующие и смазывающие вещества, которые являются подходящими для конкретной необходимой лекарственной формы. В Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 21st edition, 2005, ed. D.B. Troy,

Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia и в *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 ацетилцеллюлоза), порошкообразный трагакант, солод, желатин, тальк, вспомогательные вещества (такие как масло какао и воски для суппозиторий), масла (такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло), гликоли (такие как пропиленгликоль и полиэтиленгликоль), сложные эфиры (такие как этилолеат и этиллаурат), агар, буферные средства (такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия), альгиновую кислоту, апирогенную воду, изотонический солевой раствор, раствор Рингера, этиловый спирт, фосфатные буферные растворы, нетоксичные совместимые смазывающие вещества (такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния), красящие средства, разделительные средства, средства для нанесения покрытия, подсластители, вкусоароматические средства, ароматизирующие средства, консерванты и антиоксиданты.

[0079] Описанные в данном документе фармацевтические композиции применимы для лечения APOL1-опосредованного заболевания, в том числе APOL1-опосредованного заболевания почек, например, FSGS и/или NDKD. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, описанные в данном документе, применимы для лечения APOL1-опосредованного заболевания почек. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, описанные в данном документе, применимы для лечения FSGS. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, описанные в данном документе, применимы для лечения NDKD.

[0080] Любой подходящий фармацевтический состав, известный из уровня техники, может быть использован для композиций, содержащих соединение I, форму A соединения

таблетки) содержат соединение I, форму A соединения I, дейтерированное производное соединения I и/или фармацевтически приемлемую соль соединения I или его дейтерированного производного, целлюлозу, кроскармеллозу натрия, моногидрат лактозы, ацетатсукцинат гипромеллозы и стеарилфумарат натрия.

[0082] В некоторых вариантах осуществления таблетка, содержащая соединение I, форму A соединения I, дейтерированное производное соединения I и/или фармацевтически приемлемую соль соединения I или его дейтерированного производного, может необязательно дополнительно содержать покрытие. В некоторых вариантах осуществления таблетка, содержащая соединение I, форму A соединения I, дейтерированное производное соединения I и/или фармацевтически приемлемую соль соединения I или его дейтерированного производного, дополнительно содержит покрытие, содержащее поливиниловый спирт (PVA), полиэтиленгликоль (PEG), диоксид титана и тальк, которое упоминается в данном документе как «нефункциональное пленочное покрытие». Иллюстративный вариант осуществления таблетки, содержащей 250 мг соединения I, дейтерированного производного соединения I, формы A соединения I, дейтерированного производного соединения I и/или фармацевтически приемлемой соли соединения I или его дейтерированного производного и дополнительно содержащей нефункциональное пленочное покрытие, показан в таблице 2. Нефункциональное пленочное покрытие может быть нанесено на таблетку, содержащую соединение I, форму A соединения I, дейтерированное производное соединения I и/или фармацевтически приемлемую соль соединения I или его дейтерированного производного, с применением традиционных способов нанесения пленочного покрытия на таблетку.

Таблица 2. Иллюстративная таблетка, содержащая 15 мг соединения I и пленочное покрытие

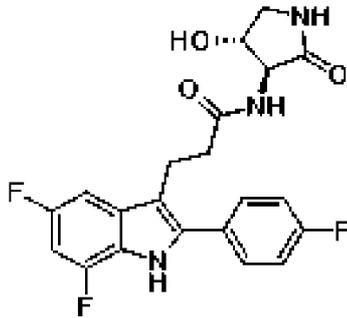
Компонент	Функция компонента	Содержание (% вес/вес)	Количество в расчете на таблетку (мг)
Соединение I	Активный ингредиент	15,00	15,00
Микрокристаллическая целлюлоза	Разбавитель	78,50	78,50
Кроскармеллоза натрия	Разрыхлитель	3,90	3,90
Стеарилфумарат натрия	Смазочное вещество	2,60	2,60
Всего	-	100,00	100,00

[0083] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены способы лечения, уменьшения тяжести или симптоматического лечения APOL1-опосредованного заболевания, в том числе APOL1-опосредованного заболевания

почек, такого как FSGS и/или NDKD, у пациента, включающие введение эффективного количества соединения I, формы A соединения I, дейтерированного производного соединения I и/или фармацевтически приемлемой соли соединения I или его дейтерированного производного; или фармацевтической композиции, содержащей соединение I, форму A соединения I, дейтерированное производное соединения I и/или фармацевтически приемлемую соль соединения I или его дейтерированного производного, как раскрыто в данном документе, пациенту, страдающему FSGS или NDKD.

[0084] Неограничивающие варианты осуществления настоящего изобретения включают следующее.

1. Способ лечения APOL1-опосредованного заболевания, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения I,



Соединение I,

его дейтерированного производного и/или фармацевтически приемлемой соли соединения I или его дейтерированного производного, при этом в суточном количестве от 2 мг до 100 мг.

2. Способ по варианту осуществления 1, где APOL1-опосредованное заболевание представляет собой APOL1-опосредованное заболевание почек.

3. Способ по варианту осуществления 2, где APOL1-опосредованное заболевание почек представляет собой APOL1-зависимый фокально-сегментарный гломерулосклероз (FSGS).

4. Способ по варианту осуществления 2, где APOL1-опосредованное заболевание почек представляет собой недиабетическое заболевание почек (NDKD).

5. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-4, где пациент характеризуется генотипом *APOL1*.

6. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-4, где пациент характеризуется наличием протеинурии нефротического диапазона.

7. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-4, где пациент характеризуется отсутствием протеинурии нефротического диапазона.

8. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-7, где соединение I, его дейтерированное производное и/или фармацевтически приемлемую соль соединения I или его дейтерированного производного вводят в суточном количестве от 5 мг до 200 мг, от 10 мг до 150 мг, от 15 мг до 100 мг, от 20 мг до 80 мг, от 25 до 75 мг, от 30 до 60 мг или от 15 мг до 45 мг.

9. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-7, где соединение I, его дейтерированное производное и/или фармацевтически приемлемую соль соединения I или его дейтерированного производного вводят в суточном количестве 2 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 55 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг или 100 мг.

10. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-9, где соединение I, его дейтерированное производное и/или фармацевтически приемлемую соль соединения I или его дейтерированного производного вводят в суточном количестве 15 мг или 45 мг.

11. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-10, где соединение I, его дейтерированное производное и/или фармацевтически приемлемую соль соединения I или его дейтерированного производного вводят один раз в сутки или несколько раз в сутки.

12. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-10, где соединение I, его дейтерированное производное и/или фармацевтически приемлемую соль соединения I или его дейтерированного производного вводят каждые 24 часа (q24h).

13. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-12, где способ включает введение соединения I или его дейтерированного производного.

14. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-12, где способ включает введение фармацевтически приемлемой соли соединения I или его дейтерированного производного.

15. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-14, где соединение I, его дейтерированное производное и/или фармацевтически приемлемая соль соединения I или его дейтерированного производного входят в состав фармацевтической композиции.

16. Способ согласно варианту осуществления 15, где фармацевтическая композиция представляет собой таблетку.

17. Способ согласно варианту осуществления 16, где таблетка является подходящей для перорального введения.

18. Способ согласно варианту осуществления 17, где таблетка для перорального введения содержит 15 мг соединения I.

19. Способ согласно любому из вариантов осуществления 16-18, где таблетка содержит целлюлозу, кроскармеллозу натрия и/или стеарилфумарат натрия.

20. Способ согласно варианту осуществления 19, где таблетка дополнительно содержит покрытие, содержащее поливиниловый спирт (PVA), полиэтиленгликоль (PEG), диоксид титана и тальк.

21. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-20, где пациент находится в состоянии натошак.

22. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-20, где пациент находится в состоянии после приема пищи.

23. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-22, где соединение I, его дейтерированное производное и/или фармацевтически приемлемую соль соединения I или его дейтерированного производного вводят в комбинации с одним или более

терапевтическими средствами, выбранными из ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ACE), блокатора ангиотензиновых рецепторов (ARB), ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2), ингибитора ренина, ингибитора неприлизина, иммуносупрессора и антагониста минералокортикоидного рецептора.

23(a). Способ согласно варианту осуществления 23, где иммуносупрессор выбран из такролимуса, циклоспорина, микофенолата и системного кортикостероида.

24. Способ согласно варианту осуществления 23(a), где системный кортикостероид представляет собой преднизон или преднизоновый эквивалент.

25. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-22, где соединение I, его дейтерированное производное и/или фармацевтически приемлемую соль соединения I или его дейтерированного производного вводят в комбинации с одним или более терапевтическими средствами, выбранными из ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ACE), блокатора ангиотензиновых рецепторов (ARB), ингибитора ренина и преднизонowego эквивалента.

26. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-22, где соединение I, его дейтерированное производное и/или фармацевтически приемлемую соль соединения I или его дейтерированного производного вводят в комбинации с ингибитором ACE (ACEi) и ARB.

27. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-22, где соединение I, его дейтерированное производное и/или фармацевтически приемлемую соль соединения I или его дейтерированного производного вводят в комбинации с ACEi, ARB и преднизоном.

28. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-27, где пациенту совместно не вводят какой-либо иммуносупрессор, отличный от системного кортикостероида, такролимуса, циклоспорина и микофенолата.

29. Способ по любому из вариантов осуществления 1-28, где соединение I представляет собой по сути чистую кристаллическую форму A.

30. Способ по любому из вариантов осуществления 1-28, где соединение I представляет собой кристаллическую форму A.

31. Фармацевтическая композиция, содержащая от 5 мг до 200 мг, от 10 мг до 150 мг, от 15 мг до 100 мг, от 20 мг до 80 мг, от 25 до 75 мг, от 30 до 60 мг или от 15 мг до 45 мг соединения I, его дейтерированного производного и/или фармацевтически приемлемой соли соединения I или его дейтерированного производного.

32. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 31, где композиция содержит 2 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 55 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг или 100 мг соединения I, его дейтерированного производного и/или фармацевтически приемлемой соли соединения I или его дейтерированного производного.

33. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 32, где композиция содержит 15 мг соединения I.

34. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 32, где

раствором HBr в уксусной кислоте (1 л) при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь затем выливали в MeOH (5 л). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч, затем при 65°C в течение 4 ч. Смесь концентрировали, остаток растворяли в MeOH (1,2 л), а затем медленно добавляли концентрированную серную кислоту (30 мл). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 6 ч, затем концентрировали. Остаток поглощали с использованием EtOAc (400 мл). Полученный раствор промывали водой (250 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением продукта в виде масла, которое затвердевало при хранении при 4°C (375 г, 74%).

Стадия 2. Синтез метил(2R,3S)-3-(бромметил)оксиран-2-карбоксилата (C8)

[0087] Метил(2R,3R)-2,4-дибром-3-гидроксибутаноат **C7** (524,8 г, 1,9 моль) растворяли в ацетоне (4,5 л) в круглодонной колбе объемом 12 л, оснащенной верхнеприводной мешалкой. Реакционную смесь охлаждали до 0°C в ледяной бане и добавляли Cs₂CO₃ (994 г, 3,1 моль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при 0°C, а затем в течение 2 ч при комнатной температуре. Смесь фильтровали, промывали ацетоном, а затем концентрировали *in vacuo* с получением темно-серого масляного остатка. Продукт растворяли в CH₂Cl₂ и фильтровали через небольшой слой силикагеля с элюированием с помощью CH₂Cl₂ (прибл. 1 л). Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением продукта в виде прозрачного желтого масла (377,3 г, количественный выход). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 3,83 (s, 3H), 3,71-3,61 (m, 2H), 3,61-3,53 (m, 1H), 3,46 (dd, J=9,9, 6,6 Гц, 1H) ppm. ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ 167,58, 55,89, 53,52, 52,77, 26,83 ppm.

Стадия 2. Альтернативная процедура синтеза метил(2R,3S)-3-(бромметил)оксиран-2-карбоксилата (C8)

[0088] К раствору метил(2R,3R)-2,4-дибром-3-гидроксибутаноата **C7** (200 г, 0,73 моль) в ацетоне (2,0 л) добавляли безводный K₂CO₃ (151,1 г, 1,1 моль), при этом температуру реакции поддерживали на уровне 0-5°C. Реакционную смесь перемешивали при 0-5°C в течение 2 ч, затем постепенно нагревали до комнатной температуры в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток перегоняли в вакууме 75-80°C/200-300 Па с получением продукта в виде бесцветной жидкости (105 г, 74%).

Стадия 3. Синтез метил(2R,3R)-3-(азидометил)оксиран-2-карбоксилата (C9)

[0089] Метил(2R,3S)-3-(бромметил)оксиран-2-карбоксилат **C8** (52,6 г, 269,7 ммоль) растворяли в DMF (500 мл) в круглодонной колбе объемом 3 л, оснащенной магнитной мешалкой. Добавляли NaN₃ (25,3 г, 388,4 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали с помощью EtOAc. Экстракт промывали водой, сушили над MgSO₄ и концентрировали *in vacuo* с получением темно-красного масла. Масляный остаток растворяли в CH₂Cl₂ и фильтровали через слой силикагеля с элюированием с помощью CH₂Cl₂. Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением продукта в виде прозрачного, светло-красного масла (40,8 г, 96%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 3,87-3,74 (m, 3H), 3,67-3,55 (m, 2H), 3,47

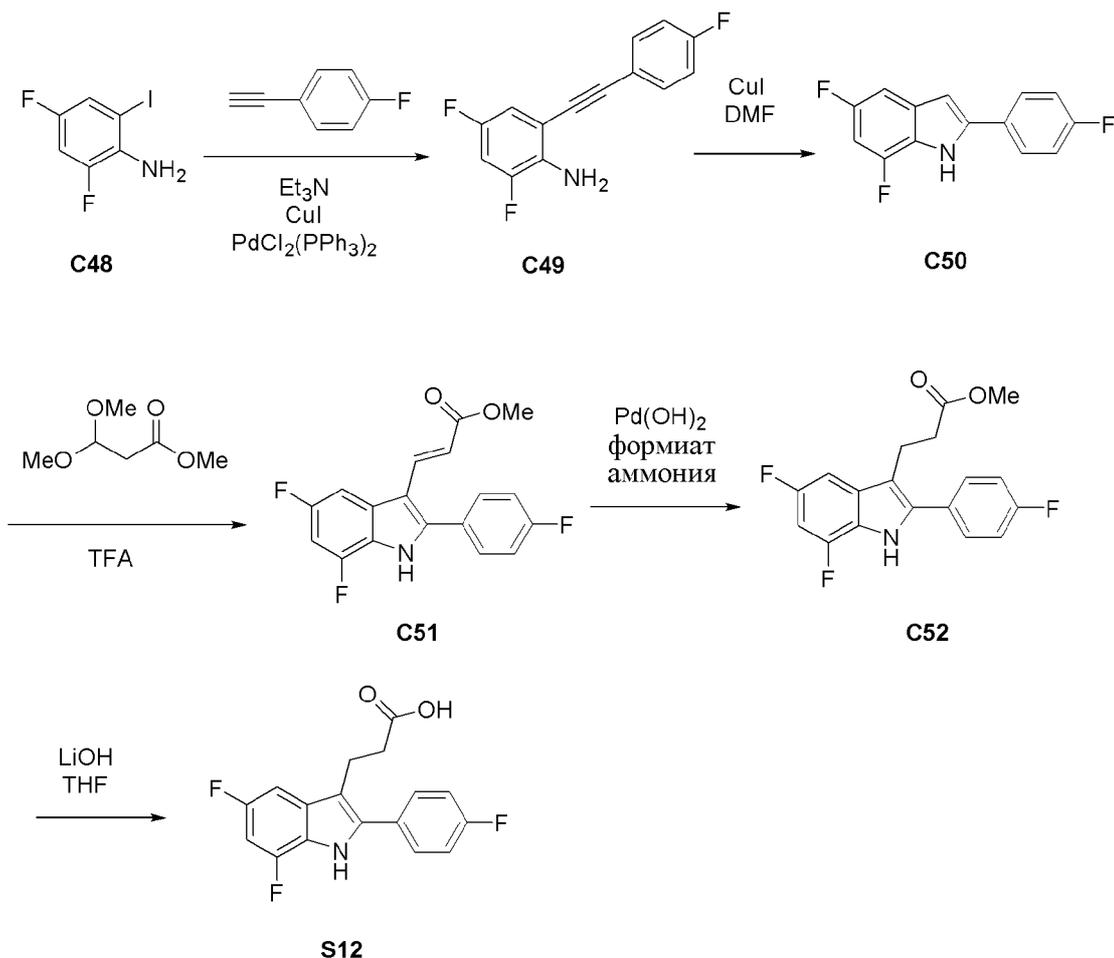
давление. Реакционную смесь постепенно нагревали для обеспечения испарения жидкого аммиака, при этом оставался вязкий остаток. Остаток поглощали с помощью MeOH (500 мл) и суспензию обрабатывали 28% раствором метоксида натрия в MeOH (86 г, 0,42 моль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем концентрировали. Остаток растворяли в воде (500 мл), затем добавляли Na₂CO₃ (89 г, 0,84 моль) и раствор Вос₂O (110 г, 0,5 моль) в THF (200 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 часов. Водную фазу затем насыщали NaCl и экстрагировали THF (3 × 200 мл). Объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Остаток растирали с теплым МТВЕ (200 мл) и осажденное твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали с помощью МТВЕ и сушили в вакууме с получением продукта в виде белого твердого вещества (28 г, выход 31%).

Стадия 3. Синтез (3S,4R)-3-амино-4-гидроксипирролидин-2-она гидрохлорида (S2)

[0093] К раствору N-Вос-(3S,4R)-3-амино-4-гидроксипирролидин-2-она **C12** (28 г, 129 ммоль) в EtOH (300 мл), нагретому до 50-60°C, добавляли раствор HCl в EtOH (5,0 M, 75 мл). Реакционную смесь поддерживали при 50-60°C в течение 2 ч. Суспензию охлаждали до комнатной температуры и твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали EtOH и сушили *in vacuo* с получением продукта в виде грязно-белого твердого вещества (18 г, 90%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,73 (brs, 3H), 8,28 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,42-4,37 (m, 1H), 3,74 (d, J=6,8 Гц, 1H), 3,48-3,39 (m, 1H), 3,03-3,00 (m, 1H).

Получение S12

(3-[5,7-Дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]пропановая кислота) (S12)



Стадия 1. Синтез 2,4-дифтор-6-[2-(4-фторфенил)этинил]анилина (**C49**)

[0094] **Способ А: способ сочетания Соногаширы.** В колбу, содержащую 2,4-дифтор-6-йоданилин **C48** (134 г, 525,5 ммоль), добавляли NEt_3 (1,3 л) с последующим добавлением DMF (250 мл), 1-этинил-4-фторбензола (83,5 г, 695,1 ммоль), CuI (20,5 г, 107,6 ммоль) и $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (25 г, 35,6 ммоль). Обеспечивали перемешивание смеси при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и добавляли воду (500 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Смесь продуктов фильтровали через слой силикагеля (элюент: CH_2Cl_2) с последующим вторым фильтрованием через слой диоксида кремния (элюент: 30-40% EtOAc в гептане). В результате хроматографии на силикагеле (градиент: 0-20% EtOAc в гептане) получали продукт в виде бледно-желтого твердого вещества (87 г, 60%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,58-7,45 (m, 2H), 7,14-7,02 (m, 2H), 6,92 (ddd, $J=8,8, 2,8, 1,7$ Гц, 1H), 6,87-6,71 (m, 1H), 4,15 (s, 2H). LCMS *масса/заряд* 248,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. Синтез 5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индола (**C50**)

[0095] **Способ В: способ амин-алкиновой циклизации (при помощи CuI).** К раствору 2,4-дифтор-6-[2-(4-фторфенил)этинил]анилина **C49** (46 г, 167,5 ммоль) в DMF (600 мл) добавляли CuI (1,9 г, 10,0 ммоль) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником. Добавляли воду (800 мл) и смесь экстрагировали с помощью МТВЕ. Смесь

затем промывали нас. раствором NaCl, сушили над Na₂SO₄, а затем концентрировали *in vacuo* с получением продукта, который использовали на последующих стадиях без дополнительной очистки (41 г, 87%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,43 (s, 1H), 7,72-7,58 (m, 2H), 7,27-7,15 (m, 2H), 7,09 (dd, J=9,0, 2,1 Гц, 1H), 6,85-6,63 (m, 2H). LCMS масса/заряд 248,0 [M+H]⁺.

Стадия 3. Синтез метил(Е)-3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]проп-2-еноата (**C51**)

[0096] **Способ С: способ восстановительного алкилирования (при помощи TFA).** В колбу объемом 12 л с верхнеприводной мешалкой загружали 5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол **C50** (300 г, 1,2 моль), CH₂Cl₂ (3 л), метил-3,3-диметоксипропаноат (195 мл, 1,4 моль) и TFA (300 мл, 3,9 моль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч. Добавляли дополнительное количество CH₂Cl₂ для облегчения перемешивания. После охлаждения до комнатной температуры твердый продукт фильтровали, промывали минимальным количеством CH₂Cl₂ и сушили с получением продукта (388 г, 96%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,66 (s, 1H), 7,77-7,57 (m, 4H), 7,56-7,37 (m, 2H), 7,19 (ddd, J=11,0, 9,7, 2,1 Гц, 1H), 6,47 (d, J=16,1 Гц, 1H), 3,69 (s, 3H). LCMS масса/заряд 332,4 [M+H]⁺.

Стадия 4. Синтез метил-3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]пропаноата (**C52**)

[0097] **Способ D: катализируемая Pd(OH)₂ гидрогенизация с переносом.** К суспензии метил(Е)-3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]проп-2-еноата **C51** (80 г, 236,5 ммоль) в EtOH (1,5 л) в атмосфере азота добавляли Pd(OH)₂ (6 г 20% вес/вес 8,5 ммоль) и формиат аммония (160 г, 2,5 моль). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение ~3 ч, затем фильтровали с удалением катализатора. Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением продукта в виде грязно-белого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки (82 г, 100%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,18 (s, 1H), 7,65-7,47 (m, 2H), 7,27-7,14 (m, 2H), 7,14-7,00 (m, 1H), 6,76 (ddd, J=10,8, 9,4, 2,2 Гц, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,27-3,04 (m, 2H), 2,75-2,49 (m, 2H). LCMS масса/заряд 334,3 [M+H]⁺.

Стадия 5. Синтез 3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]пропановой кислоты (**S12**)

[0098] **Способ E: сложноэфирный гидролиз с использованием LiOH.** LiOH (67 г, 2,8 моль) добавляли к раствору метил-3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]пропаноата **C52** (217 г, 651,1 ммоль) в THF (1 л) и воде (100 мл). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч, а затем обеспечивали ее охлаждение в течение ночи. THF удаляли концентрированием при пониженном давлении и добавляли воду (прибл. 1 л). Смесь охлаждали на ледяной бане и добавляли HCl (250 мл 11,7 М, 2,9 моль) для доведения pH до ~ 4. Добавляли EtOAc (300 мл) и водный слой экстрагировали с использованием дополнительного количества EtOAc (100 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия (Na₂SO₄), фильтровали через слой силикагеля с ополаскиванием EtOAc. Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением оранжевого

масла (50-75 мл). Добавляли гептаны (~ 50 мл) и смесь охлаждали на сухом льду. После взбалтывания образовывалось кристаллическое твердое вещество. Обеспечивали перемешивание смеси на ледяной бане до завершения процесса кристаллизации. Твердое вещество фильтровали, промывали гептаном и сушили на воздухе с получением продукта (208 г, 96%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,15 (s, 1H), 7,60-7,46 (m, 2H), 7,27-7,15 (m, 2H), 7,09 (dd, $J=9,1, 2,2$ Гц, 1H), 6,77 (ddd, $J=10,8, 9,4, 2,2$ Гц, 1H), 3,26-3,05 (m, 2H), 2,78-2,57 (m, 2H). LCMS масса/заряд 320,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Альтернативное получение S12

Стадия 3. Синтез метил(E)-3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]проп-2-еноата (C51)

[0099] В реактор загружали 5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол C50 (4,0 кг, 16,5 моль), CH_2Cl_2 (37 л) и метил-3,3-диметоксипропаноат (2,6 л, 18,1 моль), а затем TFA (3,9 л, 51,0 моль) при температуре окружающей среды. Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 6 ч. Затем партию охлаждали до 20°C, загружали в нее н-гептан (2 об.) и фильтровали. Осадок на фильтре сушили в вакууме при 45°C с получением продукта с выходом ~90%. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,63 (s, 1H), 7,76-7,54 (m, 4H), 7,55-7,39 (m, 2H), 7,18 (ddd, $J=11,1, 9,7, 2,2$ Гц, 1H), 6,46 (d, $J=16,1$ Гц, 1H), 3,69 (s, 3H). LCMS масса/заряд 332,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4. Синтез метил-3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]пропаноата (C52)

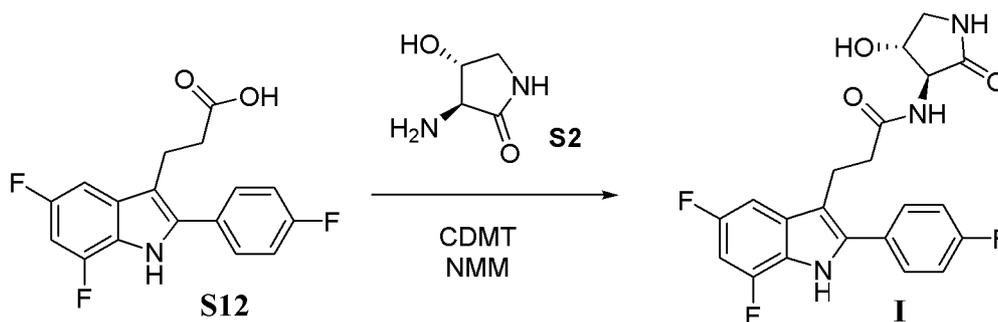
[00100] Метил(E)-3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]проп-2-еноат C51 (1,5 кг, 9,06 моль) суспендировали с THF (7 л) в сосуде. Загружали $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (10 г 20% вес/вес, ~50% воды, 0,014 моль). Смесь три раза продували с помощью N_2 , затем один раз с помощью H_2 и давление в сосуде повышали до 50 фунтов/кв. дюйм с помощью H_2 . Смесь взбалтывали при 20°C до прекращения поглощения H_2 . Через 1,5 ч смесь продували N_2 (x 3) и фильтровали через Solka-Floc с применением промывки THF (2 об.). Полученный фильтрат концентрировали *in vacuo* при 45°C (до 1,5 об.), загружали циклогексан (1 об.) и снова концентрировали (до 1,5 об.) при 45°C. Взвесь охлаждали до 15-20°C и фильтровали. Осадок на фильтре затем промывали холодным циклогексаном (1 об.) и сушили в вакууме при 45°C с получением продукта с выходом 95%.

Стадия 5. Синтез 3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]пропановой кислоты (S12)

[00101] В смесь метил-3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]пропаноата C52 (9 кг, 27 ммоль) в 2-МеТНФ (54 л, 6 об.) и MeOH (8,1 л, 0,9 об.) загружали 20% KOH (2 экв., 54 моль). Смесь перемешивали при 35°C в течение 6 ч. Смесь затем перегоняли в вакууме до 27 л (3 об.) и охлаждали до 10-15°C. Загружали воду (7,5 л) и 2-МеТНФ (16 л) и pH полученной двухфазной смеси доводили с помощью 6 M HCl до pH ~2. Температуру доводили до 20°C и фазы разделяли. Органическую фазу промывали водой (15 л), фильтровали через celite® с промывкой с помощью 2-МеТНФ (18 л, 2 об.) и концентрировали в вакууме до 18 л (2 об.). Загружали 18 л (2 об.) н-гептана и партию снова

концентрировали в вакууме до 18 л (3 об.). Данный цикл повторяли еще раз и партию вводили в качестве затравки. Загружали 16 л (1,8 об.) н-гептана и температуру довели до 20°C. Взвесь перемешивали в течение 2 ч, фильтровали и осадок промывали с помощью 2×18 л (2×2 об.) н-гептана. Осадок на фильтре сушили в вакууме при 45°C с получением необходимого продукта с выходом 90%. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,28 (s, 1H), 7,53 (ddd, *J*=8,7, 5,4, 2,8 Гц, 2H), 7,27-7,13 (m, 2H), 7,08 (dd, *J*=9,1, 2,1 Гц, 1H), 6,76 (ddd, *J*=11,3, 9,4, 2,2 Гц, 1H), 3,91-3,69 (m, 4H), 3,28-3,07 (m, 2H), 2,79-2,53 (m, 2H), 2,00-1,74 (m, 3H). LCMS масса/заряд 320,4 [M+H]⁺.

Часть В. Синтез соединения (I)



Синтез 3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]-N-[(3S,4R)-4-гидрокси-2-окотирролидин-3-ил]пропанамида (I)

[00102] В 3-горлую КД колбу объемом 2 л с магнитной мешалкой, температурным зондом и впускным отверстием для азота загружали 3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]пропановую кислоту **S12** (90,5 г, 283,5 ммоль) и (3S,4R)-3-амино-4-гидрокси-пирролидин-2-он **S2** (39,9 г, 343,6 ммоль) в DMF (1,65 л) и перемешивали в течение 15 минут. Добавляли CDMT (61,1 г, 348 ммоль). Смесь затем охлаждали до ~2°C на ледяной бане. Добавляли по каплям N-метилморфолин (131 мл, 1,2 моль) в течение 20 минут и смесь нагревали при 30°C в течение ночи. Реакционную смесь добавляли в ледяную воду объемом прибл. 4,5 л и экстрагировали с помощью EtOAc (1,2 л × 4). Объединенные органические слои промывали с помощью 1,2 л 1 М HCl (× 3), а затем водой (1,2 л) и соевым раствором (1,2 л). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Смесь промывали через слой силикагеля (1,8 л силикагеля), сначала элюировали с помощью 25% EtOAc в дихлорметане (8 л) с удалением примесей, а затем горячим EtOAc (8 л) для элюирования продукта. Фильтрат EtOAc концентрировали *in vacuo*. Затем добавляли ТВМЕ (400 мл) и обеспечивали перемешивание смеси в течение ночи. В результате фильтрации полученного твердого вещества получали продукт в виде белого твердого вещества (62 г, 52%). ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,70-7,58 (m, 2H), 7,29-7,13 (m, 3H), 6,73 (ddd, *J*=11,1, 9,6, 2,2 Гц, 1H), 4,34 (td, *J*=7,6, 6,8 Гц, 1H), 4,21 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 3,56 (dd, *J*=9,9, 7,6 Гц, 1H), 3,20-3,04 (m, 3H), 2,65-2,53 (m, 2H). LCMS масса/заряд 418,2 [M+H]⁺.

Вращение плоскости поляризации света: [α]_D^{20,7} = -14,01 (*c*=1,0, 10 мг в 1 мл MeOH).

Альтернативная процедура синтеза соединения I

Стадия 1. Синтез метил(E)-3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]проп-2-еноата (C51)

[00103] Раствор 5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индола **C50** (100 г, 1,0 экв.) в дихлорметане (850 мл, 8,5 об.) взбалтывали при 22°C. Загружали метил-3,3-диметоксипропионат (63 мл, 1,1 экв.), а затем трифторуксусную кислоту (96 мл, 3,1 экв.), которые промывали далее дихлорметаном (25 мл, 0,25 об.). Партию нагревали до 38°C и перемешивали при данной температуре. Через 4 ч партию охлаждали до 22°C и загружали в нее н-гептан (200 мл, 2 об.). Смесь перемешивали не менее 1 ч при 22°C. Взвесь фильтровали и реактор и осадок на фильтре промывали н-гептаном (1×2 об. (200 мл) и 1×3 об. (300 мл)). Полученное твердое вещество сушили в вакууме с продувкой азотом при 45°C с получением продукта **C51** (127,7 г, выход 95%).

Стадия 2. Синтез метил-3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]пропаноата (C52)

[00104] В гидрогенизатор загружали метил(E)-3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]проп-2-еноат **C51** (100,4 г, 1,0 экв.), а затем Pd(OH)₂/C (0,014 экв.). Сосуд герметично закрывали и проводили три цикла вакуум/продувание с помощью N₂. 2-МеТНФ (2000 мл, 20 об.) загружали с применением остаточного вакуума и полученную смесь перемешивали при 22°C. Сосуд герметично закрывали и проводили три цикла вакуум/продувание с помощью N₂, а затем один цикл вакуум/продувание водородом (H₂). Температуру доводили до 22°C и давление в сосуде повышали до 20 фунтов/кв. дюйм с помощью H₂. Смесь взбалтывали при 22°C в течение 4 ч. Проводили три цикла вакуум/продувание азотом N₂. Партию фильтровали через слой Нуflo® и осадок на фильтре ополаскивали с помощью 2-МеТНФ (2×300 мл, 2×3 об.). Объединенные фильтраты помещали в вакуум и перегоняли при ≤ 45,0°C с получением от 2,0 до 3,0 общих объемов. Температуру партии доводили до 22°C и сосуд загружали н-гептаном (1000 мл, 10 об.) в течение по меньшей мере 1 ч. Применяли вакуум и фильтрат перегоняли при ≤ 45,0°C с получением от 3,5 до 4,5 общих объемов. Взвесь охлаждали до 22°C и обеспечивали ее перемешивание в течение не меньше 1 ч. Взвесь фильтровали и осадок на фильтре промывали н-гептаном (1×1 об. (100 мл) и 1×0,5 об. (50 мл)). Твердые вещества сушили в вакууме с продувкой азотом при 45°C с получением продукта **C52** (91,9 г, выход 91%).

Стадия 3. Синтез 3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]пропановой кислоты (S12)

[00105] Смесь метил-3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]пропаноата **C52** (80,0 г, 1,0 экв.) и 2-МеТНФ (480 мл, 6 об.) взбалтывали при 22°C и обрабатывали метанолом (72 мл, 0,9 об.). Раствор КОН (27,1 г, 2,0 экв.) в воде (107 мл, 1,3 об.) загружали в течение приблизительно 20 мин. Полученную смесь нагревали до внутренней температуры 35°C и перемешивали в течение 3 ч. Температуру доводили до 22°C. Прикладывали вакуум и смесь перегоняли при ≤ 45°C с получением 3,0 общих объемов. Внутреннюю температуру доводили до 12°C. В смесь затем загружали воду (64 мл, 0,8 об.)

и 2-МеТНФ (304 мл, 3,8 об.). 6 н. НСl (75 мл, 0,9 об.) медленно загружали в смесь при энергичном взбалтывании до достижения партией рН < 3. Внутреннюю температуру доводили до 22°C и двухфазную смесь перемешивали в течение не меньше 0,5 ч. Перемешивание прекращали и обеспечивали разделение фаз в течение не меньше 0,5 ч. Нижнюю водную фазу удаляли. В реактор загружали воду (160 мл, 2 об.) при 22°C и двухфазную смесь перемешивали в течение не меньше 0,5 ч. Перемешивание прекращали и обеспечивали разделение фаз в течение не меньше 0,5 ч. Нижнюю водную фазу удаляли и партию фильтровали через слой Нуфло®. Реактор и осадок на фильтре ополаскивали с помощью 2-МеТНФ (160 мл, 2 об.). Прикладывали вакуум и объединенные фильтраты перегоняли при температуре ≤ 40,0°C с получением 2-3 общих объемов. В сосуд загружали н-гептан (160 мл, 2 об.), прикладывали вакуум и фильтрат перегоняли при температуре ≤ 40,0°C с получением 2 общих объемов (эту стадию повторяли еще один раз). В смесь затем загружали дополнительное количество н-гептана (144 мл, 1,8 об.). Внутреннюю температуру доводили до 40°C и смесь перемешивали в течение не меньше 2 ч. Внутреннюю температуру доводили до 22°C в течение минимум 5 ч и смесь перемешивали не менее 16 часов. Взвесь фильтровали. Осадок на фильтре промывали н-гептаном (3×40 мл, 3×0,5 об.). Твердые вещества сушили в вакууме с продувкой азотом при 45°C с получением продукта **S12** (72,6 г, выход 95%).

Стадия 4. Синтез 3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]-N-[(3S,4R)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида (соединение I)

[00106] Смесь **S12** (50,0 г, 1,0 экв.), (3S,4R)-3-амино-4-гидрокси-пирролидин-2-она гидрохлорида **S2** (25,1 г, 1,05 экв.) и CDMT (30,3 г, 1,1 экв.) в DMF (250 мл, 5 об.) взбалтывали и охлаждали до 0°C. В реактор загружали NMM (60 мл, 3,5 экв.) в течение не меньше 1 ч, поддерживая внутреннюю температуру ≤ 5°C. Партию перемешивали при ~5°C в течение не меньше 1 ч. Партию нагревали до 22°C в течение по меньшей мере 1 ч и перемешивали при 22°C в течение 16 ч. Партию охлаждали до 0°C. Загружали воду (250 мл, 5 об.), поддерживая внутреннюю температуру < 20°C. В смесь загружали 90/10 смесь EtOAc/IPA (1000 мл, 20 об.). Затем загружали 6 н. НСl (40 мл, 0,8 об.), поддерживая внутреннюю температуру < 10°C, до достижения рН ~1-3. Внутреннюю температуру доводили до 22°C и двухфазную смесь перемешивали в течение не меньше 0,5 ч. Перемешивание прекращали и обеспечивали разделение фаз в течение не меньше 0,5 ч. Нижнюю водную фазу удаляли. Водный слой обратно экстрагировали смесью 90/10 EtOAc/IPA (2×250 мл, 2×5 об.) при 22°C. Объединенные органические фазы из этапов экстракции промывали водой (5×500 мл, 5×10 об.) при 22°C путем смешивания в течение не меньше 0,5 ч и обеспечения осаждения в течение не меньше 0,5 ч для каждой промывки. Партию фильтровали через тонкопористый фильтр. Прикладывали вакуум и органическую фазу перегоняли при ≤ 50°C с получением 9,5-10,5 общих объемов. В смесь загружали EtOAc (500 мл, 10 об.), прикладывали вакуум и органическую фазу перегоняли при < 50°C с получением 9,5-10,5 общих объемов (эту стадию повторяли еще один раз). В смесь загружали EtOAc (300 мл, 6 об.) и н-гептан (200 мл, 4 об.). Полученную взвесь нагревали

до 50°C и перемешивали в течение не меньше 17 ч. Смесь затем охлаждали до 22°C в течение 2 ч и перемешивали в течение не меньше 1 ч. Взвесь фильтровали. Осадок на фильтре промывали смесью 1:1 EtOAc/н-гептан (2×150 мл, 2×3 об.). Твердые вещества сушили в вакууме с продувкой азотом при ≤ 45°C с получением **соединения I** (52,6 г, выход 80%).

Перекристаллизация соединения I

[00107] В реактор загружали соединение 2 (37,6 г, 1,0 экв.), а затем смесь 3:1 IPA/вода (240 мл, 6,4 об.). Взвесь нагревали до внутренней температуры 75°C. Партию охлаждали до внутренней температуры 55°C и перемешивали при данной температуре в течение по меньшей мере 0,5 ч. В партию вводили в качестве затравки 0,5 вес. % ранее полученной партии соединения 2 в виде суспензии в смеси 3:1 IPA/вода (4 мл, 0,1 об.). Смесь перемешивали при 55°C в течение не меньше 1,5 ч. Воду (218 мл, 5,8 об.) добавляли в течение минимального периода 5 ч при поддержании температуры на уровне 55°C. Взвесь охлаждали до 22°C в течение не меньше 5 ч и перемешивали в течение не меньше 2 ч. Взвесь фильтровали. Осадок на фильтре промывали с помощью смеси 2:3 IPA/вода (2×114 мл, 2×3 об.). Твердые вещества сушили в вакууме с продувкой азотом при ≤ 45°C с получением **соединения I** (34,5 г, выход 92%).

Форма A соединения I

[00108] В реактор загружали 12,3 кг соединения I, а затем смесь 3:1 2-пропанол/вода. Начинали взбалтывание и смесь нагревали до 75°C для достижения полного растворения. Смесь охлаждали до 55°C в течение 1 часа и взбалтывали при данной температуре в течение 30 минут. Взбалтывание продолжали в течение 1,5 часа. Загружали воду (5,8 об.) в течение 5 ч при 55°C, после чего смесь охлаждали до 22°C в течение 6 часов. Смесь взбалтывали при 22°C в течение 2 часов, затем фильтровали в вакууме. Полученный влажный осадок промывали смесью 3:1 2-пропанол/вода (2,74 об. x 2) и сушили растягиванием в вакууме. Влажный осадок дополнительно сушили в вакууме с продуванием азотом при 45°C с выходом 11,2 кг формы A.

Порошковая рентгеновская дифракция для формы A соединения I

[00109] Порошковую дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции для формы A соединения I (**фигура 1**) получали при комнатной температуре с применением дифрактометра PANalytical Empyrean, оснащенного детектором PIXcel 1D. Пики перечислены в таблице 11 ниже.

Таблица 3. Перечень пиков из порошковой дифрактограммы порошковой рентгеновской дифракции для формы A

Угол (градусы 2-тета ±0,2)	Интенсивность %
26,3	100,0

13,2	76,6
9,5	53,9
26,7	40,9
19,8	38,7
14,4	32,5
19,2	30,5
28,6	25,0
19,5	23,5
18,8	22,3
20,7	21,2
21,4	17,7
17,7	17,6
24,0	16,7
22,9	16,4
21,7	15,7
27,7	12,7
27,1	12,4
16,1	12,0
29,1	11,0
29,5	10,4
23,3	10,3
22,4	10,1

Твердофазный ЯМР формы А соединения I

[00110] ^{13}C CPMAS формы А соединения I (**фигура 2**) получали при 275 К при следующих параметрах: частота вращения 12,5 кГц; этал. адамантан 29,5 ppm. Пики перечислены в таблице 12 ниже. Пики углерода, выделенные **жирным шрифтом**, являются уникальными для формы А в отношении следующих форм: гидрат А, гидрат С и аморфная форма.

Таблица 4. Перечень пиков из ^{13}C CPMAS формы А

Химический сдвиг [ppm]	Интенсивность [отн.]
178,7	46,1
176,7	46
162,5	6,6
160,3	9,6
157,0	11,4
154,4	16,2
148,8	7,6
132,8	30,8
131,5	39,0
127,8	100,0
125,2	28,7
119,4	23,3
117,5	35,0
115,5	30,8
112,1	55,8
102,0	47,5
97,0	16,7
73,3	67,0

59,3	48,0
46,6	49,1
38,9	68,3
24,4	66,5

Пример 3. Получение таблетки, содержащей 15 мг соединения I, покрытой оболочкой

[00111] В данном иллюстративном получении таблетки, содержащей 15 мг соединения I, могут быть использованы следующие материалы, показанные в таблице 3.

Таблица 5. Иллюстративная таблетка, содержащая 15 мг соединения I

Материал	% вес/вес Ядро таблетки	Количество в таблетке (мг)
Соединение I (форма A)	15,00	15,00
Микрокристаллическая целлюлоза, NF Avicel PH-101 (внутригранулярная)	61,00	61,00
Кроскармеллоза натрия, Ac-Di-Sol, NF (внутригранулярная)	2,40	2,40
Стеарилфумарат натрия, NF (внутригранулярный) ^a	1,60	1,60
Микрокристаллическая целлюлоза, Avicel PH-102 (внегранулярная)	17,50	17,50
Кроскармеллоза натрия, Ac-Di-Sol, NF (внегранулярная)	1,50	1,50
Стеарилфумарат натрия, NF (внегранулярный) ^a	1,00	1,00
ВСЕГО	100,00	100,00

[00112] В данном иллюстративном получении соединение I, внутригранулярную микрокристаллическую целлюлозу и кроскармеллозу натрия просеивали, объединяли в бункерном смесителе и перемешивали. Просеянный внутригранулярный стеарилфумарат натрия добавляли в бункерный смеситель и смесь перемешивали. Затем смесь подвергали сухому гранулированию и измельчению с получением измельченных гранул. Эти размолотые гранулы добавляли в бункерный смеситель, в который затем добавляли просеянную внегранулярную микрокристаллическую целлюлозу и просеянную внегранулярную кроскармеллозу натрия. Смесь перемешивали. Просеянный внегранулярный стеарилфумарат натрия добавляли в бункерный смеситель и смесь

смешивали. Полученную смесь выгружали и затем загружали в таблеточный пресс. Смесь спрессовывали в таблетки, которые затем выгружали. Нефункциональное пленочное покрытие необязательно наносили на таблетку, содержащую соединение I, с применением традиционных способов нанесения пленочного покрытия на таблетку.

Пример 4. Эффективность соединения I для лечения APOL1-опосредованного фокально-сегментарного гломерулосклероза

[00113] Критерии включения для фазы 2 открытого, несравнительного, состоящего из 2 частей исследования соединения I.

1. Возраст участников исследования составлял от 18 до 65 лет включительно.
2. Индекс массы тела (BMI) участников исследования составлял от 18,0 до 40,0 кг/м² включительно, и общая масса тела составляла > 50 кг.
3. У участников исследования FSGS диагностирован путем биопсии почки, за исключением верхушечного варианта, что подтверждается в процессе проверки соответствия требованиям.
4. Участники исследования характеризовались генотипом *APOL1 G1/G1*, *G2/G2* или *G1/G2*, определенным с помощью анализа клинического исследования, который может быть подтвержден путем секвенирования по Сенгеру.
5. Участники исследования характеризовались соотношением UPCr ≥ 3 г/г и < 10 г/г (когорта 1) или соотношением UPCr ≥ 1 г/г и < 2,7 г/г (когорта 2) при первом утреннем опорожнении по результатам 3 измерений, собранным за по меньшей мере 3 разных дня, в пределах 7-дневного периода в ходе периода скрининга (все 3 результата измерений должны соответствовать этому критерию).
6. Участники исследования характеризовались расчетной скоростью клубочковой фильтрации (eGFR) ≥ 45 мл/мин/1,73 м² (когорта 1) или eGFR ≥ 30 мл/мин/1,73 м² (когорта 2), вычисленной с помощью уравнения, разработанного Сотрудничеством в области эпидемиологии хронических заболеваний почек (CKD-EPI); участники исследования с eGFR от ≥ 30 до < 40 мл/мин/1,73 м² должны характеризоваться наличием тубулоинтерстициального фиброза $\leq 50\%$, или он описывается как отсутствующий, слабой степени или умеренный при биопсии почек (когорта 2).
7. Участникам исследования не планировали начинать, прекращать или модифицировать дозирование ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ACE), блокатора ангиотензиновых рецепторов (ARB), ингибитора неприлизина, ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2), ингибитора ренина, системных кортикостероидов, такролимуса или микофенолата за 28 дней до скрининга и в течение периода наблюдения.
8. Участники исследования, принимающие кортикостероиды в низких дозах (≤ 10 мг/сутки преднизона или преднизона эквивалента) или разрешенный иммуносупрессор (например, такролимус или микофенолат), должны придерживаться стабильной дозы в течение 28 дней перед скринингом.

[00114] Клиническое испытание включает две когорты. В когорте 1 и когорте 2

разрешено принимать стабильно низкую дозу системных кортикостероидов (≤ 10 мг/сутки преднизона или преднизонowego эквивалента), такролимуса и микофенолата, но другие иммуносупрессоры не разрешены. Цели и схемы дозирования в когорте 1 и когорте 2 идентичны.

[00115] Вначале участники исследования проходили скрининговые обследования в течение 28-дневного периода скрининга и давали информированное согласие. Скрининговые обследования включают без ограничения анализ основных показателей состояния организма, рост и вес, электрокардиографические измерения, биохимический анализ сыворотки, UPCR (соотношение белок/креатинин в моче) и т. п. Статус аллеля риска (генотип *APO11*) оценивали в любой момент времени перед началом лечения (например, в ходе периода скрининга).

[00116] Все участники исследования получали дозу 15 мг q24h в течение 2 недель и дозу 45 мг q24h в течение 11 недель после этого. После последней дозы за участниками исследования наблюдали в течение 12 недель для оценки протеинурии после лечения. Участники исследования, которые преждевременно прекращали принимать соединение I, осуществляли плановый визит для досрочного прекращения лечения, причем как можно раньше после принятия решения о прекращении лечения исследуемым лекарственным средством; эти участники исследования продолжали совершать все другие плановые визиты, предусмотренные исследованием, для проведения оценок эффективности (т. е. UPCR (соотношение белок/креатинин в моче), UACR (соотношение альбумин/креатинин в моче)) до завершения последнего визита контрольного наблюдения. После последней дозы исследуемого лекарственного средства за участниками исследования наблюдали ежемесячно в течение 12 недель или до возврата UPCR к исходному уровню, в зависимости от того, что произойдет раньше. Все субъекты совершали визит контрольного наблюдения для оценки безопасности через 28 (± 7) дней после последней дозы исследуемого лекарственного средства.

[00117] Протеинурию оценивали в нескольких временных точках на протяжении всего периода лечения и периода контрольных наблюдений. Временными точками для первичного анализа являются день 1 и неделя 13.

[00118] В исследовании принимали участие субъекты мужского и женского пола с диагнозом FSGS с подтвержденным генотипом *APO11*. Участники исследования получали дозы 15 мг соединения I q24h в течение 2 недель и дозы 45 мг соединения I q24h в течение 11 недель.

[00119] Первичной конечной точкой для оценки эффекта в отношении FSGS является процентное изменение относительно исходного уровня в UPCR на неделе 13. Используемый в данном документе термин «исходное значение» представляет собой результат самого последнего измерения (запланированного или незапланированного), полученный перед первой дозой исследуемого лекарственного средства. В случае ЭКГ исходное значение определяется как среднее значение результатов измерения до лечения (в трех повторностях) перед первой дозой соединения I. «Изменение (абсолютное изменение)

относительно исходного уровня» рассчитывается как значение после исходного уровня минус исходное значение. «Относительное изменение относительно исходного уровня» рассчитывается и выражается в процентах как $100\% \times (\text{значение после исходного уровня} - \text{исходное значение}) / \text{исходное значение}$.

Пример 5. Эффективность соединения I для лечения APOL1-опосредованного недиабетического заболевания почек

[00120] Критерии включения для фазы 2 двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования в диапазоне доз соединения I.

1. Возраст участников исследования составлял от 18 до 60 лет включительно.
2. Индекс массы тела (BMI) участников исследования составлял от 18,0 до 40,0 кг/м² включительно, и общая масса тела составляла > 50 кг.
3. Участники исследования характеризовались генотипом *APOL1 G1/G1*, *G2/G2* или *G1/G2*, определенным с помощью анализа клинического исследования.
4. Участники исследования характеризовались соотношением UPCR $\geq 0,2$ г/г и < 3 г/г при первом утреннем опорожнении по результатам 3 измерений, собранным за по меньшей мере 3 разных дня, в пределах 7-дневного периода в ходе периода скрининга (все 3 результата измерений должны соответствовать этому критерию).
5. Участники исследования характеризовались скоростью клубочковой фильтрации (GFR) ≥ 30 мл/мин/1,73 м², вычисленной с помощью уравнения, разработанного Сотрудничеством в области эпидемиологии хронических заболеваний почек (CKD-EPI).
6. Участники исследования не планировали начинать, прекращать или модифицировать дозирование ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ACE), блокатора ангиотензиновых рецепторов (ARB), ингибитора неприлизина, ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2) или ингибитора ренина в течение периода лечения.
7. Участники исследования с гипертензией в анамнезе и в настоящее время принимающие стабильную дозу (не менее 4 недель) антигипертензивных медицинских препаратов.

[00121] Вначале участники исследования проходили скрининговые обследования в течение 28-дневного периода скрининга и давали информированное согласие. Скрининговые обследования включают без ограничения анализ основных показателей состояния организма, рост и вес, электрокардиографические измерения, биохимический анализ сыворотки, UPCR (соотношение белок/креатинин в моче) и т. п. Статус аллеля риска (генотип *APOL1*) оценивали в любой момент времени перед началом лечения (например, в ходе периода скрининга).

[00122] Участники исследования будут рандомизированы для получения дозы соединения I или плацебо. После этого участники исследования будут получать низкую дозу, умеренную дозу или высокую дозу соединения I в течение 13 недель. Дозы соединения I будут определены до начала исследования с применением доступных данных из клинических и не клинических исследований. Участники исследования, которые

преждевременно прекращали принимать соединение I, осуществляли плановый визит для досрочного прекращения лечения, причем как можно раньше после принятия решения о прекращении лечения исследуемым лекарственным средством; эти участники исследования продолжали совершать все другие плановые визиты, предусмотренные исследованием, для проведения оценок эффективности (т. е. UPCR (соотношение белок/креатинин в моче), UACR (соотношение альбумин/креатинин в моче)) до завершения последнего визита контрольного наблюдения. Все субъекты совершали визит контрольного наблюдения для оценки безопасности через 28 (\pm 7) дней после последней дозы исследуемого лекарственного средства.

[00123] Протеинурию оценивали в нескольких временных точках на протяжении всего периода лечения и периода контрольных наблюдений. Временными точками для первичного анализа являются день 1 и неделя 13.

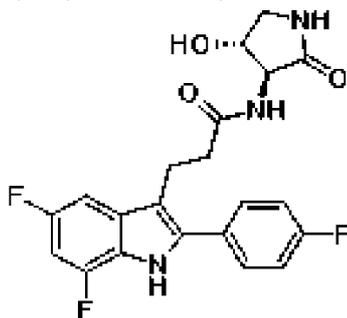
[00124] В исследовании принимали участие субъекты мужского и женского пола с подтвержденным генотипом *APOL1* и отсутствием нефропатии, индуцированной диабетом/аутоиммунным нарушением. Участники исследования получали плацебо или низкую, умеренную или высокую дозы соединения I в течение 13 недель.

[00125] Первичной конечной точкой для оценки эффекта в отношении *APOL1*-опосредованного недиабетического заболевания почек является процентное изменение относительно исходного уровня в UPCR на неделе 13. Используемый в данном документе термин «исходное значение» представляет собой среднее значение 3 значений скрининга UPCR, используемых для определения пригодности пациента к участию в исследовании. Первичный анализ будет основан на модели со смешанными эффектами для повторных измерений (MMRM) с изменением относительно исходного уровня в качестве зависимой переменной.

[00126] В вышеизложенном обсуждении раскрыты и описаны только иллюстративные варианты осуществления настоящего изобретения. Специалисту в данной области техники будет понятно из такого обсуждения и из прилагаемых графических материалов и формулы изобретения, что в них могут быть внесены различные изменения, модификации и вариации без отступления от сущности и объема настоящего изобретения, определенного в нижеследующей формуле изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения APOL1-опосредованного заболевания, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения I,



Соединение I,

его дейтерированного производного и/или фармацевтически приемлемой соли соединения I или его дейтерированного производного, при этом в суточном количестве от 2 мг до 100 мг.

2. Способ по п. 1, где APOL1-опосредованное заболевание представляет собой APOL1-опосредованное заболевание почек.

3. Способ по п. 2, где APOL1-опосредованное заболевание почек представляет собой APOL1-зависимый фокально-сегментарный гломерулосклероз (FSGS).

4. Способ по п. 2, где APOL1-опосредованное заболевание почек представляет собой недиабетическое заболевание почек (NDKD).

5. Способ по любому из пп. 1-4, где пациент характеризуется генотипом *APOL1*.

6. Способ по любому из пп. 1-4, где пациент характеризуется наличием протеинурии нефротического диапазона.

7. Способ по любому из пп. 1-4, где пациент характеризуется отсутствием протеинурии нефротического диапазона.

8. Способ по любому из пп. 1-7, где соединение I, его дейтерированное производное и/или фармацевтически приемлемую соль соединения I или его дейтерированного производного вводят в суточном количестве от 5 мг до 200 мг, от 10 мг до 150 мг, от 15 мг до 100 мг, от 20 мг до 80 мг, от 25 до 75 мг, от 30 до 60 мг или от 15 мг до 45 мг.

9. Способ по любому из пп. 1-7, где соединение I, его дейтерированное производное и/или фармацевтически приемлемую соль соединения I или его дейтерированного производного вводят в суточном количестве 2 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 55 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг или 100 мг.

10. Способ по любому из пп. 1-9, где соединение I, его дейтерированное производное и/или фармацевтически приемлемую соль соединения I или его дейтерированного производного вводят в суточном количестве 15 мг или 45 мг.

11. Способ по любому из пп. 1-10, где соединение I, его дейтерированное производное и/или фармацевтически приемлемую соль соединения I или его дейтерированного производного вводят один раз в сутки или несколько раз в сутки.

12. Способ по любому из пп. 1-10, где соединение I, его дейтерированное

производное и/или фармацевтически приемлемую соль соединения I или его дейтерированного производного вводят каждые 24 часа (q24h).

13. Способ по любому из пп. 1-12, где способ включает введение соединения I или его дейтерированного производного.

14. Способ по любому из пп. 1-12, где способ включает введение фармацевтически приемлемой соли соединения I или его дейтерированного производного.

15. Способ по любому из пп. 1-14, где соединение I, его дейтерированное производное и/или фармацевтически приемлемая соль соединения I или его дейтерированного производного входят в состав фармацевтической композиции.

16. Способ по п. 15, где фармацевтическая композиция представляет собой таблетку.

17. Способ по п. 16, где таблетка является подходящей для перорального введения.

18. Способ по п. 17, где таблетка для перорального введения содержит 15 мг соединения I.

19. Способ по любому из пп. 16-18, где таблетка содержит целлюлозу, кроскармеллозу натрия и/или стеарилфумарат натрия.

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

21. Способ по любому из пп. 1-20, где пациент находится в состоянии натощак.

22. Способ по любому из пп. 1-20, где пациент находится в состоянии после приема пищи.

23. Способ по любому из пп. 1-22, где соединение I, его дейтерированное производное и/или фармацевтически приемлемую соль соединения I или его дейтерированного производного вводят в комбинации с одним или более терапевтическими средствами, выбранными из ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ACE), блокатора ангиотензиновых рецепторов (ARB), ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2), ингибитора ренина, ингибитора неприлизина, системного кортикостероида, такролимуса, циклоспорина, микофенолата и антагониста минералокортикоидного рецептора.

24. Способ по п. 23, где системный кортикостероид представляет собой преднизон или преднизоновый эквивалент.

25. Способ по любому из пп. 1-22, где соединение I, его дейтерированное производное и/или фармацевтически приемлемую соль соединения I или его дейтерированного производного вводят в комбинации с одним или более терапевтическими средствами, выбранными из ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ACE), блокатора ангиотензиновых рецепторов (ARB), ингибитора ренина и преднизонного эквивалента.

26. Способ по любому из пп. 1-22, где соединение I, его дейтерированное производное и/или фармацевтически приемлемую соль соединения I или его дейтерированного производного вводят в комбинации с ингибитором ACE (ACEi) и ARB.

27. Способ по любому из пп. 1-22, где соединение I, его дейтерированное

производное и/или фармацевтически приемлемую соль соединения I или его дейтерированного производного вводят в комбинации с ACEi, ARB и преднизолоном.

28. Способ по любому из пп. 1-27, где пациенту совместно не вводят какой-либо иммуносупрессор, отличный от системного кортикостероида, такролимуса, циклоспорина и микофенолата.

29. Способ по любому из пп. 1-28, где соединение I представляет собой по сути чистую кристаллическую форму A.

30. Способ по любому из пп. 1-28, где соединение I представляет собой кристаллическую форму A.

31. Фармацевтическая композиция, содержащая от 5 мг до 200 мг, от 10 мг до 150 мг, от 15 мг до 100 мг, от 20 мг до 80 мг, от 25 до 75 мг, от 30 до 60 мг или от 15 мг до 45 мг соединения I, его дейтерированного производного и/или фармацевтически приемлемой соли соединения I или его дейтерированного производного.

32. Фармацевтическая композиция по п. 31, где композиция содержит 2 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 55 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг или 100 мг соединения I, его дейтерированного производного и/или фармацевтически приемлемой соли соединения I или его дейтерированного производного.

33. Фармацевтическая композиция по п. 32, где композиция содержит 15 мг соединения I.

34. Фармацевтическая композиция по п. 32, где композиция содержит 30 мг соединения I.

35. Фармацевтическая композиция по п. 32, где композиция содержит 45 мг соединения I.

36. Фармацевтическая композиция по п. 32, где композиция содержит 60 мг соединения I.

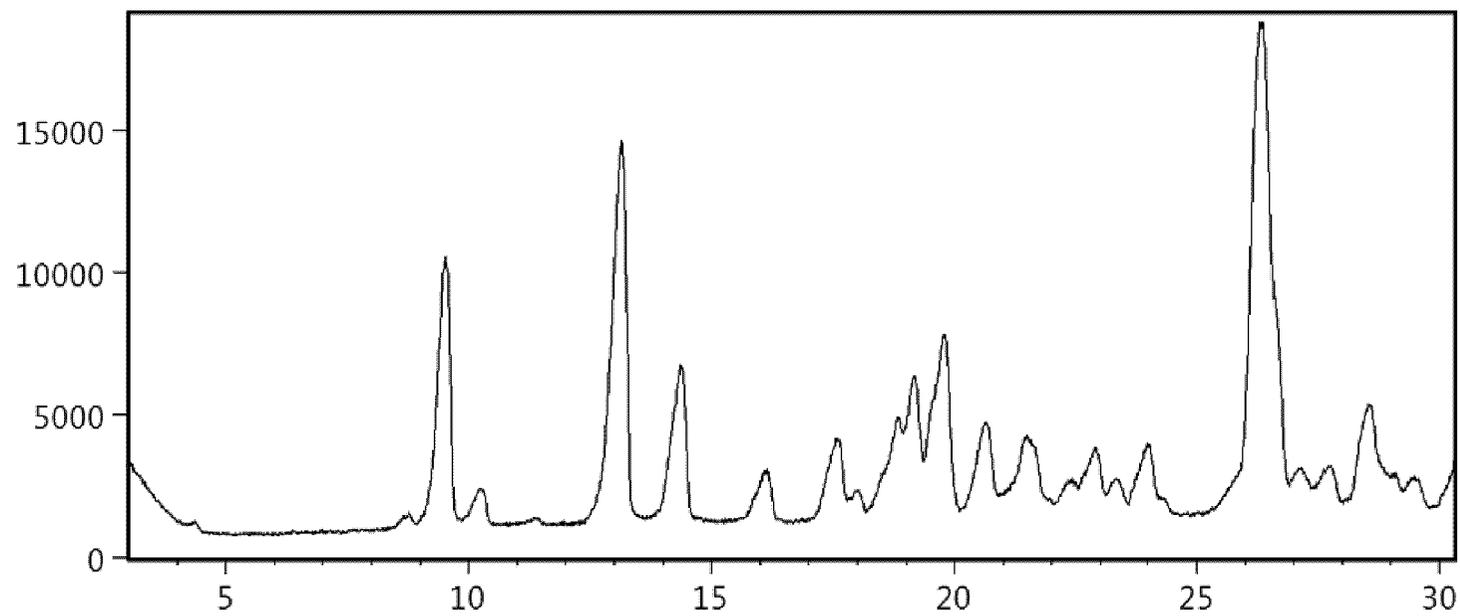
37. Фармацевтическая композиция по п. 32, где композиция содержит 75 мг соединения I.

38. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 31-37, где соединение I представляет собой по сути чистую кристаллическую форму A.

39. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 31-37, где соединение I представляет собой кристаллическую форму A.

По доверенности

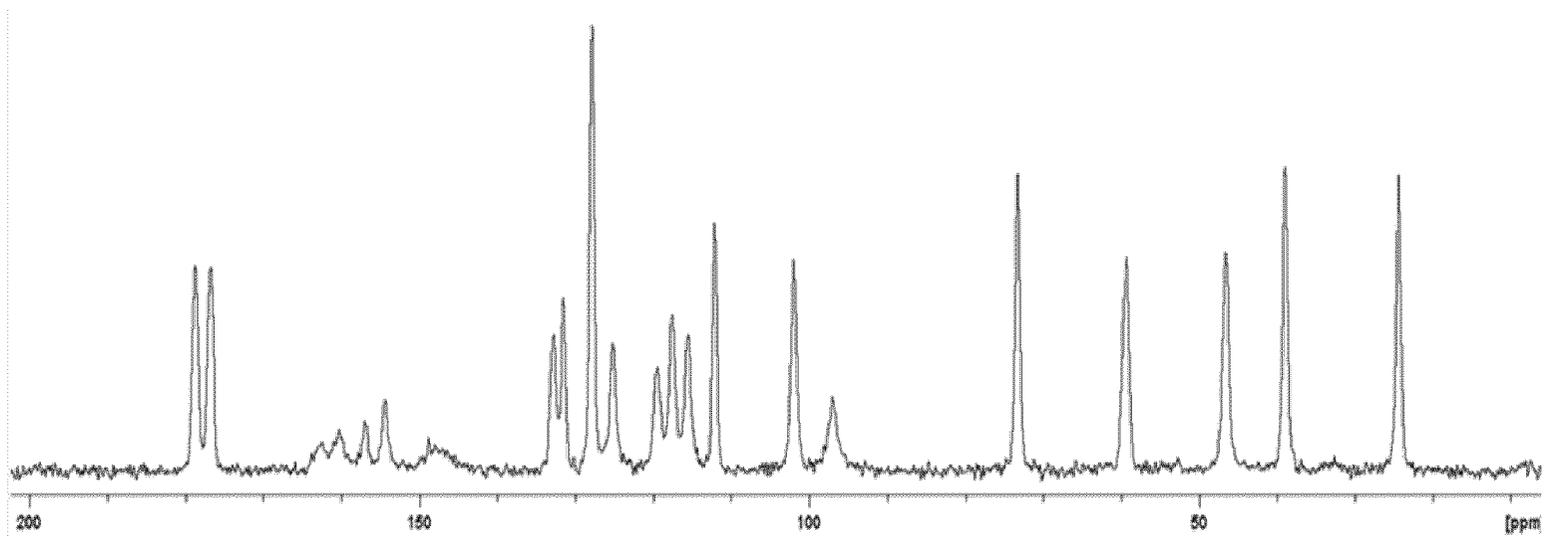
Импульсы



1/2

ФИГ. 1

575410



ФИГ. 2