

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202390016** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.02.03

(51) Int. Cl. **C07D 403/12** (2006.01)
A61K 31/4025 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.06.11

(54) ТВЕРДЫЕ ФОРМЫ ИНГИБИТОРА APO1 И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) **63/038,271**

(32) **2020.06.12**

(33) **US**

(86) **PCT/US2021/036960**

(87) **WO 2021/252863 2021.12.16**

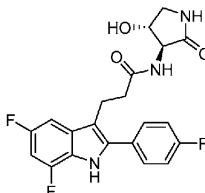
(71) Заявитель:
**ВЕРТЕКС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ
ИНКОРПОРЕЙТЕД (US)**

(72) Изобретатель:

**Ганьон Кевин Джеймс, Ли Цицун,
Медек Алес, Минчом Джек Рафаэль,
Ши И, Шрестха Муна, Уиткос Фейт
(US)**

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

(57) Изобретение предусматривает новые твердофазные формы соединения I, выбранные из сольвата формы А с этанолом, сольвата формы В с этанолом, сокристалла формы А и лимонной кислоты и формы В, композиции, содержащие их, и способы их получения и применения, включая применение в лечении опосредованного APO1 заболевания почек.



A1

202390016

202390016

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-576720EA/019

ТВЕРДЫЕ ФОРМЫ ИНГИБИТОРА APOL1 И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

[0001] Настоящая заявка претендует на преимущество приоритета предварительной заявки США № 63/038271, поданной 12 июня 2020 г., содержание которой полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

[0002] В данном изобретении предусматриваются твердые формы соединения, которое может ингибировать апополипротеин L1 (APOL1), и способы применения этих твердых форм для лечения опосредованного APOL1 заболевания почек, включая фокально-сегментарный гломерулосклероз (FSGS) и/или не связанное с диабетом заболевание почек (NDKD). В некоторых вариантах осуществления FSGS и/или NDKD связаны с общими генетическими вариантами APOL1 (G1: S342G:I384M и G2: N388del:Y389del).

[0003] FSGS представляет собой заболевание подоцита (висцеральные эпителиальные клетки клубочков), ответственное за протеинурию и прогрессирующее снижение почечной функции. NDKD представляет собой заболевание, характеризующееся гипертензией и прогрессирующим снижением почечной функции. Генетика людей поддерживает причинную роль для вариантов G1 и G2 APOL1 в индуцировании заболевания почек. Индивидуумы с двумя аллелями риска APOL1 имеют повышенный риск развития заболевания почек терминальной стадии (ESKD), включая FSGS, связанную с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) нефропатию, NDKD, артерионефросклероз, люпус-нефрит, микроальбуминурию и хроническое заболевание почек. См., P. Dummer et al., *Semin Nephrol.* 35(3): 222-236 (2015).

[0004] APOL1 представляет собой 44 кДа белок, который экспрессируется только у людей, горилл и бабуинов. APOL1 продуцируется главным образом печенью и содержит сигнальный пептид, который обеспечивает секрецию в кровоток, где он циркулирует, связываясь с поднабором липопротеинов высокой плотности. APOL1 отвечает за защиту от инвазивного паразита, *Trypanosoma brucei brucei* (T. b. brucei). Варианты G1 и G2 APOL1 присваивают дополнительную защиту против видов трипаносом, которые вызывают сонную болезнь. Хотя нормальные концентрации APOL1 в плазме являются относительно высокими и могут варьировать по меньшей мере 20-кратно у людей, APOL1 в кровотоке не связано причинно с заболеванием почек.

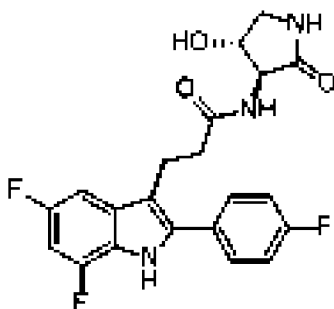
[0005] Однако APOL1 в почках, как считается, отвечает за развитие заболеваний почек, включая FSGS и NDKD. При определенных условиях синтез белка APOL1 может повышаться приблизительно 200-кратно провоспалительными цитокинами, такими как интерфероны или фактор некроза опухолей- α . Кроме того, несколько исследований показали, что белок APOL1 может образовывать pH-активируемые поры Na^+/K^+ в клеточной мембране, что приводит к чистому оттоку внутриклеточного K^+ , что в конечном итоге приводит к активации местных и системных воспалительных ответов, клеточного отека и гибели.

[0006] Риск ESKD по существу выше у людей с недавним происхождением из Африки к югу от Сахары, по сравнению с происхождением из Европы. В Соединенных Штатах ESKD ответственно за примерно столько же потерей лет жизни у женщин, как и от рака молочной железы, и за большее число потери лет жизни у мужчин, чем от колоректального рака. В настоящее время с FSGS и NDKD борются с помощью симптоматического лечения (включая контроль кровяного давления с помощью блокаторов ренин-ангиотензиновой системы), и пациентам с FSGS и тяжелой протеинурией могут предлагаться высокие дозы стероидов. Кортикостероиды вызывают ремиссию у небольшого числа пациентов и связаны со множеством и иногда тяжелыми побочными эффектами и часто плохой переносимостью. Эти пациенты и, в частности, индивидуумы с недавним происхождением из Африки к югу от Сахары с двумя аллелями риска APOL1 испытывают более быстрое прогрессирование заболевания, что приводит к ESKD.

[0007] Таким образом, существует неудовлетворенная медицинская потребность в лечении опосредованных APOL1 заболеваний почек, включая FSGS, NDKD и ESKD. Ввиду доказательств, что APOL1 играет причинную роль в индуцировании и ускорении прогрессирования заболевания почек, ингибирование APOL1 должно иметь положительное влияние на пациентов с опосредованным APOL1 заболеванием почек, в частности, у тех, которые имеют две аллели риска APOL1 (т.е. у которых есть гомозигота или составная гетерозигота для аллелей G1 или G2).

[0008] Соединение I, его способ получения и физико-химические данные раскрыты как соединение 2 в предварительной заявке на патент США №62/780667, поданной 17 декабря 2018 г., полное содержание которой включено в данный документ посредством ссылки. Дополнительная информация, такая как твердофазные формы (например, форма A), раскрыта как соединение 2 в заявке на патент США № 16/717099 и международной заявке PCT № PCT/US2019/066746, обе из которых были поданы 17 декабря 2019 г., полное содержание которой включено в данный документ посредством ссылки.

[0009] В одном аспекте настоящего изобретения предусмотрена новая твердофазная форма, сольват формы A соединения I с этанолом, которую можно использовать в лечении заболеваний, опосредованных APOL1, таких как FSGS и NDKD, и способы ее получения.



(I).

[0010] В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрена новая

твёрдофазная форма, сольват формы В соединения I с этанолом, которую можно использовать в лечении заболеваний, опосредованных APOL1, таких как FSGS и NDKD, и способы ее получения.

[0011] В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрена новая твёрдофазная форма, сокристалл формы А и лимонной кислоты, соединения I, которую можно использовать для лечения заболеваний, опосредованных APOL1, таких как FSGS и NDKD, и способы ее получения.

[0012] В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрена новая твёрдофазная форма, форма В, соединения I, которую можно использовать для лечения заболеваний, опосредованных APOL1, таких как FSGS и NDKD, и способы ее получения.

[0013] В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрены новые способы получения формы А соединения I.

[0014] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения формы А соединения I, включающий:

- многократную перегонку соединения I в 2-метилтетрагидрофуране;
- нагревание до 62,5°C в растворителе, содержащем метанол в течение приблизительно 35 минут;
- охлаждение до 25°C и
- выделение формы А соединения I.

[0015] В некоторых вариантах осуществления растворитель, содержащий метанол, представляет собой метанол. В некоторых вариантах осуществления растворитель, содержащий метанол, дополнительно содержит этанол. В некоторых вариантах осуществления растворитель, содержащий метанол, дополнительно содержит пропанол. В некоторых вариантах осуществления растворитель, содержащий метанол, дополнительно содержит 1-пропанол.

[0016] В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает формы А соединения I со сниженной агломерацией, улучшенным растворением и улучшенной обрабатываемостью (например, улучшенными свойствами фильтрации и сушки).

[0017] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения формы А соединения I, включающий:

- смешивание соединения I в 2-метилтетрагидрофуране и растворителе, содержащем метанол;
- нагревание до 62,5°C в течение приблизительно 20 минут;
- загрузку гептана в течение приблизительно 1 часа;
- добавление затравочных кристаллов формы А соединения I;
- выдерживание при 62,5°C в течение приблизительно 1 часа;
- загрузку гептана в течение приблизительно 5,5 часов;
- охлаждение до 25°C и
- выделение формы А соединения I.

[0018] В некоторых вариантах осуществления растворитель, содержащий метанол,

представляет собой метанол. В некоторых вариантах осуществления растворитель, содержащий метанол, дополнительно содержит этанол. В некоторых вариантах осуществления растворитель, содержащий метанол, дополнительно содержит пропанол. В некоторых вариантах осуществления растворитель, содержащий метанол, дополнительно содержит 1-пропанол.

[0019] В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает формы А соединения I со сниженной агломерацией, улучшенным растворением и улучшенной обрабатываемостью (например, улучшенными свойствами фильтрации и сушки).

[0020] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения формы А соединения I, включающий:

смешивание соединения I в 2-метилтетрагидрофуране и растворителе, содержащем этанол;

нагревание до 62,5°C в течение приблизительно 20 минут;

загрузку гептана в течение приблизительно 5 минут;

добавление затравочных кристаллов формы А соединения I;

выдерживание при 62,5°C в течение приблизительно 1 часа;

загрузку гептана в течение приблизительно 12 часов;

охлаждение до 25°C и

выделение формы А соединения I.

[0021] В некоторых вариантах осуществления растворитель, содержащий этанол, представляет собой этанол.

[0022] В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает формы А соединения I со сниженной агломерацией, улучшенным растворением и улучшенной обрабатываемостью (например, улучшенными свойствами фильтрации и сушки).

[0023] В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрены способы лечения FSGS и/или NDKD, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, твердой формы соединения I, выбранного из сольвата формы А соединения I с этанолом, сольвата формы В соединения I с этанолом, сокристалла формы А и лимонной кислоты и формы В соединения I или фармацевтической композиции, содержащей их. В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения I выбрана из сольвата формы А соединения I с этанолом, сольвата формы В соединения I с этанолом и сокристалла формы А и лимонной кислоты и формы В соединения I.

[0024] В некоторых вариантах осуществления способы лечения включают введение по меньшей мере одного дополнительного активного средства субъекту, нуждающемуся в этом, или в одной и той же фармацевтической композиции в виде твердой формы соединения I, выбранной из сольвата формы А соединения I с этанолом, сольвата формы В соединения I с этанолом, сокристалла формы А и лимонной кислоты и формы В соединения I, или в виде отдельных композиций. В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения I выбрана из сольвата формы А соединения I с этанолом, сольвата формы В соединения I с этанолом и сокристалла формы А и лимонной кислоты и

формы В соединения I.

[0025] В некоторых вариантах осуществления твердую форму соединения I и по меньшей мере одно дополнительное активное средство совместно вводят в одной и той же фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления твердую форму соединения I и по меньшей мере одно дополнительное активное средство совместно вводят в отдельных фармацевтических композициях. В некоторых вариантах осуществления твердую форму соединения I и по меньшей мере одно дополнительное активное средство совместно вводят одновременно. В некоторых вариантах осуществления твердую форму соединения I и по меньшей мере одно дополнительное активное средство совместно вводят последовательно.

[0026] Также представлены способы ингибирования APOL1, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, твердой формы соединения I, выбранного из сольвата формы А соединения I с этанолом, сольвата формы В соединения I с этанолом, сокристалла формы А и лимонной кислоты и формы В соединения I или фармацевтической композиции, содержащей их. В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения I выбрана из сольвата формы А соединения I с этанолом, сольвата формы В соединения I с этанолом и сокристалла формы А и лимонной кислоты и формы В соединения I.

[0027] В настоящем документе также раскрыта твердая форма соединения I, выбранная из сольвата формы А соединения I с этанолом, сольвата формы В соединения I с этанолом, сокристалла формы А и лимонной кислоты и формы В соединения I и формы В соединения I, для применения в терапии. В некоторых вариантах осуществления твердую форму соединения I объединяют с по меньшей мере одним дополнительным активным средством для одновременного, отдельного или последовательного применения в терапии. В некоторых вариантах осуществления, когда применение является одновременным, твердая форма соединения I и по меньшей мере одно дополнительное активное средство находятся в отдельных фармацевтических композициях. В некоторых вариантах осуществления, когда применение является одновременным, твердая форма соединения I и по меньшей мере одно дополнительное активное средство находятся вместе в одной фармацевтической композиции.

[0028] В настоящем документе также раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая твердую форму соединения I, выбранного из сольвата формы А соединения I с этанолом, сольвата формы В соединения I с этанолом, сокристалла формы А и лимонной кислоты и формы В соединения I и формы В соединения I, для применения в терапии.

[0029] Следует понимать, что ссылки в настоящем документе на способы лечения и/или ингибирования (например, способы лечения FSGS и/или NDKD, способы ингибирования APOL1), используя одно или более соединений (например, одну или более твердых форм соединения I, например, сольвата формы А соединения I с этанолом, сольвата формы В соединения I с этанолом, формы А сокристалла лимонной кислоты и соединения I или формы В соединения I) следует также интерпретировать как ссылки на: -

одно или более соединений (например, одну или более твердых форм соединения I, например, сольват формы A соединения I с этанолом, сольват формы B соединения I с этанолом, форму A сокристалла лимонной кислоты и соединения I или форму B соединения I), для применения в способах лечения и/или ингибирования; и/или - применение одного или более соединений (например, одной или более твердых форм соединения I, например, сольват формы A соединения I с этанолом, сольват формы B соединения I с этанолом, форму A сокристалла лимонной кислоты и соединения I или форму B соединения I) в изготовлении лекарственного препарата для лечения и/или ингибирования.

Краткое описание графических материалов

[0030] **На фиг. 1** показана XRPD-дифрактограмма сольвата формы A соединения I с этанолом.

[0031] **На фиг. 2** показан твердофазный спектр ^{13}C -ЯМР сольвата формы A соединения I с этанолом.

[0032] **На фиг. 3** показан твердофазный спектр ^{19}F -ЯМР сольвата формы A соединения I с этанолом.

[0033] **На фиг. 4** показана XRPD-дифрактограмма сольвата формы B соединения I с этанолом.

[0034] **На фиг. 5** показана TGA-термограмма сольвата формы B соединения I с этанолом.

[0035] **На фиг. 6** показана кривая DSC сольвата формы B соединения I с этанолом.

[0036] **На фиг. 7** показана XRPD-дифрактограмма сокристалла формы A соединения I и лимонной кислоты.

[0037] **На фиг. 8** показана TGA-термограмма сокристалла формы A соединения I и лимонной кислоты.

[0038] **На фиг. 9** показана кривая DSC сокристалла формы A соединения I и лимонной кислоты.

[0039] **На фиг. 10** показана XRPD-дифрактограмма формы B соединения I.

[0040] **На фиг. 11** показана кривая DSC формы B соединения I.

[0041] **На фиг. 12** показан твердофазный спектр ^{13}C -ЯМР смеси формы A соединения I и формы B соединения I.

[0042] **На фиг. 13** показан твердофазный спектр ^{13}C -ЯМР формы B соединения I.

[0043] **На фиг. 14** показан твердофазный спектр ^{19}F -ЯМР смеси формы A соединения I и формы B соединения I.

[0044] **На фиг. 15** показан твердофазный спектр ^{19}F -ЯМР формы B соединения I.

1. Определения

[0045] Термин «APOL1», используемый в данном документе, означает белок аполипопротеин L1, и термин «*APOL1*» означает ген аполипопротеина L1.

[0046] Термин «опосредованное APOL1 заболевание почек» относится к заболеванию или состоянию, которое ухудшает функцию почек и может быть объяснено

за счет APOL1. В некоторых вариантах осуществления опосредованное APOL1 заболевание почек связано с пациентами, имеющими две аллели риска APOL1, например, пациентами, которые являются гомозиготными или составными гетерозиготными для аллелей G1 или G2. В некоторых вариантах осуществления опосредованное APOL1 заболевание почек выбрано из ESKD, NDKD, FSGS, связанной с ВИЧ нефропатии, артерионефросклероза, люпус-нефрита, микроальбуминурии и хронического заболевания почек.

[0047] 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. В некоторых вариантах осуществления FSGS связано с двумя аллелями риска APOL1.

[0048] Термин «NDKD», используемый в данном документе, означает не связанное с диабетом заболевание почек, которое характеризуется тяжелой гипертензией и прогрессирующим снижением функции почек. В некоторых вариантах осуществления NDKD связано с двумя аллелями риска APOL1.

[0049] Термины «ESKD» и «ESRD» используются взаимозаменяемо в настоящем документе для ссылки на заболевание почек терминальной стадии или почечное заболевание терминальной стадии. ESKD/ESRD представляет собой терминальную стадию заболевания почек, т.е. почечную недостаточность, и означает, что почки прекратили работу в достаточной степени, чтобы обеспечить выживание пациента без диализа или трансплантации почек. В некоторых вариантах осуществления ESKD/ESRD связано с двумя аллелями риска APOL1.

[0050] 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.

[0051] Неограничивающие примеры подходящих растворителей, которые можно применять в настоящем изобретении, включают воду, метанол (MeOH), этанол (EtOH), дихлорметан или «метиленхлорид» (CH_2Cl_2), толуол, ацетонитрил (MeCN), диметилформамид (DMF), диметилсульфоксид (DMSO), метилацетат (MeOAc), этилацетат (EtOAc), гептаны, изопропилацетат (IPAc), *трет*-бутилацетат (t-BuOAc), изопропиловый спирт (IPA), тетрагидрофуран (THF), 2-метилтетрагидрофуран (2-Me-THF), метилэтилкетон (МЕК), *трет*-бутанол, диэтиловый эфир (Et_2O), метил-*трет*-бутиловый эфир (MTBE), 1,4-диоксан и N-метилпирролидон (NMP).

[0052] Неограничивающие примеры подходящих оснований, которые можно применять в настоящем изобретении, включают 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU), трет-бутоксид калия (KOtBu), карбонат калия (K_2CO_3), N-метилморфолин (NMM), триэтиламин (Et_3N ; TEA), диизопропилэтиламин (i-Pr₂EtN; DIPEA), пиридин, гидроксид калия (KOH), гидроксид натрия (NaOH), гидроксид лития (LiOH) и метоксид натрия (NaOMe; NaOCH₃).

[0053] Термины «приблизительно» и «примерно» при использовании в отношении доз, количеств или процентов по весу ингредиентов композиции или лекарственной формы, включают значение указанных дозы, количества или процентов по весу или диапазон дозы, количества или процентов по весу, который понимается специалистом средней квалификации в данной области техники для обеспечения фармакологического эффекта, эквивалентного таковому, полученному при указанных дозе, количестве или процентах по весу. В некоторых вариантах осуществления термин «приблизительно» относится к значению $\pm 10\%$, $\pm 8\%$, $\pm 6\%$, $\pm 5\%$, $\pm 4\%$, $\pm 2\%$ или $\pm 1\%$ указанного значения.

[0054] Термины «пациент» и «субъект» используются в данном документе взаимозаменяемо и относятся к животному, включая человека. В некоторых вариантах осуществления субъектом является человек.

[0055] Термины «эффективная доза» и «эффективное количество» используют взаимозаменяемо в данном документе, и они означают такое количество соединения, которое обеспечивает необходимый эффект, для которого его вводят (например, улучшения симптомов FSGS и/или NDKD, снижение тяжести FSGS и/или NDKD или симптома FSGS и/или NDKD, и/или снижение прогрессирования FSGS и/или NDKD или симптома FSGS и/или NDKD). Точное количество 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).

[0056] При использовании в настоящем документе термин «лечение» и его синонимы относятся к замедлению или остановке прогрессирования заболевания. «Лечение» и его однокоренные производные, используемые в данном документе,

включают без ограничения следующее: исключение или снижение тяжести любого симптома заболевания почек, полную или частичную ремиссию, более низкий риск почечной недостаточности (например, ESRD) и связанные с заболеванием осложнения (например, отек, восприимчивость к инфекциям или тромбоэмболические события). Облегчения или уменьшение тяжести любого из симптомов опосредованного APOL1 заболевания почек могут быть легко оценены в соответствии со способами и методиками, известными в уровне техники или разработанными позднее. В некоторых вариантах осуществления термины «лечить», «лечение» и «обработка» относятся к снижению тяжести одного или более симптомов FSGS и/или NDKD.

[0057] Твердые формы соединения I, раскрытые в данном документе, можно вводить один раз в день, дважды в день или три раза в день, например, для лечения FSGS. В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения I, выбранная из сольвата формы A соединения I с этанолом, сольвата формы B соединения I с этанолом, формы A сокристалла лимонной кислоты и соединения I и формы B соединения I (такой как, например, твердая форма соединения I, выбранная из сольвата формы A соединения I с этанолом, сольвата формы B соединения I с этанолом и формы A сокристалла лимонной кислоты и соединения I), вводится раз в день. В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения I, выбранная из сольвата формы A соединения I с этанолом, сольвата формы B соединения I с этанолом, формы A сокристалла лимонной кислоты и соединения I и формы B соединения I (такая как, например, твердая форма соединения I, выбранная из сольвата формы A соединения I с этанолом, сольвата формы B соединения I с этанолом и формы A сокристалла лимонной кислоты и соединения I), вводится дважды в день. В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения I, выбранная из сольвата формы A соединения I с этанолом, сольвата формы B соединения I с этанолом, формы A сокристалла лимонной кислоты и соединения I и формы B соединения I (такая как, например, твердая форма соединения I, выбранная из сольвата формы A соединения I с этанолом, сольвата формы B соединения I с этанолом и формы A сокристалла лимонной кислоты и соединения I), вводится три раза в день.

[0058] В некоторых вариантах осуществления от 2 мг до 1500 мг твердой формы соединения I, выбранной из сольвата формы A соединения I с этанолом, сольвата формы B соединения I с этанолом, формы A сокристалла лимонной кислоты и соединения I и формы B соединения I (такая как, например, твердая форма соединения I, выбранная из сольвата формы A соединения I с этанолом, сольвата формы B соединения I с этанолом и формы A сокристалла лимонной кислоты и соединения I), вводится один раз в день, дважды в день или три раза в день.

[0059] При использовании в настоящем документе термин «условия окружающей среды» означает комнатную температуру, открытый воздух и неконтролируемые условия влажности.

[0060] 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), дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), инфракрасное излучение (IR) и/или термогравиметрический анализ (TGA). Следовательно, при использовании в настоящем документе термин «кристаллическая форма В соединения I» относится к уникальной кристаллической форме, которая может быть идентифицирована и отличаться от других кристаллических форм соединения I путем одной или более методик определения характеристик, включая, например, рентгеновскую порошковую дифрактометрию (XRPD), рентгеноструктурный анализ, SSNMR, дифференциальную сканирующую калориметрию (DSC), инфракрасное излучение (IR) и/или термогравиметрический анализ (TGA). В некоторых вариантах осуществления новая кристаллическая форма В соединения I характеризуются рентгеновской порошковой дифрактограммой с одним или более сигналами при одном или более указанных значениях угла два-тета ($^{\circ}2\theta$).

[0061] 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 .

[0062] 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.

[0063] Используемые в данном документе термины «рентгеновская порошковая дифрактограмма», «порошковая рентгеновская дифрактограмма» и «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 ...».

[0064] «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.

[0065] 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 ($^{\circ}2\theta$).

[0066] 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).

[0067] При использовании в настоящем документе 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).

[0068] Термины «рентгеновская порошковая дифрактограмма с сигналом при ... значениях угла два-тета» и «рентгеновская порошковая дифрактограмма, содержащая сигнал при ... значениях два-тета» используются взаимозаменяемо в настоящем документе и относятся к XRPD-дифрактограмме, которая содержит положения отражения рентгеновского излучения, которые являются измеренными и наблюдаемыми в экспериментах с использованием порошковой рентгеновской дифракции ($^{\circ}2\theta$).

[0069] 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 положения сигналов на XRPD-дифрактограммах (в градусах

угла два-тета ($^{\circ}2\theta$), упоминаемых в данном документе) в общем означают, что заявленное значение составляет $\pm 0,2$ градуса 2θ от заявленного значения является принятой в данной области техники вариацией.

[0070] 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, специалист средней квалификации в данной области техники поймет, что положения сигналов в спектре SSNMR (в ppm), упоминаемые в данном документе, в целом означают, что заявленное значение составляет $\pm 0,2$ ppm от заявленного значения является принятой в данной области техники вариацией.

[0071] При использовании в настоящем документе кривая DSC является «по существу аналогичной таковой на [конкретной] фигуре», когда по меньшей мере 90%, например, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99%, признаков на двух кривых пересекаются. Под определением «значительное сходство» специалист средней квалификации в данной области техники поймет, что может иметь место вариация интенсивностей и/или положений пиков (например, эндотермы или экзотермы) на кривых DSC даже для той же твердой формы.

[0072] Используемая в данном документе термограмма TGA является «по существу аналогичной таковой на [конкретной] фигуре», когда по меньшей мере 90%, например, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% признаков на двух термограммах пересекаются. Под определением «значительное сходство» специалист средней квалификации в данной области техники поймет, что может иметь место вариация интенсивностей и/или положений пиков (например, пиков разложения) на термограммах TGA даже для той же твердой формы.

[0073] 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, например, 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.

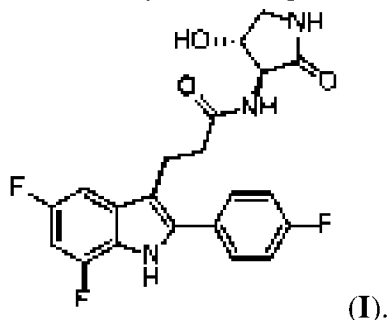
[0074] Используемый в данном документе термин «DSC» означает способ анализа с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии.

[0075] Используемый в данном документе термин «TGA» означает способ анализа

с помощью термического гравиметрического (или термогравиметрического) анализа.

[0076] Соединение I раскрыто как соединение 2 в патентной заявке США № 16/717099, поданной 17 декабря 2019 г., и международной патентной заявке РСТ № РСТ/US2019/066746, поданной 17 декабря 2019 г., полное содержание каждой из которых включено в данный документ посредством ссылки.

[0077] Соединение I показано следующим образом:



[0078] Формы соединения I, такие как форма A, гидрат формы A, гидрат формы B, гидрат формы C, гидрат формы D, гидрат формы E, гидрат формы F, сольват МТВЕ формы A, сольват DMF формы A и аморфная форма соединения I, раскрыты в заявке на патент США № 16/717099 и международной патентной заявке РСТ № РСТ/US2019/066746, обе из которых поданы 17 декабря 2019 г. и обе из которых включены в данный документ посредством ссылки.

Сольват формы A соединения I с этанолом

[0079] В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен сольват формы A соединения I с этанолом. В некоторых вариантах осуществления сольват формы A соединения I с этанолом является по существу чистым.

[0080] В некоторых вариантах осуществления сольват формы A соединения I с этанолом характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при $14,4 \pm 0,2$ и/или $21,5 \pm 0,2$ градусов угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления сольват формы A соединения I с этанолом характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналом при $14,4 \pm 0,2$ и/или $21,5 \pm 0,2$ градусов угла два-тета и (b) сигналом при $23,5 \pm 0,2$ и/или $24,8 \pm 0,2$ градусов угла два-тета.

[0081] В некоторых вариантах осуществления сольват формы A соединения I с этанолом характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при одном или более значениях в градусах угла два-тета, выбранных из $14,4 \pm 0,2$, $21,5 \pm 0,2$, $23,5 \pm 0,2$ и $24,8 \pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления сольват формы A соединения I с этанолом характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при следующих значениях в градусах угла два-тета: $14,4 \pm 0,2$, $21,5 \pm 0,2$, $23,5 \pm 0,2$ и $24,8 \pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления сольват формы A соединения I с этанолом характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналом при следующих значениях в градусах угла два-тета: $14,4 \pm 0,2$, $21,5 \pm 0,2$, $23,5 \pm 0,2$ и $24,8 \pm 0,2$ и (b) сигналом при одном или более значениях в градусах угла два-тета при $14,7 \pm 0,2$, $14,8 \pm 0,2$, $18,1 \pm 0,2$ и $24,4 \pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления сольват

формы А соединения I с этанолом характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при следующих значениях в градусах угла два-тета: $14,4 \pm 0,2$, $14,7 \pm 0,2$, $14,8 \pm 0,2$, $18,1 \pm 0,2$, $21,5 \pm 0,2$, $23,5 \pm 0,2$, $24,4 \pm 0,2$ и $24,8 \pm 0,2$.

[0082] В некоторых вариантах осуществления сольват формы А с этанолом характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой на **фиг. 1**.

[0083] В некоторых вариантах осуществления сольват формы А соединения I с этанолом характеризуется спектром ^{13}C -ЯМР с одним или более сигналами, выбранными из $18,0 \pm 0,2$ ppm, $57,5 \pm 0,2$ ppm, $58,0 \pm 0,2$ ppm, $116,7 \pm 0,2$ ppm и $128,0 \pm 0,2$ ppm. В некоторых вариантах осуществления сольват формы А соединения I с этанолом характеризуется спектром ^{13}C -ЯМР с сигналами при $18,0 \pm 0,2$ ppm, $57,5 \pm 0,2$ ppm, $58,0 \pm 0,2$ ppm, $116,7 \pm 0,2$ ppm и $128,0 \pm 0,2$ ppm. В некоторых вариантах осуществления сольват формы А соединения I с этанолом характеризуется спектром ^{13}C -ЯМР с (а) сигналами при $18,0 \pm 0,2$ ppm, $57,5 \pm 0,2$ ppm, $58,0 \pm 0,2$ ppm, $116,7 \pm 0,2$ ppm и $128,0 \pm 0,2$ ppm и (b) один или более сигналов, выбранных из $18,9 \pm 0,2$ ppm, $112,4 \pm 0,2$ ppm, $120,6 \pm 0,2$ ppm, $126,4 \pm 0,2$ ppm и $131,2 \pm 0,2$ ppm. В некоторых вариантах осуществления сольват формы А соединения I с этанолом характеризуется спектром ^{13}C -ЯМР с сигналами при $18,0 \pm 0,2$ ppm, $18,9 \pm 0,2$ ppm, $57,5 \pm 0,2$ ppm, $58,0 \pm 0,2$ ppm, $112,4 \pm 0,2$ ppm, $116,7 \pm 0,2$ ppm, $120,6 \pm 0,2$ ppm, $126,4 \pm 0,2$ ppm, $128,0 \pm 0,2$ и $131,2 \pm 0,2$ ppm.

[0084] В некоторых вариантах осуществления сольват формы А с этанолом характеризуется спектром ^{13}C -ЯМР, по сути подобным таковому на **фиг. 2**.

[0085] В некоторых вариантах осуществления сольват формы А соединения I с этанолом характеризуется спектром ^{19}F -ЯМР с сигналом при одном или более значениях в ppm, выбранных из $-136,0 \pm 0,2$ ppm, $-131,2 \pm 0,2$ ppm, $-126,0 \pm 0,2$ ppm, $-122,9 \pm 0,2$ ppm, $-113,0 \pm 0,2$ ppm и $-111,5 \pm 0,2$ ppm. В некоторых вариантах осуществления сольват формы А соединения I с этанолом характеризуется спектром ^{19}F -ЯМР с сигналами при $-136,0 \pm 0,2$ ppm, $-131,2 \pm 0,2$ ppm, $-126,0 \pm 0,2$ ppm, $-122,9 \pm 0,2$ ppm, $-113,0 \pm 0,2$ ppm и $-111,5 \pm 0,2$ ppm.

[0086] В некоторых вариантах осуществления сольват формы А с этанолом характеризуется спектром ^{19}F -ЯМР, по сути подобным таковому на **фиг. 3**.

Сольват формы В соединения I с этанолом

[0087] В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен сольват формы В соединения I с этанолом. В некоторых вариантах осуществления сольват формы В соединения I с этанолом является по существу чистым.

[0088] В некоторых вариантах осуществления сольват формы В соединения I с этанолом характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при $11,4 \pm 0,2$ и/или $15,3 \pm 0,2$ градусов угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления сольват формы В соединения I с этанолом характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналом при $11,4 \pm 0,2$ и/или $15,3 \pm 0,2$ градусов угла два-тета и (b) сигналом при $19,5 \pm 0,2$ градусов угла два-тета.

[0089] В некоторых вариантах осуществления сольват формы В соединения I с этанолом характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при одном или более значений градусов угла два-тета, выбранных из $11,4 \pm 0,2$, $15,3 \pm 0,2$ и $19,5 \pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления сольват формы В соединения I с этанолом характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при следующих значениях в градусах угла два-тета: $11,4 \pm 0,2$, $15,3 \pm 0,2$ и $19,5 \pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления сольват формы В соединения I с этанолом характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналом при следующих значениях в градусах угла два-тета: $11,4 \pm 0,2$, $15,3 \pm 0,2$ и $19,5 \pm 0,2$ и (b) сигналом при одном или более значениях в градусах угла два-тета, выбранных из $7,6 \pm 0,2$, $15,1 \pm 0,2$, $15,6 \pm 0,2$ и $24,0 \pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления сольват формы В соединения I с этанолом характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при следующих значениях в градусах угла два-тета: $7,6 \pm 0,2$, $11,4 \pm 0,2$, $15,1 \pm 0,2$, $15,3 \pm 0,2$, $15,6 \pm 0,2$, $19,5 \pm 0,2$ и $24,0 \pm 0,2$.

[0090] В некоторых вариантах осуществления сольват формы В с этанолом характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по существу аналогичной таковой на **фиг. 4**.

[0091] В некоторых вариантах осуществления сольват формы В с этанолом характеризуется термограммой TGA, показывающей множественной потерей веса от температуры окружающей среды до 135°C приблизительно 3%.

[0092] В некоторых вариантах осуществления сольват формы В с этанолом характеризуется термограммой TGA, по существу аналогичной таковой на **фиг. 5**.

[0093] В некоторых вариантах осуществления сольват формы В с этанолом характеризуется кривой DSC с множеством эндотермических и экзотермических пиков при приблизительно 78°C , приблизительно 128°C , приблизительно 148°C и приблизительно 197°C .

[0094] В некоторых вариантах осуществления сольват формы В с этанолом характеризуется кривой DSC, по сути подобной таковой на **фиг. 6**.

Сокристалл формы А соединения I и лимонной кислоты

[0095] В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен сокристалл формы А соединения I и лимонной кислоты. В некоторых вариантах осуществления сокристалл формы А соединения I и лимонной кислоты является по существу чистым.

[0096] В некоторых вариантах осуществления сокристалл формы А соединения I и лимонной кислоты характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при одном или более значениях в градусах угла два-тета, выбранных из $4,7 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$, $21,9 \pm 0,2$ и $23,5 \pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления сокристалл формы А соединения I и лимонной кислоты характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при следующих значениях в градусах угла два-тета: $4,7 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$, $21,9 \pm 0,2$ и $23,5 \pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления сокристалл

формы А соединения I и лимонной кислоты характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналом при следующих значениях в градусах угла два-тета: $4,7 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$, $21,9 \pm 0,2$ и $23,5 \pm 0,2$ и (b) сигналом при одном или более значениях в градусах угла два-тета, выбранных из $17,7 \pm 0,2$, $18,1 \pm 0,2$, $21,5 \pm 0,2$, $22,5 \pm 0,2$ и $27,0 \pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления сокристалл формы А соединения I и лимонной кислоты характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при следующих значениях в градусах угла два-тета: $4,7 \pm 0,2$, $17,7 \pm 0,2$, $18,1 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$, $21,5 \pm 0,2$, $21,9 \pm 0,2$, $22,5 \pm 0,2$, $23,5 \pm 0,2$ и $27,0 \pm 0,2$.

[0097] В некоторых вариантах осуществления сокристалл формы А и лимонной кислоты характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой на **фиг. 7**.

[0098] В некоторых вариантах осуществления сокристалл формы А и лимонной кислоты характеризуется термограммой TGA, показывающей постепенную потерю веса от температуры окружающей среды до термического разложения.

[0099] В некоторых вариантах осуществления сокристалл формы А и лимонной кислоты характеризуется термограммой TGA, по сути подобной таковой на **фиг. 8**.

[00100] В некоторых вариантах осуществления сокристалл формы А и лимонной кислоты характеризуется кривой DSC с эндотермическим пиком при приблизительно 185°C .

[00101] В некоторых вариантах осуществления сокристалл формы А и лимонной кислоты характеризуется кривой DSC, по сути подобной таковой на **фиг. 9**.

2. Форма В соединения I

[00102] В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрена форма В соединения I. В некоторых вариантах осуществления форма В соединения I является по существу чистой.

[00103] В некоторых вариантах осуществления форма В соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при $11,8 \pm 0,2$, $12,2 \pm 0,2$ и/или $13,5 \pm 0,2$ градусов угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления форма В соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при $11,8 \pm 0,2$, $12,2 \pm 0,2$ и $13,5 \pm 0,2$ градусов угла два-тета.

[00104] В некоторых вариантах осуществления форма В соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при $11,8 \pm 0,2$, $12,2 \pm 0,2$, $13,5 \pm 0,2$, $19,9 \pm 0,2$ и/или $23,1 \pm 0,2$ градусов угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления форма В соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналом при $11,8 \pm 0,2$, $12,2 \pm 0,2$ и/или $13,5 \pm 0,2$ градусов угла два-тета и (b) сигналом при $11,3 \pm 0,2$, $19,9 \pm 0,2$ и/или $23,1 \pm 0,2$ градусов угла два-тета. В некоторых вариантах осуществления форма В соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналом при следующих значениях в градусах угла два-тета: $11,8 \pm 0,2$, $12,2 \pm 0,2$ и $13,5 \pm 0,2$ и (b) сигнал при одном или более значениях в градусах угла два-тета, выбранных из $11,3 \pm 0,2$,

$19,9 \pm 0,2$ и/или $23,1 \pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления форма В соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналом при следующих значениях в градусах угла два-тета: $11,8 \pm 0,2$, $12,2 \pm 0,2$ и $13,5 \pm 0,2$ и (b) сигналом при двух или более значениях в градусах угла два-тета, выбранных из $11,3 \pm 0,2$, $19,9 \pm 0,2$ и/или $23,1 \pm 0,2$.

[00105] В некоторых вариантах осуществления форма В соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналом при $11,8 \pm 0,2$, $12,2 \pm 0,2$, $13,5 \pm 0,2$, $19,9 \pm 0,2$ и/или $23,1 \pm 0,2$ градусов угла два-тета и (b) сигналом при $11,3 \pm 0,2$ градусов угла два-тета.

[00106] В некоторых вариантах осуществления форма В соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при одном или более (таким как, например, два или более, три или более, четыре или более, пять или более) значениях в градусах угла два-тета, выбранных из $11,3 \pm 0,2$, $11,8 \pm 0,2$, $12,2 \pm 0,2$, $13,5 \pm 0,2$, $19,9 \pm 0,2$ и $23,1 \pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления форма В соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при следующих значениях в градусах угла два-тета: $11,3 \pm 0,2$, $11,8 \pm 0,2$, $12,2 \pm 0,2$, $13,5 \pm 0,2$, $19,9 \pm 0,2$ и $23,1 \pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления форма В соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналом при следующих значениях в градусах угла два-тета: $11,3 \pm 0,2$, $11,8 \pm 0,2$, $12,2 \pm 0,2$, $13,5 \pm 0,2$, $19,9 \pm 0,2$ и $23,1 \pm 0,2$ и (b) сигналом при одном или более значениях в градусах угла два-тета, выбранных из $11,6 \pm 0,2$, $17,0 \pm 0,2$, $22,0 \pm 0,2$ и $27,1 \pm 0,2$. В некоторых вариантах осуществления форма В соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при следующих значениях в градусах угла два-тета: $11,3 \pm 0,2$, $11,6 \pm 0,2$, $11,8 \pm 0,2$, $12,2 \pm 0,2$, $13,5 \pm 0,2$, $17,0 \pm 0,2$, $19,9 \pm 0,2$, $22,0 \pm 0,2$, $23,1 \pm 0,2$ и $27,1 \pm 0,2$.

[00107] В некоторых вариантах осуществления форма В характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой, показанной на **фиг. 10**.

[00108] В некоторых вариантах осуществления форма В соединения I характеризуется спектром ^{13}C -ЯМР с одним или более сигналами, выбранными из $177,0 \pm 0,2$ ppm, $139,8 \pm 0,2$ ppm, $131,2 \pm 0,2$ ppm, $116,1 \pm 0,2$ ppm, $76,4 \pm 0,2$ ppm и $20,9 \pm 0,2$ ppm. В некоторых вариантах осуществления форма В соединения I характеризуется спектром ^{13}C -ЯМР с сигналами при $177,0 \pm 0,2$ ppm, $139,8 \pm 0,2$ ppm, $131,2 \pm 0,2$ ppm, $116,1 \pm 0,2$ ppm, $76,4 \pm 0,2$ ppm и $20,9 \pm 0,2$ ppm. В некоторых вариантах осуществления форма В соединения I характеризуется спектром ^{13}C -ЯМР с (а) сигналами при $177,0 \pm 0,2$ ppm, $139,8 \pm 0,2$ ppm, $131,2 \pm 0,2$ ppm, $116,1 \pm 0,2$ ppm, $76,4 \pm 0,2$ ppm и $20,9 \pm 0,2$ ppm и (b) одним или более сигналами, выбранными из $172,6 \pm 0,2$ ppm, $132,9 \pm 0,2$ ppm, $129,2 \pm 0,2$ ppm, $109,7 \pm 0,2$ ppm и $35,5 \pm 0,2$ ppm. В некоторых вариантах осуществления форма В соединения I характеризуется спектром ^{13}C -ЯМР с сигналами при $177,0 \pm 0,2$ ppm, $172,6 \pm 0,2$ ppm, $139,8 \pm 0,2$ ppm, $132,9 \pm 0,2$ ppm, $131,2 \pm 0,2$ ppm, $129,2 \pm 0,2$ ppm, $116,1 \pm 0,2$ ppm,

109,7 ± 0,2 ppm, 76,4 ± 0,2 ppm, 35,5 ± 0,2 ppm и 20,9 ± 0,2 ppm.

[00109] В некоторых вариантах осуществления форма В характеризуется спектром ¹³C-ЯМР, по сути подобным таковому на **фиг. 13**.

[00110] В некоторых вариантах осуществления форма В соединения I характеризуется спектром ¹⁹F-ЯМР с сигналом при одном или более значениях в ppm, выбранных из -129,1 ± 0,2 ppm, -128,4 ± 0,2 ppm, -120,6 ± 0,2 ppm, -115,3 ± 0,2 ppm и -107,9 ± 0,2 ppm. В некоторых вариантах осуществления форма В соединения I характеризуется спектром ¹⁹F-ЯМР с сигналами при -129,1 ± 0,2 ppm, -128,4 ± 0,2 ppm, -120,6 ± 0,2 ppm, -115,3 ± 0,2 ppm и -107,9 ± 0,2 ppm.

[00111] В некоторых вариантах осуществления форма В характеризуется спектром ¹⁹F-ЯМР, по сути подобным таковому на **фиг. 15**.

[00112] В некоторых вариантах осуществления форма В характеризуется кривой DSC с множеством эндотермических и экзотермических пиков при приблизительно 69°C, приблизительно 190°C и приблизительно 195°C.

[00113] В некоторых вариантах осуществления форма В характеризуется кривой DSC, по сути подобной таковой на **фиг. 11**.

[00114] В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие твердую форму соединения I, выбранную из сольвата формы А соединения I с этанолом, сольвата формы В соединения I с этанолом, формы А сокристалла лимонной кислоты и соединения I и формы В соединения I. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, содержащая твердую форму соединения I, выбранную из сольвата формы А соединения I с этанолом, сольвата формы В соединения I с этанолом, формы А сокристалла лимонной кислоты и соединения I и формы В соединения I, вводят пациенту, нуждающемуся в этом. В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения I выбрана из сольвата формы А соединения I с этанолом, сольвата формы В соединения I с этанолом и сокристалла формы А и лимонной кислоты и формы В соединения I.

[00115] Фармацевтическая композиция может дополнительно содержать по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель выбран из фармацевтически приемлемых сред-носителей и фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вещество выбрано из фармацевтически приемлемых наполнителей, разрыхлителей, поверхностно-активных веществ, связующих средств, смазочных средств.

[00116] Также будет понятно, что фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно использовать в видах комбинированной терапии; т. е. фармацевтические композиции, описанные в данном документе, могут дополнительно включать по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство. Альтернативно, фармацевтическая композиция, содержащая твердую форму соединения I, выбранного из

сольвата формы А соединения I с этанолом, сольвата формы В соединения I с этанолом, формы А сокристалла лимонной кислоты и соединения I и формы В соединения I, можно вводить в виде отдельной композиции одновременно с композицией, содержащей по меньшей мере одно другое активное терапевтическое средство, перед ней или после нее. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, содержащая твердую форму соединения I, выбранную из сольвата формы А соединения I с этанолом, сольвата формы В соединения I с этанолом, формы А сокристалла лимонной кислоты и соединения I и формы В соединения I, можно вводить в виде отдельной композиции одновременно с композицией, содержащей по меньшей мере одно другое активное терапевтическое средство, перед ней или после нее. В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения I выбрана из сольвата формы А соединения I с этанолом, сольвата формы В соединения I с этанолом и сокристалла формы А и лимонной кислоты и формы В соединения I.

[00117] Как описано выше, фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе, необязательно могут дополнительно содержать по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. По меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель может быть выбран из вспомогательных веществ и сред-носителей. «По меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель», используемый в данном документе, включает все возможные растворители, разбавители, другие жидкие среды-носители, добавки для образования дисперсии, добавки для образования суспензии, поверхностно-активные 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, а также 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 ионообменные вещества, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки (такие как, например, сывороточный альбумин человека), буферные вещества (такие как, например, фосфаты, глицин, сорбиновая кислота и сорбат калия), смеси неполных глицеридов из насыщенных жирных кислот растительного происхождения, воду, соли и электролиты (такие как, например, 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, например, лактоза, глюкоза и сахароза), виды крахмала (такие как, например, кукурузный крахмал и картофельный крахмал), целлюлозу и ее производные (такие как, например, натрий-карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетилцеллюлоза), порошкообразный трагакант, солод, желатин, тальк, вспомогательные вещества (такие как, например, масло какао и воски для суппозиторий), масла (такие как, например, арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло), гликоли (такие как, например, пропиленгликоль и полиэтиленгликоль), сложные эфиры (такие как этилолеат и этиллаурат), агар, буферные средства (такие как, например, 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, например, лаурилсульфат натрия и стеарат магния), красящие средства, разделительные средства, средства для нанесения покрытия, подсластители, вкусоароматические средства, ароматизирующие средства, консерванты и антиоксиданты.

[00118] В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения I представляет собой кристаллическое твердое вещество, состоящее из 1-99% сольвата формы A с этанолом относительно общего веса кристаллического твердого вещества соединения I. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из 2-99% сольвата формы A с этанолом относительно общего веса кристаллического твердого вещества соединения I. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из 5-99% сольвата формы A с этанолом относительно общего веса кристаллического твердого вещества соединения I. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из 10-99% сольвата формы A с этанолом относительно общего веса кристаллического твердого вещества соединения I. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из 15-99% сольвата формы A с этанолом относительно общего веса кристаллического твердого вещества соединения I. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из 20-99% сольвата формы A с этанолом относительно общего веса кристаллического твердого вещества соединения I. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из 25-99% сольвата формы A с этанолом относительно общего веса кристаллического твердого вещества соединения I. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из 30-99% сольвата формы A с этанолом относительно общего веса кристаллического твердого вещества соединения I. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из 35-99% сольвата формы A с этанолом относительно общего веса кристаллического твердого вещества соединения I. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из 45-99% сольвата формы A с этанолом относительно общего веса кристаллического твердого

[illegible]

[00119] В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения I представляет собой кристаллическое твердое вещество, состоящее из 1-99% сольвата формы В с этанолом относительно общего веса кристаллического твердого вещества соединения I. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из 2-99% сольвата формы В с этанолом относительно общего веса кристаллического твердого вещества соединения I. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из 5-99% сольвата формы В с этанолом относительно общего веса кристаллического твердого вещества соединения I. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из 10-99% сольвата формы В с этанолом относительно общего веса кристаллического твердого вещества соединения I. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из 15-99% сольвата формы В с этанолом относительно общего веса кристаллического твердого вещества соединения I. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из 20-99% сольвата формы В с этанолом относительно общего веса кристаллического твердого вещества соединения I. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из 25-

[illegible]

[00120] В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения I представляет собой кристаллическое твердое вещество, состоящее из 1-99% сокристалла формы A и лимонной кислоты относительно общего веса кристаллического твердого вещества соединения I. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из 2-99% сокристалла формы A и лимонной кислоты относительно общего веса кристаллического твердого вещества соединения I. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из 5-99% сокристалла формы A и лимонной кислоты относительно общего веса кристаллического твердого вещества

[illegible]

[illegible]

кристаллического твердого вещества соединения I. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из 90-99% формы В относительно общего веса кристаллического твердого вещества соединения I. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое твердое вещество состоит из 95-99% формы В относительно общего веса кристаллического твердого вещества соединения I.

[00122] В некоторых вариантах осуществления настоящего раскрытия твердая форма соединения I, выбранная из сольвата формы А соединения I с этанолом, сольвата формы В соединения I с этанолом, формы А сокристалла лимонной кислоты и соединения I и формы В соединения I (такой как, например, твердая форма соединения I, выбранная из сольвата формы А соединения I с этанолом, сольвата формы В соединения I с этанолом и формы А сокристалла лимонной кислоты и соединения I), используется при опосредованном APOL1 заболевании почек. В некоторых вариантах осуществления опосредованное APOL1 заболевание почек выбрано из ESKD, FSGS, ВИЧ-ассоциированной нефропатии, NDKD, артерионефросклероза, люпус-нефрита, микроальбуминурии и хронического заболевания почек. В некоторых вариантах осуществления опосредованное APOL1 заболевание почек, которое лечат с помощью твердой формы соединения I, выбранной из сольвата формы А соединения I с этанолом, сольвата формы В соединения I с этанолом, формы А сокристалла лимонной кислоты и соединения I и формы В соединения I, представляет собой FSGS. В некоторых вариантах осуществления опосредованное APOL1 заболевание почек, которое лечат с помощью твердой формы соединения I, выбранной из сольвата формы А соединения I с этанолом, сольвата формы В соединения I с этанолом, формы А сокристалла лимонной кислоты и соединения I и формы В соединения I, представляет собой NDKD. В некоторых вариантах осуществления опосредованное APOL1 заболевание почек, которое лечат с помощью твердой формы соединения I, выбранной из сольвата формы А соединения I с этанолом, сольвата формы В соединения I с этанолом, формы А сокристалла лимонной кислоты и соединения I и формы В соединения I, представляет собой ESKD. В некоторых вариантах осуществления пациент с опосредованным APOL1 заболеванием почек, которое необходимо лечить с помощью твердой формы соединения I, выбранной из сольвата формы А соединения I с этанолом, сольвата формы В соединения I с этанолом, формы А сокристалла лимонной кислоты и соединения I и формы В соединения I, имеет две аллели риска APOL1. В некоторых вариантах осуществления пациент с опосредованным APOL1 заболеванием почек является гомозиготным в отношении генетических аллелей риска G1 APOL1: S342G:I384M. В некоторых вариантах осуществления пациент с опосредованным APOL1 заболеванием почек является гомозиготным в отношении генетических аллелей риска G2 APOL1: N388del:Y389del. В некоторых вариантах осуществления пациент с опосредованным APOL1 заболеванием почек является гетерозиготным в отношении генетических аллелей риска G1 APOL1: S342G:I384M и G2: N388del:Y389del.

[00123] В некоторых вариантах осуществления способы настоящего изобретения включают введение твердой формы соединения I, выбранной из сольвата формы А

соединения I с этанолом, сольвата формы B соединения I с этанолом, формы A сокристалла лимонной кислоты и соединения I и форму B соединения I (такую как, например, твердая форма соединения I, выбранная из сольвата формы A соединения I с этанолом, сольвата формы B соединения I с этанолом и формы A сокристалла лимонной кислоты и соединения I), пациенту, нуждающемуся в этом. В некоторых вариантах осуществления указанный пациент, нуждающийся в этом, имеет генетические варианты APOL1, т.е. G1: S342G:I384M и G2: N388del:Y389del.

[00124] В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрены способы ингибирования активности APOL1, включающие контакт указанного APOL1 с твердой формой соединения I, выбранного из сольвата формы A соединения I с этанолом, сольвата формы B соединения I с этанолом, формы A сокристалла лимонной кислоты и соединения I и формы B соединения I. В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения I выбрана из сольвата формы A соединения I с этанолом, сольвата формы B соединения I с этанолом, формы A сокристалла лимонной кислоты и соединения I. В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения I состоит из формы B соединения I.

1. Неограничивающие иллюстративные варианты осуществления

[00125] Без ограничения некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают:

1. Сольват формы A соединения I с этанолом.
2. Сольват формы A соединения I с этанолом по варианту осуществления 1, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при $14,4 \pm 0,2$ и/или $21,5 \pm 0,2$ градусов угла два-тета.
3. Сольват формы A соединения I с этанолом по варианту осуществления 1 или 2, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой с (a) сигналом при $14,4 \pm 0,2$ и/или $21,5 \pm 0,2$ градусов угла два-тета и (b) сигналом при $23,5 \pm 0,2$ и/или $24,8 \pm 0,2$ градусов угла два-тета.
4. Сольват формы A соединения I с этанолом по любому из вариантов осуществления 1-3, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при трех или более значениях в градусах угла два-тета, выбранных из $14,4 \pm 0,2$, $21,5 \pm 0,2$, $23,5 \pm 0,2$ и $24,8 \pm 0,2$.
5. Сольват формы A соединения I с этанолом по любому из вариантов осуществления 1-4, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $14,4 \pm 0,2$, $21,5 \pm 0,2$, $23,5 \pm 0,2$ и $24,8 \pm 0,2$ градусов угла два-тета.
6. Сольват формы A соединения I с этанолом по любому из вариантов осуществления 1-5, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой с (a) сигналом при следующих значениях в градусах угла два-тета: $14,4 \pm 0,2$, $21,5 \pm 0,2$, $23,5 \pm 0,2$ и $24,8 \pm 0,2$ и (b) сигналом при одном или более значениях в градусах угла два-тета, выбранных из $14,7 \pm 0,2$, $14,8 \pm 0,2$, $18,1 \pm 0,2$ и $24,4 \pm 0,2$.
7. Сольват формы A соединения I с этанолом по любому из вариантов

осуществления 1-6, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналом при следующих значениях в градусах угла два-тета: $14,4 \pm 0,2$, $21,5 \pm 0,2$, $23,5 \pm 0,2$ и $24,8 \pm 0,2$ и (b) сигналом при двух или более значениях в градусах угла два-тета, выбранных из $14,7 \pm 0,2$, $14,8 \pm 0,2$, $18,1 \pm 0,2$ и $24,4 \pm 0,2$.

8. Сольват формы А соединения I с этанолом по любому из вариантов осуществления 1-7, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналом при следующих значениях в градусах угла два-тета: $14,4 \pm 0,2$, $21,5 \pm 0,2$, $23,5 \pm 0,2$ и $24,8 \pm 0,2$ и (b) сигналом при трех или более значениях в градусах угла два-тета, выбранных из $14,7 \pm 0,2$, $14,8 \pm 0,2$, $18,1 \pm 0,2$ и $24,4 \pm 0,2$.

9. Сольват формы А соединения I с этанолом по любому из вариантов осуществления 1-8, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $14,4 \pm 0,2$, $14,7 \pm 0,2$, $14,8 \pm 0,2$, $18,1 \pm 0,2$, $21,5 \pm 0,2$, $23,5 \pm 0,2$, $24,4 \pm 0,2$ и $24,8 \pm 0,2$ градусов угла два-тета.

10. Сольват формы А соединения I с этанолом по варианту осуществления 1, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой на **фиг. 1**.

11. Сольват формы А соединения I с этанолом по любому из вариантов осуществления 1-10, характеризующийся спектром ^{13}C -ЯМР с одним или более сигналами, выбранными из $18,0 \pm 0,2$ ppm, $57,5 \pm 0,2$ ppm, $58,0 \pm 0,2$ ppm, $116,7 \pm 0,2$ ppm и $128,0 \pm 0,2$ ppm.

12. Сольват формы А соединения I с этанолом по любому из вариантов осуществления 1-11, характеризующийся спектром ^{13}C -ЯМР с двумя или более сигналами, выбранными из $18,0 \pm 0,2$ ppm, $57,5 \pm 0,2$ ppm, $58,0 \pm 0,2$ ppm, $116,7 \pm 0,2$ ppm и $128,0 \pm 0,2$ ppm.

13. Сольват формы А соединения I с этанолом по любому из вариантов осуществления 1-12, характеризующийся спектром ^{13}C -ЯМр с тремя или более сигналами, выбранными из $18,0 \pm 0,2$ ppm, $57,5 \pm 0,2$ ppm, $58,0 \pm 0,2$ ppm, $116,7 \pm 0,2$ ppm и $128,0 \pm 0,2$ ppm.

14. Сольват формы А соединения I с этанолом по любому из вариантов осуществления 1-13, характеризующийся сигналами ^{13}C -ЯМР при $18,0 \pm 0,2$ ppm, $57,5 \pm 0,2$ ppm, $58,0 \pm 0,2$ ppm, $116,7 \pm 0,2$ ppm и $128,0 \pm 0,2$ ppm.

15. Сольват формы А соединения I с этанолом по любому из вариантов осуществления 1-14, характеризующийся спектром ^{13}C -ЯМР с (а) сигналами при $18,0 \pm 0,2$ ppm, $57,5 \pm 0,2$ ppm, $58,0 \pm 0,2$ ppm, $116,7 \pm 0,2$ ppm и $128,0 \pm 0,2$ ppm и (b) одним или более сигналами, выбранными из $18,9 \pm 0,2$ ppm, $112,4 \pm 0,2$ ppm, $120,6 \pm 0,2$ ppm, $126,4 \pm 0,2$ ppm и $131,2 \pm 0,2$ ppm.

16. Сольват формы А соединения I с этанолом по любому из вариантов осуществления 1-15, характеризующийся спектром ^{13}C -ЯМР с (а) сигналами при $18,0 \pm 0,2$ ppm, $57,5 \pm 0,2$ ppm, $58,0 \pm 0,2$ ppm, $116,7 \pm 0,2$ ppm и $128,0 \pm 0,2$ ppm и (b) двумя или более сигналами, выбранными из $18,9 \pm 0,2$ ppm, $112,4 \pm 0,2$ ppm, $120,6 \pm 0,2$ ppm, $126,4 \pm$

0,2 ppm и $131,2 \pm 0,2$ ppm.

17. Сольват формы А соединения I с этанолом по любому из вариантов осуществления 1-16, характеризующийся спектром ^{13}C -ЯМР с (а) сигналами при $18,0 \pm 0,2$ ppm, $57,5 \pm 0,2$ ppm, $58,0 \pm 0,2$ ppm, $116,7 \pm 0,2$ ppm и $128,0 \pm 0,2$ ppm и (б) тремя или более сигналами, выбранными из $18,9 \pm 0,2$ ppm, $112,4 \pm 0,2$ ppm, $120,6 \pm 0,2$ ppm, $126,4 \pm 0,2$ ppm и $131,2 \pm 0,2$ ppm.

18. Сольват формы А соединения I с этанолом по любому из вариантов осуществления 1-17, характеризующийся спектром ^{13}C -ЯМР с сигналами при $18,0 \pm 0,2$ ppm, $18,9 \pm 0,2$ ppm, $57,5 \pm 0,2$ ppm, $58,0 \pm 0,2$ ppm, $112,4 \pm 0,2$ ppm, $116,7 \pm 0,2$ ppm, $120,6 \pm 0,2$ ppm, $126,4 \pm 0,2$ ppm, $128,0 \pm 0,2$ и $131,2 \pm 0,2$ ppm.

19. Сольват формы А соединения I с этанолом по варианту осуществления 1, характеризующийся спектром ^{13}C -ЯМР, по сути подобной таковой на **фиг. 2**.

20. Сольват формы А соединения I с этанолом по любому из вариантов осуществления 1-19, характеризующийся спектром ^{19}F -ЯМР с сигналом при одном или более значениях в ppm, выбранных из $-136,0 \pm 0,2$ ppm, $-131,2 \pm 0,2$ ppm, $-126,0 \pm 0,2$ ppm, $-122,9 \pm 0,2$ ppm, $-113,0 \pm 0,2$ ppm и $-111,5 \pm 0,2$ ppm.

21. Сольват формы А соединения I с этанолом по любому из вариантов осуществления 1-20, характеризующийся спектром ^{19}F -ЯМР с сигналом при двух или более значениях в ppm, выбранных из $-136,0 \pm 0,2$ ppm, $-131,2 \pm 0,2$ ppm, $-126,0 \pm 0,2$ ppm, $-122,9 \pm 0,2$ ppm, $-113,0 \pm 0,2$ ppm и $-111,5 \pm 0,2$ ppm.

22. Сольват формы А соединения I с этанолом по любому из вариантов осуществления 1-21, характеризующийся спектром ^{19}F -ЯМР с сигналом при трех или более значениях в ppm, выбранных из $-136,0 \pm 0,2$ ppm, $-131,2 \pm 0,2$ ppm, $-126,0 \pm 0,2$ ppm, $-122,9 \pm 0,2$ ppm, $-113,0 \pm 0,2$ ppm и $-111,5 \pm 0,2$ ppm.

23. Сольват формы А соединения I с этанолом по любому из вариантов осуществления 1-22, характеризующийся спектром ^{19}F -ЯМР с сигналом при четырех или более значениях в ppm, выбранных из $-136,0 \pm 0,2$ ppm, $-131,2 \pm 0,2$ ppm, $-126,0 \pm 0,2$ ppm, $-122,9 \pm 0,2$ ppm, $-113,0 \pm 0,2$ ppm и $-111,5 \pm 0,2$ ppm.

24. Сольват формы А соединения I с этанолом по любому из вариантов осуществления 1-23, характеризующийся спектром ^{19}F -ЯМР с сигналами при $-136,0 \pm 0,2$ ppm, $-131,2 \pm 0,2$ ppm, $-126,0 \pm 0,2$ ppm, $-122,9 \pm 0,2$ ppm, $-113,0 \pm 0,2$ ppm и $-111,5 \pm 0,2$ ppm.

25. Сольват формы А соединения I с этанолом по варианту осуществления 1, характеризующийся спектром ^{19}F -ЯМР, по сути подобным таковому на **фиг. 3**.

26. Фармацевтическая композиция, содержащая сольват формы А соединения I с этанолом по любому из вариантов осуществления 1-25 и фармацевтически приемлемый носитель.

27. Способ лечения опосредованного APOL1 заболевания почек, включающий введение пациенту, нуждающемуся с этим, сольвата формы А соединения I с этанолом по любому из вариантов осуществления 1-25 или фармацевтической композиции по варианту

осуществления 26.

28. Способ по варианту осуществления 27, где опосредованное APOL1 заболевание почек выбрано из ESKD, NDKD, FSGS, связанной с ВИЧ нефропатии, артерионефросклероза, люпус-нефрита, микроальбуминурии и хронического заболевания почек.

29. Способ по варианту осуществления 27 или 28, где опосредованное APOL1 заболевание почек представляет собой FSGS или NDKD.

30. Способ по любому из вариантов осуществления 27-29, где опосредованное APOL1 заболевание почек ассоциировано с генетическими аллелями APOL1, выбранными из гомозиготного G1: S342G:I384M и гомозиготного G2: N388del:Y389del.

31. Способ по любому из вариантов осуществления 27-29, где опосредованное APOL1 заболевание почек ассоциировано со сложными гетерозиготными генетическими аллелями APOL1 G1: S342G:I384M и G2: N388del:Y389del.

32. Способ ингибирования активности APOL1, включающий приведение в контакт указанного APOL1 с сольватом формы А соединения I с этанолом по любому из вариантов осуществления 1-25 или фармацевтической композицией по варианту осуществления 26.

33. Способ по варианту осуществления 32, где APOL1 связан с *генетическими аллелями APOL1*, выбранными из гомозиготного G1: S342G:I384M и гомозиготного G2: N388del:Y389del.

34. Способ по варианту осуществления 32, где APOL1 ассоциировано со сложными гетерозиготными генетическими аллелями APOL1 G1: S342G:I384M и G2: N388del:Y389del.

35. Применение сольвата формы А соединения I с этанолом по любому из вариантов осуществления 1-25 в изготовлении лекарственного препарата для лечения опосредованного APOL1 заболевания почек.

36. Сольват формы А соединения I с этанолом по любому из вариантов осуществления 1-25 для применения в лечении опосредованного APOL1 заболевания почек.

37. Способ получения сольвата формы А соединения I с этанолом, включающий: смешивание формы А соединения I с безводным этанолом; охлаждение до 5°C и перемешивание в течение приблизительно 2 недель и выделение сольвата формы А соединения I с этанолом.

38. Сольват формы В соединения I с этанолом.

39. Сольват формы В соединения I с этанолом по варианту осуществления 38, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при $11,4 \pm 0,2$ и/или $15,3 \pm 0,2$ градусов угла два-тета.

40. Сольват формы В соединения I с этанолом по варианту осуществления 38 или 39, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналом при $11,4 \pm 0,2$ и/или $15,3 \pm 0,2$ градусов угла два-тета и (b) сигналом при $19,5 \pm 0,2$ градусов

угла два-тета.

41. Сольват формы В соединения I с этанолом по любому из вариантов осуществления 38-40, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при двух или более значениях в градусах угла два-тета, выбранных из $11,4 \pm 0,2$, $15,3 \pm 0,2$ и $19,5 \pm 0,2$.

42. Сольват формы В соединения I с этанолом по любому из вариантов осуществления 38-41, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $11,4 \pm 0,2$, $15,3 \pm 0,2$ и $19,5 \pm 0,2$ градусов угла два-тета.

43. Сольват формы В соединения I с этанолом по любому из вариантов осуществления 38-42, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналом при следующих значениях в градусах угла два-тета: $11,4 \pm 0,2$, $15,3 \pm 0,2$ и $19,5 \pm 0,2$ и (b) сигналом при одном или более значениях в градусах угла два-тета, выбранных из $7,6 \pm 0,2$, $15,1 \pm 0,2$, $15,6 \pm 0,2$ и $24,0 \pm 0,2$.

44. Сольват формы В соединения I с этанолом по любому из вариантов осуществления 38-43, характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой с (а) сигналом при следующих значениях в градусах угла два-тета: $11,4 \pm 0,2$, $15,3 \pm 0,2$ и $19,5 \pm 0,2$ и (b) сигналом при двух или более значениях в градусах угла два-тета, выбранных из $7,6 \pm 0,2$, $15,1 \pm 0,2$, $15,6 \pm 0,2$ и $24,0 \pm 0,2$.

45. Сольват формы В соединения I с этанолом по любому из вариантов осуществления 38-44, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналом при следующих значениях в градусах угла два-тета: $11,4 \pm 0,2$, $15,3 \pm 0,2$ и $19,5 \pm 0,2$ и (b) сигналом при трех или более значениях в градусах угла два-тета, выбранных из $7,6 \pm 0,2$, $15,1 \pm 0,2$, $15,6 \pm 0,2$ и $24,0 \pm 0,2$.

46. Сольват формы В соединения I с этанолом по любому из вариантов осуществления 38-45, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $7,6 \pm 0,2$, $11,4 \pm 0,2$, $15,1 \pm 0,2$, $15,3 \pm 0,2$, $15,6 \pm 0,2$, $19,5 \pm 0,2$ и $24,0 \pm 0,2$ градусов угла два-тета.

47. Сольват формы В соединения I с этанолом по варианту осуществления 38, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой на **фиг. 4**.

48. Сольват формы В соединения I с этанолом по любому из вариантов осуществления 38-47, характеризующийся кривой DSC, по сути подобной таковой на **фиг. 6**.

49. Сольват формы В соединения I с этанолом по любому из вариантов осуществления 38-47, характеризующийся кривой DSC с множеством эндотермических и экзотермических пиков при приблизительно 78°C , приблизительно 128°C , приблизительно 148°C и/или приблизительно 197°C .

50. Сольват формы В соединения I с этанолом по любому из вариантов осуществления 38-49, характеризующийся термограммой TGA, по сути подобной таковой на **фиг. 5**.

51. Сольват формы В соединения I с этанолом по любому из вариантов осуществления 38-49, характеризующийся термограммой TGA, показывающей множество потерь веса от температуры окружающей среды до 135°C приблизительно 3%.

52. Фармацевтическая композиция, содержащая сольват формы В соединения I с этанолом по любому из вариантов осуществления 38-51 и фармацевтике приемлемый носитель.

53. Способ лечения опосредованного APOL1 заболевания почек, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, сольвата формы В соединения I с этанолом по любому из вариантов осуществления 38-51 или фармацевтической композиции по варианту осуществления 52.

54. Способ по варианту осуществления 53, где опосредованное APOL1 заболевание почек выбрано из ESKD, NDKD, FSGS, ВИЧ-ассоциированной нефропатии, артерионефросклероза, люпус-нефрита, микроальбуминурии и хронического заболевания почек.

55. Способ по варианту осуществления 53 или 54, где опосредованное APOL1 заболевание почек представляет собой FSGS или NDKD.

56. Способ по любому из вариантов осуществления 53-55, где опосредованное APOL1 заболевание почек ассоциировано с генетическими аллелями APOL1, выбранными из гомозиготного G1: S342G:I384M и гомозиготного G2: N388del:Y389del.

57. Способ по любому из вариантов осуществления 53-55, где опосредованное APOL1 заболевание почек ассоциировано со сложными гетерозиготными генетическими аллелями APOL1 G1: S342G:I384M и G2: N388del:Y389del.

58. Способ ингибирования активности APOL1, включающий контакт указанного APOL1 с сольватом формы В соединения I с этанолом по любому из вариантов осуществления 38-51 или фармацевтической композицией по варианту осуществления 52.

59. Способ по варианту осуществления 58, где APOL1 связан с *генетическими аллелями APOL1*, выбранными из гомозиготного G1: S342G:I384M и гомозиготного G2: N388del:Y389del.

60. Способ по варианту осуществления 58, где APOL1 ассоциировано со сложными гетерозиготными генетическими аллелями APOL1 G1: S342G:I384M и G2: N388del:Y389del.

61. Применение сольвата формы В соединения I с этанолом по любому из вариантов осуществления 38-51 в изготовлении лекарственного препарата для лечения опосредованного APOL1 заболевания почек.

62. Сольват формы В соединения I с этанолом по любому из вариантов осуществления 38-51 для применения в лечении опосредованного APOL1 заболевания почек.

63. Способ получения сольвата формы В соединения I с этанолом, включающий: смешивание формы А соединения I с безводным этанолом; охлаждение до 5°C, и перемешивание в течение приблизительно 2 недель;

выделение влажного осадка;
высушивание под вакуумом при 45°C, и
выделение сольвата формы В соединения I с этанолом.

64. Сокристалл формы А соединения I и лимонной кислоты.

65. Сокристалл формы А соединения I и лимонной кислоты по варианту осуществления 64, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при одном или более значениях в градусах угла два-тета, выбранных из $4,7 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$, $21,9 \pm 0,2$ и $23,5 \pm 0,2$.

66. Сокристалл формы А соединения I и лимонной кислоты по варианту осуществления 64 или 65, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при двух или более значениях в градусах угла два-тета, выбранных из $4,7 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$, $21,9 \pm 0,2$ и $23,5 \pm 0,2$.

67. Сокристалл формы А соединения I и лимонной кислоты по любому из вариантов осуществления 64-66, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при трех или более значениях в градусах угла два-тета, выбранных из $4,7 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$, $21,9 \pm 0,2$ и $23,5 \pm 0,2$.

68. Сокристалл формы А соединения I и лимонной кислоты по любому из вариантов осуществления 64-67, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $4,7 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$, $21,9 \pm 0,2$ и $23,5 \pm 0,2$ градусов угла два-тета.

69. Сокристалл формы А соединения I и лимонной кислоты по любому из вариантов осуществления 64-68, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналом при следующих значениях в градусах угла два-тета: $4,7 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$, $21,9 \pm 0,2$ и $23,5 \pm 0,2$ и (b) сигналом при одном или более значениях в градусах угла два-тета, выбранных из $17,7 \pm 0,2$, $18,1 \pm 0,2$, $21,5 \pm 0,2$, $22,5 \pm 0,2$ и $27,0 \pm 0,2$.

70. Сокристалл формы А соединения I и лимонной кислоты по любому из вариантов осуществления 64-69, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналом при следующих значениях в градусах угла два-тета: $4,7 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$, $21,9 \pm 0,2$ и $23,5 \pm 0,2$ и (b) сигналом при двух или более значениях в градусах угла два-тета, выбранных из $17,7 \pm 0,2$, $18,1 \pm 0,2$, $21,5 \pm 0,2$, $22,5 \pm 0,2$ и $27,0 \pm 0,2$.

71. Сокристалл формы А соединения I и лимонной кислоты по любому из вариантов осуществления 64-70, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналом при следующих значениях в градусах угла два-тета: $4,7 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$, $21,9 \pm 0,2$ и $23,5 \pm 0,2$ и (b) сигналом при трех или более значениях в градусах угла два-тета, выбранных из $17,7 \pm 0,2$, $18,1 \pm 0,2$, $21,5 \pm 0,2$, $22,5 \pm 0,2$ и $27,0 \pm 0,2$.

72. Сокристалл формы А соединения I и лимонной кислоты по любому из вариантов осуществления 64-70, характеризующийся рентгеновской порошковой

дифрактограммой с сигналами при $4,7 \pm 0,2$, $17,7 \pm 0,2$, $18,1 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$, $21,5 \pm 0,2$, $21,9 \pm 0,2$, $22,5 \pm 0,2$, $23,5 \pm 0,2$ и $27,0 \pm 0,2$ градусов угла два-тета.

73. Сокристалл формы А соединения I и лимонной кислоты по варианту осуществления 64, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой на **фиг. 7**.

74. Сокристалл формы А соединения I и лимонной кислоты по любому из вариантов осуществления 64-73, характеризующийся кривой DSC, по сути подобной таковой на **фиг. 9**.

75. Сокристалл формы А соединения I и лимонной кислоты по любому из вариантов осуществления 64-73, характеризующийся кривой DSC с эндотермическим пиком при приблизительно 185°C .

76. Сокристалл формы А соединения I и лимонной кислоты по любому из вариантов осуществления 64-75, характеризующийся термограммой TGA, по сути подобной таковой на **фиг. 8**.

77. Сокристалл формы А соединения I и лимонной кислоты по любому из вариантов осуществления 64-75, характеризующийся термограммой TGA, показывающей постепенную потерю веса от температуры окружающей среды до термического разложения.

78. Фармацевтическая композиция, содержащая сокристалл формы А соединения I и лимонной кислоты по любому из вариантов осуществления 64-77 и фармацевтически приемлемый носитель.

79. Способ лечения опосредованного APOL1 заболевания почек, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, сокристалла формы А соединения I и лимонной кислоты по любому из вариантов осуществления 64-77 или фармацевтической композиции по варианту осуществления 78.

80. Способ по варианту осуществления 79, где опосредованное APOL1 заболевание почек выбрано из ESKD, NDKD, FSGS, связанной с ВИЧ нефропатии, артерионефросклероза, люпус-нефрита, микроальбуминурии и хронического заболевания почек.

81. Способ по варианту осуществления 79 или 80, где опосредованное APOL1 заболевание почек представляет собой FSGS или NDKD.

82. Способ по любому из вариантов осуществления 79-81, где опосредованное APOL1 заболевание почек ассоциировано с генетическими аллелями APOL1, выбранными из гомозиготного G1: S342G:I384M и гомозиготного G2: N388del:Y389del.

83. Способ по любому из вариантов осуществления 79-81, где опосредованное APOL1 заболевание почек ассоциировано со сложными гетерозиготными генетическими аллелями APOL1 G1: S342G:I384M и G2: N388del:Y389del.

84. Способ ингибирования активности APOL1, включающий приведение в контакт указанного APOL1 с сокристаллом формы А соединения I и лимонной кислоты по любому из вариантов осуществления 64-77 или фармацевтической композиции по варианту

осуществления 78.

85. Способ по варианту осуществления 84, где APOL1 связан с генетическими аллелями APOL1, выбранными из гомозиготного G1: S342G:I384M и гомозиготного G2: N388del:Y389del.

86. Способ по варианту осуществления 84, где APOL1 ассоциировано со сложными гетерозиготными генетическими аллелями APOL1 G1: S342G:I384M и G2: N388del:Y389del.

87. Применение сокристалла формы А соединения I и лимонной кислоты по любому из вариантов осуществления 64-77 в изготовлении лекарственного препарата для лечения опосредованного APOL1 заболевания почек.

88. Сокристалл формы А соединения I и лимонной кислоты по любому из вариантов осуществления 64-77 для применения в лечении опосредованного APOL1 заболевания почек.

89. Способ получения сокристалла формы А соединения I и лимонной кислоты, включающий:

объединения формы А соединения I и лимонной кислоты в емкости шаровой мельницы со смесью 2-пропанол/вода;

встряхивание при 15 Гц в течение приблизительно 30 минут и

выделение сокристалла формы А соединения I и лимонной кислоты.

90. Форма В соединения I.

91. Форма В соединения I по варианту осуществления 90, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при одном или более значениях в градусах угла два-тета, выбранных из $11,8 \pm 0,2$, $12,2 \pm 0,2$ и $13,5 \pm 0,2$.

92. Форма В соединения I по варианту осуществления 90 или 91, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при двух или более значениях в градусах угла два-тета, выбранных из $11,8 \pm 0,2$, $12,2 \pm 0,2$, $13,5 \pm 0,2$.

93. Форма В соединения I по любому из вариантов осуществления 90-92, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при $11,8 \pm 0,2$, $12,2 \pm 0,2$ и $13,5 \pm 0,2$ градусов угла два-тета.

94. Форма В соединения I по любому из вариантов осуществления 90-93, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналом при следующих значениях в градусах угла два-тета: $11,8 \pm 0,2$, $12,2 \pm 0,2$ и $13,5 \pm 0,2$ и (b) сигналом при одном или более значениях в градусах угла два-тета, выбранных из $11,3 \pm 0,2$, $11,6 \pm 0,2$, $17,0 \pm 0,2$, $19,9 \pm 0,2$, $22,0 \pm 0,2$, $23,1 \pm 0,2$ и $27,1 \pm 0,2$.

95. Форма В соединения I по любому из вариантов осуществления 90-94, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналом при следующих значениях в градусах угла два-тета: $11,8 \pm 0,2$, $12,2 \pm 0,2$ и $13,5 \pm 0,2$ и (b) сигналом при двух или более значениях в градусах угла два-тета, выбранных из $11,3 \pm 0,2$, $11,6 \pm 0,2$, $17,0 \pm 0,2$, $19,9 \pm 0,2$, $22,0 \pm 0,2$, $23,1 \pm 0,2$ и $27,1 \pm 0,2$.

96. Форма В соединения I по любому из вариантов осуществления 90-95, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналом при следующих значениях в градусах угла два-тета: $11,8 \pm 0,2$, $12,2 \pm 0,2$ и $13,5 \pm 0,2$ и (b) сигналом при трех или более значениях в градусах угла два-тета, выбранных из $11,3 \pm 0,2$, $11,6 \pm 0,2$, $17,0 \pm 0,2$, $19,9 \pm 0,2$, $22,0 \pm 0,2$, $23,1 \pm 0,2$ и $27,1 \pm 0,2$.

97. Форма В соединения I по любому из вариантов осуществления 90-96, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при следующих значениях в градусах угла два-тета: $11,3 \pm 0,2$, $11,6 \pm 0,2$, $11,8 \pm 0,2$, $12,2 \pm 0,2$, $13,5 \pm 0,2$, $17,0 \pm 0,2$, $19,9 \pm 0,2$, $22,0 \pm 0,2$, $23,1 \pm 0,2$ и $27,1 \pm 0,2$.

98. Форма В соединения I по варианту осуществления 90, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой на **фиг. 10**.

99. Форма В соединения I по любому из вариантов осуществления 90-98, характеризующаяся спектром ^{13}C -ЯМР с одним или более сигналами, выбранными из $177,0 \pm 0,2$ ppm, $139,8 \pm 0,2$ ppm, $131,2 \pm 0,2$ ppm, $116,1 \pm 0,2$ ppm, $76,4 \pm 0,2$ ppm и $20,9 \pm 0,2$ ppm.

100. Форма В соединения I по любому из вариантов осуществления 90-99, характеризующаяся спектром ^{13}C -ЯМР с двумя или более сигналами, выбранными из $177,0 \pm 0,2$ ppm, $139,8 \pm 0,2$ ppm, $131,2 \pm 0,2$ ppm, $116,1 \pm 0,2$ ppm, $76,4 \pm 0,2$ ppm и $20,9 \pm 0,2$ ppm.

101. Форма В соединения I по любому из вариантов осуществления 90-100, характеризующаяся спектром ^{13}C -ЯМР с тремя или более сигналами, выбранными из $177,0 \pm 0,2$ ppm, $139,8 \pm 0,2$ ppm, $131,2 \pm 0,2$ ppm, $116,1 \pm 0,2$ ppm, $76,4 \pm 0,2$ ppm и $20,9 \pm 0,2$ ppm.

102. Форма В соединения I по любому из вариантов осуществления 90-101, характеризующаяся сигналами спектра ^{13}C -ЯМР при $177,0 \pm 0,2$ ppm, $139,8 \pm 0,2$ ppm, $131,2 \pm 0,2$ ppm, $116,1 \pm 0,2$ ppm, $76,4 \pm 0,2$ ppm и $20,9 \pm 0,2$ ppm.

103. Форма В соединения I по любому из вариантов осуществления 90-102, характеризующаяся спектром ^{13}C -ЯМР с (а) сигналами при $177,0 \pm 0,2$ ppm, $139,8 \pm 0,2$ ppm, $131,2 \pm 0,2$ ppm, $116,1 \pm 0,2$ ppm, $76,4 \pm 0,2$ ppm и $20,9 \pm 0,2$ ppm и (b) одним или более сигналами, выбранными из $172,6 \pm 0,2$ ppm, $132,9 \pm 0,2$ ppm, $129,2 \pm 0,2$ ppm, $109,7 \pm 0,2$ ppm и $35,5 \pm 0,2$ ppm.

104. Форма В соединения I по любому из вариантов осуществления 90-103, характеризующаяся спектром ^{13}C -ЯМР с (а) сигналами при $177,0 \pm 0,2$ ppm, $139,8 \pm 0,2$ ppm, $131,2 \pm 0,2$ ppm, $116,1 \pm 0,2$ ppm, $76,4 \pm 0,2$ ppm и $20,9 \pm 0,2$ ppm и (b) двумя или более сигналами, выбранными из $172,6 \pm 0,2$ ppm, $132,9 \pm 0,2$ ppm, $129,2 \pm 0,2$ ppm, $109,7 \pm 0,2$ ppm и $35,5 \pm 0,2$ ppm.

105. Форма В соединения I по любому из вариантов осуществления 90-104, характеризующаяся спектром ^{13}C -ЯМР с (а) сигналами при $177,0 \pm 0,2$ ppm, $139,8 \pm 0,2$ ppm, $131,2 \pm 0,2$ ppm, $116,1 \pm 0,2$ ppm, $76,4 \pm 0,2$ ppm и $20,9 \pm 0,2$ ppm и (b) тремя или более сигналами, выбранными из $172,6 \pm 0,2$ ppm, $132,9 \pm 0,2$ ppm, $129,2 \pm 0,2$ ppm, $109,7 \pm$

0,2 ppm и $35,5 \pm 0,2$ ppm.

106. Форма В соединения I по любому из вариантов осуществления 90-105, характеризующаяся спектр ^{13}C -ЯМР с (а) сигналами при $177,0 \pm 0,2$ ppm, $139,8 \pm 0,2$ ppm, $131,2 \pm 0,2$ ppm, $116,1 \pm 0,2$ ppm, $76,4 \pm 0,2$ ppm и $20,9 \pm 0,2$ ppm и (b) четырьмя или более сигналами, выбранными из $172,6 \pm 0,2$ ppm, $132,9 \pm 0,2$ ppm, $129,2 \pm 0,2$ ppm, $109,7 \pm 0,2$ ppm и $35,5 \pm 0,2$ ppm.

107. Форма В соединения I по любому из вариантов осуществления 90-106, характеризующаяся спектр ^{13}C -ЯМР с сигналами при $177,0 \pm 0,2$ ppm, $172,6 \pm 0,2$ ppm, $139,8 \pm 0,2$ ppm, $132,9 \pm 0,2$ ppm, $131,2 \pm 0,2$ ppm, $129,2 \pm 0,2$ ppm, $116,1 \pm 0,2$ ppm, $109,7 \pm 0,2$ ppm, $76,4 \pm 0,2$ ppm, $35,5 \pm 0,2$ ppm и $20,9 \pm 0,2$ ppm.

108. Форма В соединения I по любому из вариантов осуществления 90-98, характеризующаяся спектром ^{13}C -ЯМР, по сути подобным таковому на **фиг. 13**.

109. Форма В соединения I по любому из вариантов осуществления 90-108, характеризующаяся спектром ^{19}F -ЯМР с сигналом при одном или более значениях в ppm, выбранных из $-129,1 \pm 0,2$ ppm, $-128,4 \pm 0,2$ ppm, $-120,6 \pm 0,2$ ppm, $-115,3 \pm 0,2$ ppm и $-107,9 \pm 0,2$ ppm.

110. Форма В соединения I по любому из вариантов осуществления 90-109, характеризующаяся спектром ^{19}F -ЯМР с сигналом при двух или более значениях в ppm, выбранных из $-129,1 \pm 0,2$ ppm, $-128,4 \pm 0,2$ ppm, $-120,6 \pm 0,2$ ppm, $-115,3 \pm 0,2$ ppm и $-107,9 \pm 0,2$ ppm.

111. Форма В соединения I по любому из вариантов осуществления 90-110, характеризующаяся спектром ^{19}F -ЯМР с сигналом при трех или более значениях в ppm, выбранных из $-129,1 \pm 0,2$ ppm, $-128,4 \pm 0,2$ ppm, $-120,6 \pm 0,2$ ppm, $-115,3 \pm 0,2$ ppm и $-107,9 \pm 0,2$ ppm.

112. Форма В соединения I по любому из вариантов осуществления 90-111, характеризующаяся спектром ^{19}F -ЯМР с сигналом при четырех или более значениях в ppm, выбранных из $-129,1 \pm 0,2$ ppm, $-128,4 \pm 0,2$ ppm, $-120,6 \pm 0,2$ ppm, $-115,3 \pm 0,2$ ppm и $-107,9 \pm 0,2$ ppm.

113. Форма В соединения I по любому из вариантов осуществления 90-112, характеризующаяся спектром ^{19}F -ЯМР с сигналами при $-129,1 \pm 0,2$ ppm, $-128,4 \pm 0,2$ ppm, $-120,6 \pm 0,2$ ppm, $-115,3 \pm 0,2$ ppm и $-107,9 \pm 0,2$ ppm.

114. Форма В соединения I по любому из вариантов осуществления 90-108, характеризующаяся спектром ^{19}F -ЯМР, по сути подобным таковому на **фиг. 15**.

115. Форма В соединения I по любому из вариантов осуществления 90-114, характеризующаяся кривой DSC, по сути подобной таковой на **фиг. 11**.

116. Форма В соединения I по любому из вариантов осуществления 90-114, характеризующаяся кривой DSC с множеством эндотермическими и экзотермическими пиками при приблизительно 69°C , приблизительно 190°C и/или приблизительно 195°C .

117. Фармацевтическая композиция, содержащая форму В соединения I по любому из вариантов осуществления 90-116 и фармацевтически приемлемый носитель.

118. Способ лечения опосредованного APOL1 заболевания почек, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, формы В соединения I по любому из вариантов осуществления 90-116 или фармацевтической композиции по варианту осуществления 117.

119. Способ по варианту осуществления 118, где опосредованное APOL1 заболевание почек выбрано из ESKD, NDKD, FSGS, связанной с ВИЧ нефропатии, артерионефросклероза, люпус-нефрита, микроальбуминурии и хронического заболевания почек.

120. Способ по варианту осуществления 118 или 119, где опосредованное APOL1 заболевание почек представляет собой FSGS или NDKD.

121. Способ по любому из вариантов осуществления 118-120, где опосредованное APOL1 заболевание почек ассоциировано с генетическими аллелями APOL1, выбранными из гомозиготного G1: S342G:I384M и гомозиготного G2: N388del:Y389del.

122. Способ по любому из вариантов осуществления 118-120, где опосредованное APOL1 заболевание почек ассоциировано со сложными гетерозиготными генетическими аллелями APOL1 G1: S342G:I384M и G2: N388del:Y389del.

123. Способ ингибирования активности APOL1, включающей контакт указанного APOL1 с формой В соединения I по любому из вариантов осуществления 90-116 или фармацевтической композиции по варианту осуществления 117.

124. Способ по варианту осуществления 123, где APOL1 связан с генетическими аллелями APOL1, выбранными из гомозиготного G1: S342G:I384M и гомозиготного G2: N388del:Y389del.

125. Способ по варианту осуществления 123, где APOL1 ассоциировано со сложными гетерозиготными генетическими аллелями APOL1 G1: S342G:I384M и G2: N388del:Y389del.

126. Применение формы В соединения I по любому из вариантов осуществления 90-116 в изготовлении лекарственного препарата для лечения опосредованного APOL1 заболевания почек.

127. Форма В соединения I по любому из вариантов осуществления 90-116 для применения в лечении опосредованного APOL1 заболевания почек.

128. Способ получения формы В соединения I, включающий:
воздействие на аморфную форму соединения I паров гептана при температуре окружающей среды в течение приблизительно 1 месяца и
выделение формы В соединения I.

129. Способ получения формы А соединения I, включающий:
многократную перегонку соединения I в 2-метилтетрагидрофуране;
нагревание до 62,5°C в растворителе, содержащем метанол, в течение приблизительно 35 минут;
охлаждение до 25°C и
выделение формы А соединения I.

130. Способ получения формы А соединения I, включающий:
смешивание соединения I в 2-метилтетрагидрофуране и растворителе, содержащем метанол;

нагревание до 62,5°C в течение приблизительно 20 минут;

загрузку гептана в течение приблизительно 1 часа;

добавление затравочных кристаллов формы А соединения I;

выдерживание при 62,5°C в течение приблизительно 1 часа;

загрузку гептана в течение приблизительно 5,5 часов;

охлаждение до 25°C и

выделение формы А соединения I.

131. Способ по варианту осуществления 129 или 130, где растворитель, содержащий метанол, представляет собой метанол.

132. Способ по варианту осуществления 129 или 130, где растворитель, содержащий метанол, дополнительно содержит этанол.

133. Способ по варианту осуществления 129 или 130, где растворитель, содержащий метанол, дополнительно содержит пропанол.

134. Способ по варианту осуществления 129 или 130, где растворитель, содержащий метанол, дополнительно содержит 1-пропанол.

135. Способ получения формы А соединения I, включающий:
смешивание соединения I в 2-метилтетрагидрофуране и растворителе, содержащем этанол;

нагревание до 62,5°C в течение приблизительно 20 минут;

загрузку гептана в течение приблизительно 5 минут;

добавление затравочных кристаллов формы А соединения I;

выдерживание при 62,5°C в течение приблизительно 1 часа;

загрузку гептана в течение приблизительно 12 часов;

охлаждение до 25°C и

выделение формы А соединения I.

136. Способ по варианту осуществления 135, где растворитель, содержащий этанол, представляет собой этанол.

ПРИМЕРЫ

[00126] Для более полного понимания настоящего изобретения, описанного в данном документе, предусмотрены следующие примеры. Следует понимать, что эти примеры предназначены только для иллюстративных целей и их не следует истолковывать как ограничивающие настоящее изобретение каким-либо образом.

[00127] Способы получения, вместе со структурой и физико-химическими данными для соединения I указаны в предварительной заявке на патент США № 62/780667, поданной 17 декабря 2018 г., заявке на патент США № 16/717099, поданной 17 декабря 2019 г., и международной патентной заявкой РСТ № РСТ/US2019/066746, поданной 17 декабря 2019 г., содержание каждой из которых включено в данный

документ посредством ссылки.

[00128] Соединения по настоящему изобретению можно получать в соответствии со стандартными химическими методиками, или как описано в данном документе. На всех следующих схемах синтеза и в описаниях получения соединений используются следующие сокращения.

1. Сокращения

AIBN=азобисизобутиронитрил

ARP=готовый для анализа планшет

BVBPY=4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-дипиридил

CBzCl=бензилхлорформиат

CDMT=2-хлор-4,6-диметокси-1,3,5-триазин

DIPEA=N, N-диизопропилэтиламин или N-этил-N-изопропилпропан-2-амин

DMAp=диметиламинопиридин

DMA=диметилацетамид

DME=диметоксиэтан

DMEM=модифицированная Дульбекко среда Игла

DMF=диметилформамид

DMSO=диметилсульфоксид

DPPA=дифенилфосфорилазид

EtOAc=этилацетат

EtOH=этанол

FBS=фетальная бычья сыворотка

FLU=значения флуоресценции

HATU=[диметиламино(триазоло[4,5-b]пиридин-3-илокси)метилен]диметил-аммоний (ион гексафторида фосфора)

HMDC=гексафторфосфат N-[(5-хлор-3-оксидо-1H-бензотриазол-1-ил)-4-морфолинилметилен]-N-метилметанаминия

HEPES=4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота

HBSS=Сбалансированный солевой раствор Хэнка

IPA=изопропиловый спирт

LDA=диизопропиламид лития

LED=светодиод

MeOH=метанол

MTBE=метил-*трет*-бутиловый эфир

NMM=N-метилморфолин

NMP=N-метилпирролидин

PBS=фосфатно-буферный солевой раствор

Pd(dppf)₂Cl₂=[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)

PdCl₂(PPh₃)₂=дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II)

PP=полипропилен

PTSA=моногидрат *m*-толуолсульфоновой кислоты

ТЗР=2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксид

ТЕА=триэтиламин

Tet=тетрациклин

TFA=трифторуксусная кислота

THF=тетрагидрофуран

THP=тетрагидропиран

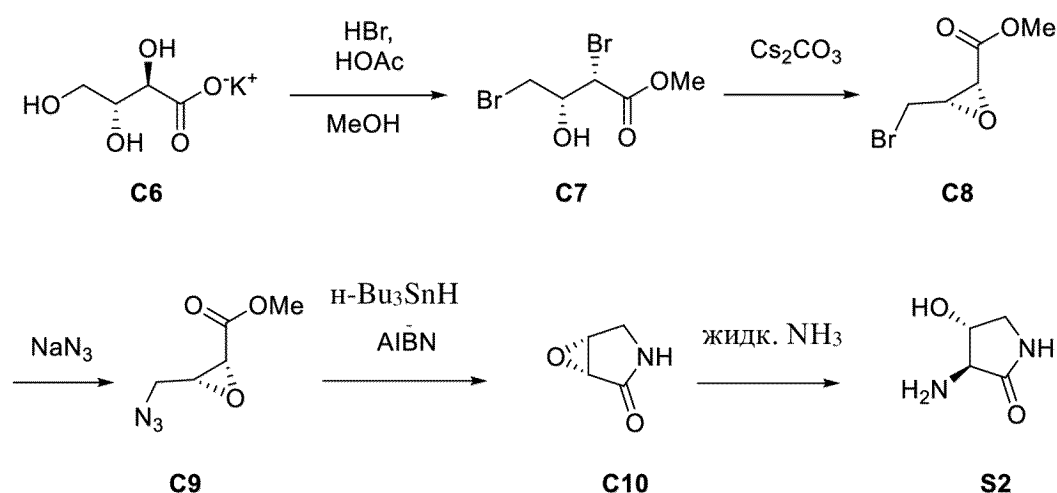
TMSS=трис(триметилсилил)силан

Пример 1. Синтез соединения I

3. 1. Получение синтетических предшественников соединения I

Получение S2

(3S,4R)-3-амино-4-гидрокситирролидин-2-он (S2)



Стадия 1. Синтез метил(2S,3R)-2,4-дибром-3-гидроксibuтаноата (C7)

[00129] Калия (2R,3R)-2,3,4-тригидроксibuтаноат **C6** (10 г, 57,1 ммоль) перемешивали с HBr в уксусной кислоте (154 г, 103 мл 30% вес./вес., 570,8 ммоль) в течение 16 часов. Добавляли безводный MeOH (250 мл) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 4 часов. Смесь концентрировали до сухого состояния и остаток растворяли в EtOAc (100 мл). Раствор промывали водой (50 мл) и соевым раствором (50 мл), затем сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. В результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: 15-20% EtOAc в гексане) получали продукт в виде бесцветной жидкости (13 г, 83%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,71 (d, J=3,4 Гц, 1H), 4,17-4,14 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,53-3,44 (m, 2H).

Стадия 1. Альтернативная процедура синтеза метил(2S,3R)-2,4-дибром-3-гидроксibuтаноата (**C7**)

[00130] Калия (2R,3R)-2,3,4-тригидроксibuтаноат **C6** (280 г) перемешивали с 33% раствором HBr в уксусной кислоте (1 л) при комнатной температуре в течение 24 часов. Реакционную смесь затем выливали в MeOH (5 л). Смесь перемешивали при комнатной

температуре в течение 8 часов, затем при 65°C в течение 4 часов. 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 часов, 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 отверждали при хранении при 4°C (375 г, 74%).

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

[00131] 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 на 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 часов 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)

[00132] 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 часов, затем постепенно нагревали до комнатной температуры в течение 4 часов. 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)

[00133] 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. NaN₃ (25,3 г, 388,4 ммоль) добавляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. 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 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 3,38 (ddd, J=6,3, 5,0, 4,4 Гц, 1H). ¹³C ЯМР (75

МГц, CDCl_3) δ 167,76, 54,81, 52,67, 51,32, 48,74.

Стадия 4. Синтез (1R,5R)-6-окса-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-она (**C10**)

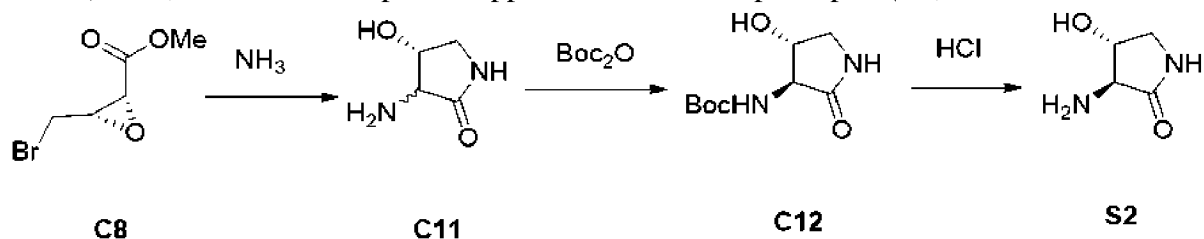
[00134] В 3-горлуюобъемом 2 л с верхнеприводной мешалкой загружали метил(2R,3R)-3-(азидометил)оксиран-2-карбоксилат **C9** (67 г, 402,5 ммоль) в толуоле (500 мл), перемешивали в течение 10 минут, а затем нагревали до 80°C. Bu_3SnH (220 мл, 817,8 ммоль) и AIBN (2 г, 12,2 ммоль) растворяли в толуоле (500 мл), а затем добавляли в реакционную смесь в течение 3 часов с помощью капельной воронки. Полученную реакционную смесь перемешивали при 80-87°C в течение 1 часа, затем охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разделяли между ацетонитрилом (2 л) и пентаном (1 л), перемешивали в течение 10 минут, а затем фазу ацетонитрила (нижнюю) отделяли. Фазу ацетонитрила промывали пентаном (2×500 мл) и концентрировали *in vacuo* с получением светло-желтого твердого вещества. Твердый остаток растирали с пентаном (~200 мл) с получением продукта в виде желтого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки (52 г, 98%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 5,89 (s, 1H), 4,00 (q, $J=2,5$ Гц, 1H), 3,74-3,50 (m, 2H), 3,44 (dd, $J=12,4, 2,4$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 173,24, 53,28, 52,18, 44,00.

Стадия 5. Синтез (3S,4R)-3-амино-4-гидроксипирролидин-2-она (**S2**)

[00135] В сосуде Парра, содержащем (1R,5R)-6-окса-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-он **C10** (60 г, 605,5 ммоль) и NH_3 (1,5 л, 58,6 моль), повышали давление до 200 фунтов/кв. дюйм и обеспечивали перемешивание его содержимого при 18°C в течение 2 суток. NH_3 высвобождали из сосуда с получением серого твердого вещества. Добавляли гептан и смесь перемешивали в течение 30 минут. Твердое вещество фильтровали, затем выделяли осадок на фильтре, и после этого к твердому веществу добавляли EtOAc и гептан. Смесь концентрировали *in vacuo* с получением продукта (55 г, 78%). ^1H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ 4,13 (q, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,53 (dd, $J=10,4, 7,4$ Гц, 1H), 3,36 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 3,05 (dd, $J=10,4, 6,8$ Гц, 1H).

Альтернативное получение S2

(3S,4R)-3-Амино-4-гидроксипирролидин-2-она гидрохлорид (**S2**)



Стадия 1 и 2. Синтез N-Бос-(3S,4R)-3-амино-4-гидроксипирролидин-2-она (**C12**)

[00136] При -60°C газообразный аммиак конденсировали в автоклав, содержащий замороженный раствор метил(2R,3S)-3-(бромметил)оксиран-2-карбоксилата **C8** (81 г, 0,42 моль) в 1,4-диоксане (160 мл), пока не собрали прибл. 400 мл жидкости. Автоклав закрывали, обеспечивали постепенное нагревание до комнатной температуры, а затем нагревали при 50-60°C в течение 2 часов. Затем автоклав снова охлаждали до -60°C и

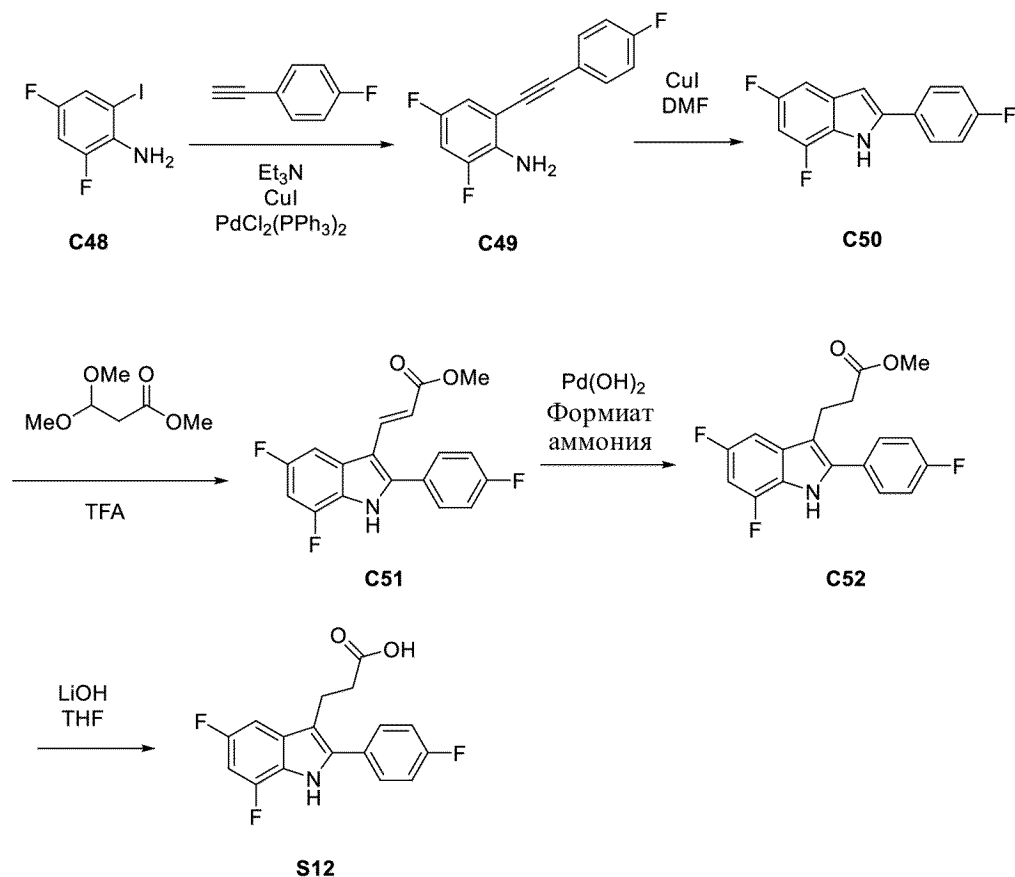
сбрасывали давление. Реакционную смесь постепенно нагревали для обеспечения испарения жидкого аммиака, при этом оставался вязкий остаток. Остаток поглощали с помощью MeOH (500 мл) и суспензию обрабатывали 28% раствором метоксида натрия в MeOH (86 г, 0,42 моль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, 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 с помощью THF (3 × 200 мл). Объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄ и концентрировали in vacuo. Остаток растирали с теплым MTBE (200 мл) и осажденное твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали с помощью MTBE 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**)

[00137] 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 часов. 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**)

[00138] 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 часов. 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**)

[00139] 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 насыщенным раствором NaCl , сушили над Na_2SO_4 , а затем концентрировали *in vacuo* с получением продукта, который использовали на последующих этапах без дополнительной очистки (41 г, 87%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) 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,

2Н). LCMS *масса/заряд* 248,0 [M+H]⁺.

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

[00140] В колбу объемом 12 л с верхнеприводной мешалкой загружали 5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1Н-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 часов. 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)-1Н-индол-3-ил]пропаноата (**C52**)

[00141] В суспензию метил-(Е)-3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1Н-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 при кипении в течение приблизительно 3 часов, затем фильтровали для удаления катализатора. Фильтрат концентрировали in vacuo с получением продукта в виде грязно-белого твердого вещества, которое использовали на следующих этапах 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)-1Н-индол-3-ил]пропановой кислоты (**S12**)

[00142] LiOH (67 г, 2,8 моль) добавляли к раствору метил-3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1Н-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 часов, 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 приблизительно 4. Добавляли EtOAc (300 мл) и водный слой экстрагировали с использованием дополнительного количества EtOAc (100 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия (Na₂SO₄) и 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, CDCl₃) 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 [M+H]⁺.

Альтернативный пример получения соединения S12

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

[00143] В реактор загружали 5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол **C50** (4,0 кг, 16,5 моль), CH₂Cl₂ (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 часов. 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 приблизительно 90%. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) 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 [M+H]⁺.

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

[00144] Метил(Е)-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 Pd(OH)₂ (10 г 20% вес./вес., приблизительно 50% воды, 0,014 моль). Смесь три раза продували с помощью N₂, затем один раз с помощью H₂ и давление в сосуде повышали до 50 фунтов/кв.дюйм с помощью H₂. Смесь взбалтывали при 20°C до прекращения поглощения H₂. Через 1,5 часа смесь продували N₂ (х 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%.

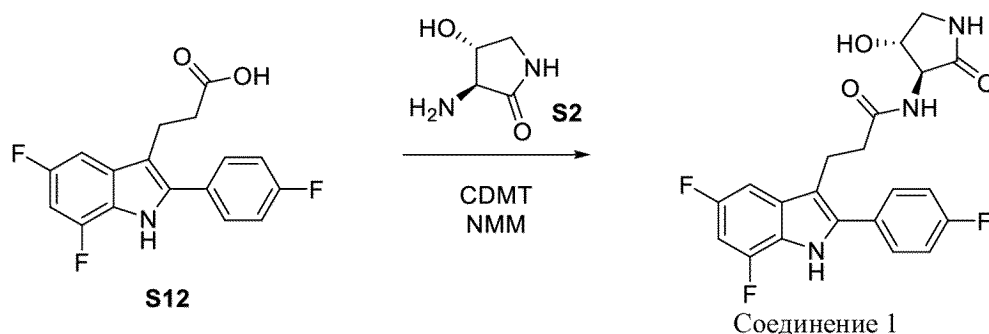
Стадия 5. Синтез 3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]пропановой кислоты (**S12**)

[00145] 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% КОН (2 экв., 54 моль). Смесь перемешивали при 35°C в течение 6 часов. Смесь затем дистиллировали 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 М HCl до pH приблизительно 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 доводили до 20°C. Взвесь перемешивали в течение 2 часов, 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, CDCl_3) 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

4. 2. Синтез соединения I

3-[5,7-Дифтор-2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил]-N-[(3S,4R)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамид (соединение I)



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

[00146] 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-гидроксипирролидин-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 приблизительно 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 приблизительно 4,5 л и экстрагировали с помощью EtOAc (1,2 л x 4). Объединенные органические слои промывали с помощью 1,2 л 1 М HCl (x 3), затем водой (1,2 л) и соевым раствором (1,2 л). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , 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. Фильтрация полученного твердого вещества давала продукт в виде белого твердого вещества (62 г, 52%). ^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD) 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вращение плоскости поляризации света: $[\alpha]_{\text{D}}^{20,7} = -14,01$ ($c=1,0$, 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**)

[00147] Раствор 5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1Н-индола **C50** (100 г, 1,0 экв.) в дихлорметане (850 мл, 8,5 об.) встряхивали при 22°C. Загружали метил-3,3-диметоксипропионат (63 мл, 1,1 экв.), а затем трифторуксусную кислоту (96 мл, 3,1 экв.), которую промывали дихлорметаном (25 мл, 0,25 об.). Партию нагревали до 38°C и перемешивали при данной температуре. Через 4 часа партию охлаждали до 22°C и загружали в нее н-гептан (200 мл, 2 об.). Смесь перемешивали в течение по меньшей мере 1 часа 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)-1Н-индол-3-ил]пропаноата (C52)

[00148] В гидрогенизатор загружали метил(Е)-3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1Н-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 помощью остаточного вакуума и полученную смесь перемешивали при 22°C. Сосуд герметично закрывали и проводили три цикла вакуум/продувание с помощью N₂ с последующим одним циклом вакуума/продувки 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 часов. Проводили три цикла вакуум/продувание азотом (N₂). Партию фильтровали через слой Нуфло® 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 часа. 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 по меньшей мере 1 часа. 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)-1Н-индол-3-ил]пропановой кислоты (S12)

[00149] Смесь метил-3-[5,7-дифтор-2-(4-фторфенил)-1Н-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 минут. Полученную смесь нагревали до внутренней температуры 35°C и перемешивали в течение 3 часов. Температуру доводили до 22°C. Применяли вакуум и смесь перегоняли при ≤ 45°C до в общем 3,0 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. HCl (75 мл, 0,9 об.) медленно загружали в смесь при энергичном взбалтывании до достижения партией pH < 3. Внутреннюю температуру

[00150] Смесь **S12** (50,0 г, 1,0 экв.), (3S,4R)-3-амино-4-гидроксипирролидин-2-она гидрохлорида **S2** (25,1 г, 1,05 экв.) и CDMT (30,3 г, 1,1 экв.) в DMF (250 мл, 5 об.) встряхивали и охлаждали до 0°C. В реактор загружали NMM (60 мл, 3,5 экв.) в течение не менее 1 часа, в то же время сохраняя внутреннюю температуру при ≤5°C. Партию перемешивали при приблизительно 5°C в течение не менее 1 часа. Партию нагревали до 22°C в течение по меньшей мере 1 часа и перемешивали при 22°C в течение 16 часов. Партию охлаждали до 0°C. Воду (250 мл, 5 об.) загружали, при поддержании внутренней температуры <20°C. В смесь загружали смесь 90/10 EtOAc/IPA (1000 мл, 20 об.). Затем загружали 6 н. HCl (40 мл, 0,8 об.), поддерживая внутреннюю температуру < 10°C, до достижения pH приблизительно 1-3. Внутреннюю температуру доводили до 22°C и двухфазную смесь перемешивали в течение не менее 0,5 часа. Перемешивание прекращали и обеспечивали разделение фаз в течение не менее 0,5 часа. Нижнюю водную фазу удаляли. Водный слой обратно экстрагировали с помощью смеси 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 менее 0,5 часа и обеспечения осаждения в течение не менее 0,5 часа 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 до 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 менее 17 часов. Смесь затем охлаждали до 22°C в

течение 2 часов и перемешивали в течение не менее 1 часа. 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 $\leq 45^{\circ}\text{C}$ с получением соединения I (52,6 г, выход 80%).

Перекристаллизация соединения I

[00151] В реактор загружали соединение I (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 этой температуре в течение по меньшей мере 0,5 часа. В партию вводили в качестве затравки 0,5 вес. % ранее полученной партии соединения I в виде суспензии в смеси 3:1 IPA/вода (4 мл, 0,1 об.). Смесью перемешивали при 55°C в течение не менее 1,5 часа. Воду (218 мл, 5,8 об.) добавляли в течение минимального периода, составляющего 5 часов, в то же время поддерживая температуру на уровне 55°C . Взвесь охлаждали до 22°C в течение не менее 5 часов и перемешивали в течение не менее 2 часов. 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 $\leq 45^{\circ}\text{C}$ с получением соединения I (34,5 г, выход 92%).

Форма A соединения I

[00152] 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. Смесью 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 часов при 55°C , после чего смесью охлаждали до 22°C в течение 6 часов. Смесью 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. х 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.

Гидрат формы A соединения I

[00153] В 200 мг соединения I загружали 10 мл воды. Взвесь охлаждали до 5°C и обеспечивали ее перемешивание. Гидрат A наблюдали через 3 дня перемешивания.

Гидрат формы B соединения I

[00154] В 1 г соединения I загружали 50 мл воды. Взвесь охлаждали до 5°C и обеспечивали ее перемешивание. Гидрат B наблюдали через 18 часов перемешивания.

Гидрат формы C соединения I

[00155] Раствор соединения I в MeOH герметизировали в системе с помощью водного пара, обеспечивая взаимодействие пара с раствором. Осадок выделяли и анализировали как гидрат формы C.

Гидрат формы D соединения I

[00156] Суспензию формы A соединения I перемешивали с помощью магнитной мешалки при 50°C в течение 2-5 дней в EtOH до выделения и анализа твердого вещества.

Полученное твердое вещество представляло собой гидрат формы D.

Гидрат формы E соединения I

[00157] Прозрачный раствор соединения I в MeOH покрывали с помощью парафина с 3-4 булавочными отверстиями и выдерживали при комнатной температуре, обеспечивая медленное растворение растворителя. Полученная форма представляла собой гидрат формы E.

Гидрат формы F соединения I

[00158] Насыщенный раствор соединения I в ACN охлаждали от 50°C до 5°C со скоростью 0,1°C/мин. Осадок уравнивался при 5°C перед выделением и анализом. Полученное твердое вещество представляло собой гидрат формы F.

Сольват MTBE соединения I

[00159] MTBE добавляли в прозрачный раствор соединения I в MeOH. Осадок перемешивали при комнатной температуре/5°C перед выделением и анализом. Полученное твердое вещество представляло собой сольват MTBE.

Сольват DMF соединения I

[00160] Воду добавляли в прозрачный раствор соединения I в DMF. Осадок перемешивали при комнатной температуре/5°C перед выделением и анализом. Полученное твердое вещество представляло собой сольват DMF.

Аморфная форма соединения I

[00161] Аморфная форма соединения I была получена сушкой распылением раствора соединения I при приблизительно 7% загрузки твердых веществ в 95:5 вес./вес. ацетона:воды.

Пример 2. Форма A соединения I - Процедура синтеза без внесения затравки

[00162] 40 мл раствора соединения I (5 г) в 2-метилтетрагидрофуране загружали в круглодонную колбу объемом 100 мл. Раствор дистиллировали в 15 мл в вакууме 150 мбар при 50°C. Следующий процесс дистилляции затем повторяли трижды: 40 мл 2-метилтетрагидрофурана загружали в колбу, затем полученный раствор дистиллировали до 15 мл в вакууме 150 мбар при 50°C.

[00163] Перегнанный раствор переносили в 100 мл реактор с верхнеприводной мешалкой. 30 мл 2-метилтетрагидрофурана использовали для промывания колбы и переносили в реактор. 5 мл метанола загружали в реактор. Раствор нагревали до 62,5°C. Затем 10 мл гептана загружали в течение 30 минут. Партию выдерживали при 62,5°C в течение 35 минут. Затем 40 мл гептана загружали в течение 4 часов. Твердые вещества выкристаллизовывались при загрузке гептана. Взвесь охлаждали до 25°C в течение 4 часов и выдерживали при 25°C в течение 12 часов. Полученные твердые вещества собирали с помощью вакуумной фильтрации. Влажный осадок переносили в вакуумную печь при 45°C с легким продуванием азотом в течение 24 часов с получением 3,09 г формы A соединения I.

Пример 3. Форма A соединения I - Процедура синтеза с затравочным кристаллом

[00164] В 5 г соединения I загружали 45 мл 2-метилтетрагидрофурана и 5 мл метанола в 100 мл реакторе с верхнеприводной мешалкой. Взвесь нагревали до 62,5°C и выдерживали в течение 20 минут. Затем 15 мл гептана загружали в течение 1 часа. В партию добавляли затравочные кристаллы 25 мг формы A соединения I и выдерживали при 62,5°C в течение 1 часа. Затем 35 мл гептана загружали в течение 5,5 часов. Взвесь охлаждали до 25°C в течение более чем 8 часов и выдерживали при 25°C в течение 35 часов. Полученные твердые вещества собирали с помощью вакуумной фильтрации. Влажный осадок переносили в вакуумную печь при 45°C с легким продуванием азота в течение 52 часов с получением 4,37 г продукта. Полученное твердое вещество представляло собой форму A соединения I.

Пример 4. Форма A соединения I - Альтернативная процедура синтеза с затравочным кристаллом

[00165] В 5 г соединения I загружали 40 мл 2-метилтетрагидрофурана и 10 мл этанола в 100 мл реактор с верхнеприводной мешалкой. Взвесь нагревали до 62,5°C и выдерживали при этой температуре в течение 20 минут. Затем 5 мл гептана загружали в течение 5 минут. Затем в партию вводили затравку 60 мг формы A соединения I и выдерживали при 62,5°C в течение 1 часа. Затем 20 мл гептана загружали в течение 8 часов. Затем 25 мл гептана загружали в течение 4 часов. Взвесь охлаждали до 25°C в течение более чем 4 часов и выдерживали при 25°C в течение 4 часов. Полученные твердые вещества собирали с помощью вакуумной фильтрации. Влажный осадок переносили в вакуумную печь при 45°C с легким продуванием азотом в течение 27,3 часов с получением 3,67 г формы A соединения I.

Пример 5. Твердые формы соединения I

Эксперимент твердофазного ЯМР - Применяется ко всем твердым формам соединения I, раскрытым в данном документе

[00166] Применяли спектрометр Bruker-Biospin 400 МГц с широким отверстием, оснащенный датчиком HFX 4 мм Bruker-Biospin. Образцы помещали в роторы ZrO₂ диаметром 4 мм и вращали при условии магического угла (MAS) со скоростью вращения, выставленной, как правило, на 12,5 кГц. Время релаксации протонов измеряли с применением эксперимента ¹H MAS T₁ по восстановлению показателя соотношения релаксации с целью настроить необходимое ожидание восстановления ¹³C в эксперименте MAS с кросс-поляризацией (CP). Время релаксации фтора измеряли с применением эксперимента ¹⁹F MAS T₁ по восстановлению показателя соотношения релаксации с целью настроить необходимое ожидание восстановления ¹⁹F в эксперименте MAS. Время контакта CP углерода в эксперименте CPMAS выставляли на 2 мс. Использовали импульс протона CP с линейным изменением амплитуды (от 50% до 100%). Соответствие углерода условию Хартманна-Хана оптимизировали на внешнем эталонном образце (глицин). Как спектры углерода, так и спектры фтора записывали с помощью развязки по протонам с применением последовательности развязки TRPM15 с напряженностью поля, составляющей примерно 100 кГц.

5. 1. Сольват формы А соединения I с этанолом

А. Процедура синтеза

[00167] 100 мг формы А соединения I добавляли в 1 мл безводного этанола с получением взвеси при температуре окружающей среды. Взвесь затем охлаждали до 5°C и перемешивали в течение 2 недель. Выделенный влажный осадок был сольватом формы А соединения I с этанолом.

В. Порошковая рентгеновская дифракция

[00168] Порошковую дифрактограмму (XRPD) порошковой рентгеновской дифракции для сольвата формы А соединения I с этанолом получали при комнатной температуре в режиме отражения, используя Bruker Advance, оборудованный детектором Vantec-1. Образец анализировали в кремниевой кювете в диапазоне 3-40° 2-тета в непрерывном режиме с размером шага, составляющим 0,0144531°, и временем на стадию, составляющим 0,25 секунды. Образец вращали при 15 об./мин. Дифрактограмма XRPD для сольвата формы А соединения I с этанолом представлена на **фиг. 1**, и данные подытожены ниже в таблице 1.

Таблица 1. Перечень пиков с XRPD-дифрактограммы сольвата формы А соединения I с этанолом

Пики XRPD.	Угол (градусы 2-тета $\pm 0,2$)	Интенсивность, %
1	14,7	100,0
2	24,8	87,9
3	18,1	54,9
4	24,4	49,9
5	14,8	47,2
6	23,5	33,3
7	7,7	32,1
8	21,5	31,6
9	14,4	30,0
10	7,3	20,2
11	22,0	17,3
12	25,9	17,0
13	13,7	14,5
14	23,9	14,2
15	27,5	12,2
16	22,2	12,1
17	19,2	12,1

18	29,1	11,2
19	30,5	10,7
20	26,3	10,6
21	20,5	10,6
22	16,8	10,5

С. Твердофазный ЯМР

[00169] ^{13}C CPMAS сольвата формы А соединения I с этанолом (**фиг. 2**) получали при 275К с частотой вращения 10 кГц и используя адамантан в качестве эталона. Пики перечислены в таблице 2 ниже.

Таблица 2. Перечень пиков с ^{13}C CPMAS сольвата формы А соединения I с этанолом

№ пика	Химический сдвиг [ppm]	Интенсивность [отн.]
1	179,4	31,8
2	176,2	36,1
3	174,3	32,0
4	171,9	28,5
5	162,8	10,6
6	160,7	18,3
7	157,4	12,8
8	155,1	18,1
9	149,6	16,8
10	147,1	25,0
11	135,4	39,0
12	132,6	30,4
13	131,2	63,7
14	128,0	100,0
15	126,4	50,2
16	120,6	47,3
17	116,7	65,5
18	112,4	48,8
19	109,1	45,9
20	99,1	35,9
21	96,7	25,4
22	76,0	25,7

23	73,0	42,3
24	60,9	26,5
25	58,0	84,9
26	57,5	99,1
27	44,7	37,5
28	37,7	41,9
29	37,0	45,4
30	25,0	31,1
31	22,6	39,2
32	18,9	53,1
33	18,0	80,4

[00170] ^{19}F MAS сольвата формы А соединения I с этанолом (**фиг. 3**) получали при 275K с частотой вращения 10 кГц и используя адамантан как эталон. Пики перечислены в таблице 3 ниже.

Таблица 3. Перечень пиков с ^{19}F MAS сольвата формы А соединения I с этанолом

№ пика	Химический сдвиг [ppm]	Интенсивность [отн.]
1	-111,5	8,0
2	-113,0	8,0
3	-122,9	12,5
4	-126,0	12,4
5	-131,2	10,9
6	-136,0	9,2

6.

7. 2. Сольват формы В соединения I с этанолом

А. Процедура синтеза

[00171] 100 мг формы А соединения I добавляли в 1 мл безводного этанола с получением взвеси при температуре окружающей среды. Взвесь затем охлаждали до 5°C и перемешивали в течение 2 недель. Влажный осадок выделяли и сушили в вакууме при 45°C в течение ночи. Высушенное твердое вещество представляло собой сольват формы В соединения I с этанолом.

В. Порошковая рентгеновская дифракция

[00172] Порошковую дифрактограмму (XRPD) порошковой рентгеновской дифракции для сольвата формы В соединения I с этанолом получали при комнатной температуре в режиме отражения, используя Bruker Advance, оборудованный детектором Vantec-1. Образец анализировали в кремниевой кювете в диапазоне 3-40° 2-тета в непрерывном режиме с размером шага, составляющим 0,0144531°, и временем на стадию,

составляющим 0,25 секунды. Образец вращали при 15 об./мин. Дифрактограмма XRPD для сольвата формы В соединения I с этанолом представлена на **фиг. 4**, и данные подытожены ниже в таблице 4.

Таблица 4. Перечень пиков с XRPD-дифрактограммы сольвата формы В соединения I с этанолом

Пики XRPD	Угол (градусы 2-тета $\pm 0,2$)	Интенсивность, %
1	15,3	100,0
2	15,6	95,2
3	15,1	65,2
4	7,6	58,3
5	24,0	47,4
6	4,9	46,4
7	8,3	45,6
8	16,8	39,4
9	8,1	33,0
10	9,9	30,0
11	9,8	27,0
12	20,2	25,4
13	17,0	23,3
14	18,1	21,8
15	19,5	21,6
16	19,2	20,0
17	26,0	19,3
18	18,9	18,7
19	27,0	18,0
20	11,4	17,6
21	13,7	16,8
22	23,2	14,5
23	24,5	14,2
24	22,8	13,1
25	4,1	10,0

С. Термогравиметрический анализ

[00173] Термогравиметрический анализ сольвата формы В соединения I с этанолом измеряли с помощью ТА TGA Q5000 от TA Instruments. Образец сканировали от 25°C до

350°C со скоростью нагревания 10°C в минуту при продувке азотом.

[00174] Термограмма TGA (**фиг. 5**) показала множество событий потери веса от температуры окружающей среды до 135°C до всего приблизительно 3% от исходного веса.

D. Анализ с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии

[00175] Анализ с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии сольвата формы В соединения I с этанолом измеряли с помощью TA Q2000 DSC от TA Instruments. Образец помещали на алюминиевый поднос, вместе с пустым алюминиевым эталонным подносом в калориметрической ячейке. Калориметрическую ячейку закрывали и сканировали от 25°C до 360°C со скоростью нагревания 10°C в минуту в потоке азота.

[00176] Термограмма (**фиг. 6**) показала множество эндотермических и экзотермических пиков около 78°C, 128°C, 148°C и 197°C.

8. 3. Форма А сокристалла лимонной кислоты и соединения I

A. Процедура синтеза

[00177] 100 мг формы А соединения I и 50 мг лимонной кислоты добавляли в 20 мкл смеси растворителей (84 вес. % 2-пропанола с 16 вес. % воды) в емкость мельницы со стальными шариками. Шариковую мельницу встряхивали при 15 Гц в течение 30 минут. Анализированное твердое вещество представляло собой форму А сокристалла лимонной кислоты и соединения I.

В. Порошковая рентгеновская дифракция

[00178] Порошковую дифрактограмму (XRPD) порошковой рентгеновской дифракции формы А сокристалла лимонной кислоты и соединения I получали при комнатной температуре в режиме отражения с помощью Bruker Advance, оборудованного детектором Vantec-1. Образец анализировали в кремниевой кювете в диапазоне 3-40° 2-тета в непрерывном режиме с размером шага, составляющим 0,0144531°, и временем на стадию, составляющим 0,25 секунды. Образец вращали при 15 об./мин.

[00179] XRPD -дифрактограмма для формы А сокристалла лимонной кислоты и соединения I представлена на **фиг. 7**, и данные подытожены ниже в таблице 5.

Таблица 5. Перечень пиков с XRPD-дифрактограммы формы А сокристалла лимонной кислоты и соединения I

Пики XRPD	Угол (градусы 2-тета $\pm 0,2$)	Интенсивность, %
1	18,8	100,0
2	21,9	91,8
3	23,5	82,0
4	4,7	55,7
5	18,1	50,6
6	21,5	34,2
7	27,0	19,9
8	22,5	19,1

9	17,7	17,7
10	20,4	15,6
11	25,2	13,7
12	29,0	13,6

С. Термогравиметрический анализ

[00180] Термогравиметрический анализ формы А сокристалла лимонной кислоты и соединения I измеряли с помощью ТА TGA Q5000 от TA Instruments. Образец сканировали от 25°C до 350°C со скоростью нагревания 10°C в минуту при продувке азотом.

[00181] Термограмма TGA (**фиг. 8**) показала постепенную потерю веса от температуры окружающей среды до термического разложения.

Д. Анализ с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии

[00182] Анализ дифференциальной сканирующей калориметрии формы А сокристалла лимонной кислоты и соединения I измеряли с помощью ТА Q2000 DSC от TA Instruments. Образец помещали на алюминиевый поднос, вместе с пустым алюминиевым эталонным подносом в калориметрической ячейке. Калориметрическую ячейку закрывали и сканировали от 25°C до 360°C со скоростью нагревания 10°C в минуту в потоке азота.

[00183] Термограмма (**фиг. 9**) показала эндотермический пик при около 185°C.

9. 4. Форма В соединения I

10. А. Процедура синтеза

[00184] 50 мг аморфной формы соединения I помещали на чашку Петри и подвергали действию паров гептана при температуре окружающей среды в течение приблизительно одного месяца. Полученное твердое вещество представляло собой форму В соединения I.

11. В. Рентгеновская порошковая дифрактометрия

[00185] Порошковую дифрактограмму (XRPD) порошковой рентгеновской дифракции формы В соединения I получали при комнатной температуре в режиме отражения с помощью Bruker Advance, оборудованного детектором Vantec-1. Образец анализировали в кремниевой кювете в диапазоне 3-40° 2-тета в непрерывном режиме с размером шага, составляющим 0,0144531°, и временем на стадию, составляющим 0,25 секунды. Образец вращали при 15 об./мин. XRPD-дифрактограмма для формы В соединения I представлена на **фиг. 10**, и данные подытожены ниже в таблице 6.

Таблица 6. Перечень пиков с XRPD-дифрактограммы формы В соединения I

Пики XRPD	Угол (градусы 2-тета $\pm 0,2$)	Интенсивность, %
1	19,9	100,0
2	23,1	63,5

Пики XRPD	Угол (градусы 2-тета $\pm 0,2$)	Интенсивность, %
3	11,3	44,9
4	22,0	40,3
5	27,1	35,5
6	11,6	33,8
7	17,0	31,2
8	14,3	28,2
9	24,4	27,2
10	12,8	24,6
11	11,8	24,6
12	28,7	22,9
13	16,2	20,4
14	13,5	18,7
15	5,6	18,4
16	12,2	17,4
17	15,1	13,0
18	18,3	11,4

12. С. Анализ дифференциальной сканирующей калориметрии

[00186] Анализ с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии формы В соединения I измеряли с помощью TA Q2000 DSC от TA Instruments. Образец помещали на алюминиевый поднос, затем вместе с пустым алюминиевым эталонным подносом в калориметрическую ячейку. Калориметрическую ячейку закрывали и сканировали от 25°C до 300°C со скоростью нагревания 2°C в минуту в потоке азота.

[00187] Термограмма (**фиг. 11**) показала множество эндотермических и экзотермических пиков около 69°C, 190°C и 195°C.

13. 5. Смеси формы А соединения I и формы В соединения I

14. А. Процедура синтеза

[00188] Соединение I суспендировали в гептане в течение приблизительно 5 дней при 5°C, и полученное твердое вещество выделяли. Полученное твердое вещество было смесью формы А соединения I и формы В соединения I (приблизительно 64% формы А с приблизительно 36% формы В).

15. В. Твердофазный ЯМР (SSNMR)

[00189] ^{13}C CPMAS для соединения I (приблизительно 64% формы А с приблизительно 36% формы В) (**фиг. 12**) получали при 275К с 12,5 кГц частотой вращения и используя адамантан в качестве эталона. Пики перечислены ниже в таблице 7.

Таблица 7. Перечень пиков с ^{13}C CPMAS соединения I (смесь формы А и формы В)

№ пика	Химический сдвиг [ppm]	Интенсивность [отн.]
1	178,5	42,51
2	176,6	51,58
3	172,6	12,5
4	163,8	6,07
5	162,8	7,94
6	162,3	8,91
7	161,8	11,1
8	161,3	12,91
9	160,3	11,72
10	156,8	14,38
11	154,3	16,15
12	148,4	8,23
13	147,5	9,07
14	139,8	12,78
15	132,9	38,05
16	131,4	65,14
17	129,7	15,96
18	129,2	17,4
19	127,7	100
20	125,2	25,53
21	121,0	10,5
22	119,3	24,82
23	118,4	17,68
24	117,5	33,39
25	116,1	35,2
26	115,5	33,31
27	112,1	50,85
28	109,7	18,71
29	101,9	42,65
30	98,5	22,26
31	96,7	16,92

№ пика	Химический сдвиг [ppm]	Интенсивность [отн.]
32	95,5	14,06
33	76,4	22,25
34	73,2	59,32
35	59,1	45,45
36	46,4	46,68
37	38,8	56,54
38	35,5	19,36
39	32,6	13,76
40	29,8	5,56
41	24,2	56,48
42	23,3	17,3
43	22,3	4,13
44	20,9	25,11
45	14,2	12,39

16.

[00190] ^{13}C CPMAS для формы В соединения I (**фиг. 13**) получали при 275K с 12,5 кГц частотой вращения и используя адамантан как эталон на основе математического вычитания формы А из смеси приблизительно 64% формы А с приблизительно 36% формы В. Пики перечислены ниже в таблице 8.

Таблица 8. Перечень пиков с ^{13}C CPMAS для соединения I (форма В)

№ пика	Химический сдвиг [ppm]	Интенсивность [отн.]
1	177,0	38,57
2	172,6	41,56
3	164,3	11,88
4	161,3	27,63
5	139,8	42,99
6	132,9	40,16
7	132,0	31,83
8	131,2	100
9	129,7	49,78
10	129,2	52,21
11	127,7	27,25
12	126,7	21,25

13	125,3	20,89
14	121,0	27,68
15	118,4	29,29
16	116,1	82,63
17	109,7	61,68
18	98,5	65,19
19	95,5	32,17
20	76,4	74,54
21	60,0	47,59
22	59,0	21,43
23	47,2	21,09
24	46,3	27,13
25	45,5	27,35
26	35,5	62,43
27	20,9	83,51

[00191] ^{19}F -MAS соединения I (приблизительно 64% формы А, смешанные с приблизительно 36% формы В) (**фиг. 14**) получали при 275К с 12,5 кГц частотой вращения и используя адамантан как эталон. Пики перечислены ниже в таблице 9.

Таблица 9. Перечень пиков с ^{19}F -MAS соединения I (смесь формы А и формы В)

№ пика	Химический сдвиг [ppm]	Интенсивность [отн.]
1	-107,9	5,9
2	-115,4	12,5
3	-115,8	9,13
4	-119,6	12,42
5	-120,6	9,44
6	-128,4	3,4
7	-129,1	3,21
8	-136,9	4,1
9	-138,1	4,31

[00192] ^{19}F -MAS формы В соединения I (**фиг. 15**), что определено на основе математического вычитания спектров формы А из спектров смеси твердых форм, содержащей приблизительно 64% формы А и приблизительно 36% формы В, получали при 275К с 12,5 кГц частотой вращения и используя адамантан как эталон. Пики перечислены ниже в таблице 10.

Таблица 10. Перечень пиков с ^{19}F -MAS соединения I (форма B)

№ пика	Химический сдвиг [ppm]	Интенсивность [отн.]
1	-107,9	9,03
2	-115,3	10,87
3	-120,6	12,5
4	-128,4	5,2
5	-129,1	4,89

2. Другие варианты осуществления

[00193] В настоящем изобретении предусмотрены только неограничивающие иллюстративные варианты осуществления настоящего изобретения. Специалисту в данной области техники будет понятно, что, основываясь на настоящем изобретении и формуле изобретения, можно осуществлять различные изменения, модификации и вариации без отступления от сущности и объема настоящего изобретения, как определено в следующей формуле изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Сольват формы А соединения I с этанолом.
2. Сольват формы А соединения I с этанолом по п. 1, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при $14,4 \pm 0,2$ и/или $21,5 \pm 0,2$ градусов угла два-тета.
3. Сольват формы А соединения I с этанолом по п. 1, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналом при $14,4 \pm 0,2$ и/или $21,5 \pm 0,2$ градусов угла два-тета и (b) сигналом при $23,5 \pm 0,2$ и/или $24,8 \pm 0,2$ градусов угла два-тета.
4. Сольват формы А соединения I с этанолом по п. 1, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой на **фиг. 1**.
5. Сольват формы А соединения I с этанолом по п. 1, характеризующийся спектром ^{13}C -ЯМР с одним или более сигналами, выбранными из $18,0 \pm 0,2$ ppm, $57,5 \pm 0,2$ ppm, $58,0 \pm 0,2$ ppm, $116,7 \pm 0,2$ ppm и $128,0 \pm 0,2$ ppm.
6. Сольват формы А соединения I с этанолом по п. 1, характеризующийся спектром ^{19}F -ЯМР с сигналом при одном или более значениях в ppm, выбранных из $-136,0 \pm 0,2$ ppm, $131,2 \pm 0,2$ ppm, $-126,0 \pm 0,2$ ppm, $-122,9 \pm 0,2$ ppm, $-113,0 \pm 0,2$ ppm и $-111,5 \pm 0,2$ ppm.
7. Сольват формы В соединения I с этанолом.
8. Сольват формы В соединения I с этанолом по п. 7, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при $11,4 \pm 0,2$ и/или $15,3 \pm 0,2$ градусов угла два-тета.
9. Сольват формы В соединения I с этанолом по п. 7, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналом при $11,4 \pm 0,2$ и/или $15,3 \pm 0,2$ градусов угла два-тета и (b) сигналом при $19,5 \pm 0,2$ градусов угла два-тета.
10. Сольват формы В соединения I с этанолом по п. 7, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой на **фиг. 4**.
11. Сокристалл формы А соединения I и лимонной кислоты.
12. Сокристалл формы А соединения I и лимонной кислоты по п. 11, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при одном или более значениях в градусах угла два-тета, выбранных из $4,7 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$, $21,9 \pm 0,2$ и $23,5 \pm 0,2$.
13. Сокристалл формы А соединения I и лимонной кислоты по п. 11, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при двух или более значениях в градусах угла два-тета, выбранных из $4,7 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$, $21,9 \pm 0,2$ и $23,5 \pm 0,2$.
14. Сокристалл формы А соединения I и лимонной кислоты по п. 11, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой на **фиг. 7**.
15. Форма В соединения I.

16. Форма В соединения I по п. 15, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при одном или более значениях в градусах угла два-тета, выбранных из $11,8 \pm 0,2$, $12,2 \pm 0,2$ и $13,5 \pm 0,2$.

17. Форма В соединения I по п. 15, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при двух или более значениях в градусах угла два-тета, выбранных из $11,8 \pm 0,2$, $12,2 \pm 0,2$ и $13,5 \pm 0,2$.

18. Форма В соединения I по п. 15, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой на **фиг. 10**.

19. Форма В соединения I по п. 15, характеризующаяся спектром ^{19}F -ЯМР с сигналом при одном или более значениях в ppm, выбранных из $-129,1 \pm 0,2$ ppm, $-128,4 \pm 0,2$ ppm, $-120,6 \pm 0,2$ ppm, $-115,3 \pm 0,2$ ppm и $-107,9 \pm 0,2$ ppm.

20. Форма В соединения I по п. 15, характеризующаяся спектром ^{19}F -ЯМР с сигналом при двух или более значениях в ppm, выбранных из $-129,1 \pm 0,2$ ppm, $-128,4 \pm 0,2$ ppm, $-120,6 \pm 0,2$ ppm, $-115,3 \pm 0,2$ ppm и $-107,9 \pm 0,2$ ppm.

21. Форма В соединения I по п. 15, характеризующаяся спектром ^{19}F -ЯМР с сигналом при трех или более значениях в ppm, выбранных из $-129,1 \pm 0,2$ ppm, $-128,4 \pm 0,2$ ppm, $-120,6 \pm 0,2$ ppm, $-115,3 \pm 0,2$ ppm и $-107,9 \pm 0,2$ ppm.

22. Форма В соединения I по п. 15, характеризующаяся спектром ^{19}F -ЯМР с сигналом при четырех или более значениях в ppm, выбранных из $-129,1 \pm 0,2$ ppm, $-128,4 \pm 0,2$ ppm, $-120,6 \pm 0,2$ ppm, $-115,3 \pm 0,2$ ppm и $-107,9 \pm 0,2$ ppm.

23. Форма В соединения I по п. 15, характеризующаяся спектром ^{19}F -ЯМР с сигналами при $-129,1 \pm 0,2$ ppm, $-128,4 \pm 0,2$ ppm, $-120,6 \pm 0,2$ ppm, $-115,3 \pm 0,2$ ppm и $-107,9 \pm 0,2$ ppm.

24. Форма В соединения I по п. 15, характеризующаяся спектром ^{19}F -ЯМР, по сути подобным таковому на **фиг. 15**.

25. Фармацевтическая композиция, содержащая твердую форму соединения I по любому из пп. 1-24 и фармацевтически приемлемый носитель.

26. Способ лечения опосредованного APOL1 заболевания почек, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, твердой формы соединения I по любому из пп. 1-24 или фармацевтической композиции по п. 25.

27. Способ по п. 26, где опосредованное APOL1 заболевание почек выбрано из ESKD, NDKD, FSGS, ВИЧ-ассоциированной нефропатии, артерионефросклероза, люпус-нефрита, микроальбуминурии и хронического заболевания почек.

28. Способ по п. 27, где опосредованное APOL1 заболевание почек представляет собой FSGS.

29. Способ по п. 27, где опосредованное APOL1 заболевание почек представляет собой NDKD.

30. Способ по п. 27, где опосредованное APOL1 заболевание почек представляет собой ESKD.

31. Способ по любому из пп. 26-30, где опосредованное APOL1 заболевание почек

ассоциировано с генетическими аллелями APOL1, выбранными из гомозиготного G1: S342G:I384M и гомозиготного G2: N388del:Y389del.

32. Способ по любому из пп. 26-30, где опосредованное APOL1 заболевание почек ассоциировано со сложными гетерозиготными генетическими аллелями APOL1 G1: S342G:I384M и G2: N388del:Y389del.

33. Способ ингибирования активности APOL1, включающий приведение в контакт указанного APOL1 с твердой формой соединения I по любому из пп. 1-24 или фармацевтической композицией по п. 25.

34. Применение твердой формы соединения I по любому из пп. 1-24 в изготовлении лекарственного препарата для лечения опосредованного APOL1 заболевания почек.

35. Твердая форма соединения I по любому из пп. 1-24 или фармацевтическая композиция по п. 25 для применения в лечении опосредованного APOL1 заболевания почек.

36. Способ получения сольвата формы A соединения I с этанолом, включающий: смешивание формы A соединения I с безводным этанолом; охлаждение до 5°C, и перемешивание в течение приблизительно 2 недель, и выделение сольвата формы A соединения I с этанолом.

37. Способ получения сольвата формы B соединения I с этанолом, включающий: смешивание формы A соединения I с безводным этанолом; охлаждение до 5°C и перемешивание в течение приблизительно 2 недель; выделение влажного осадка; высушивание под вакуумом при 45°C и выделение сольвата формы B соединения I с этанолом.

38. Способ получения сокристалла формы A соединения I и лимонной кислоты, включающий:

объединение формы A соединения I и лимонной кислоты в емкости шаровой мельницы со смесью пропанол/вода;

встряхивание при 15 Гц в течение приблизительно 30 минут и выделение сокристалла формы A соединения I и лимонной кислоты.

39. Способ получения формы A соединения I, включающий: многократную перегонку соединения I в 2-метилтетрагидрофуране; нагревание до 62,5°C в растворителе, содержащем метанол, в течение приблизительно 35 минут;

охлаждение до 25°C и выделение формы A соединения I.

40. Способ получения формы A соединения I, включающий: смешивание соединения I в 2-метилтетрагидрофуране и растворителе, содержащем метанол;

нагревание до 62,5°C в течение приблизительно 20 минут; загрузку гептана в течение приблизительно 1 часа;

добавление затравочных кристаллов формы А соединения I;
выдерживание при 62,5°C в течение приблизительно 1 часа;
загрузку гептана в течение приблизительно 5,5 часов;
охлаждение до 25°C и
выделение формы А соединения I.

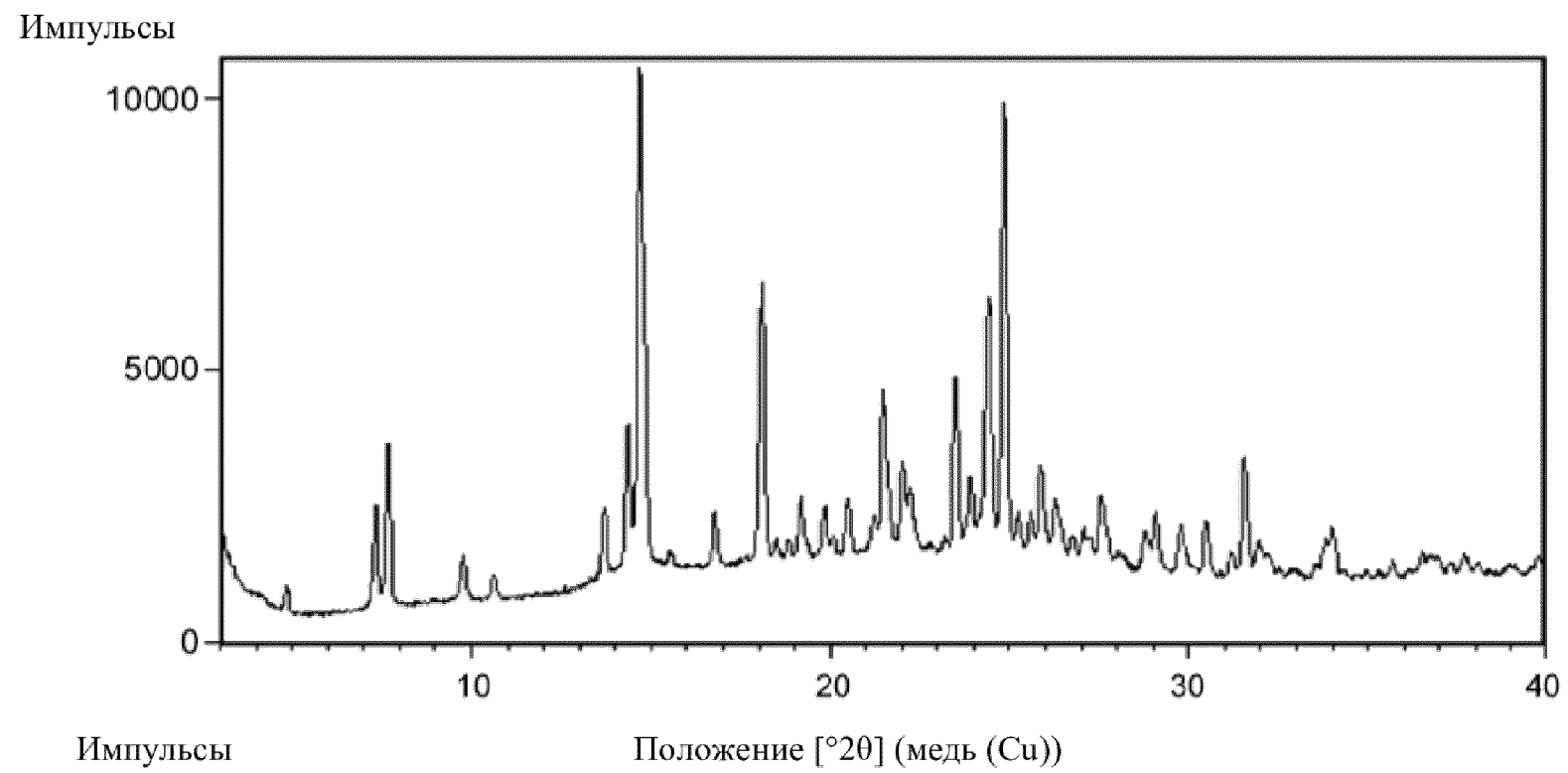
41. Способ по п. 39 или п. 40, где растворитель, содержащий метанол, представляет собой метанол.

42. Способ получения формы А соединения I, включающий:
смешивание соединения I в 2-метилтетрагидрофуране и растворителе, содержащем этанол;

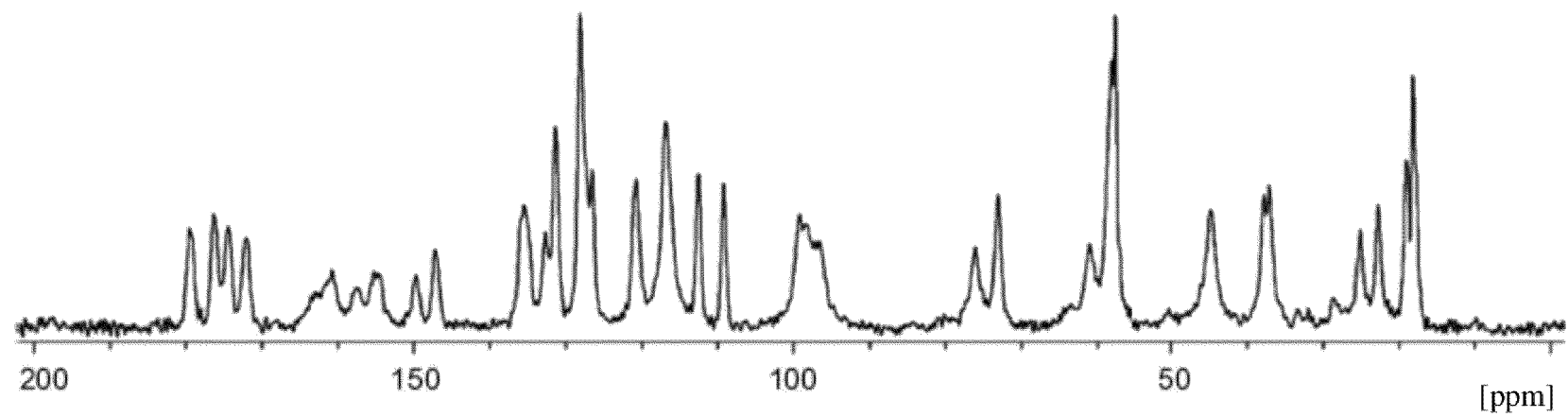
нагревание до 62,5°C в течение приблизительно 20 минут;
загрузку гептана в течение приблизительно 5 минут;
добавление затравочных кристаллов формы А соединения I;
выдерживание при 62,5°C в течение приблизительно 1 часа;
загрузку гептана в течение приблизительно 12 часов;
охлаждение до 25°C и
выделение формы А соединения I.

43. Способ получения формы В соединения I, включающий:
воздействие на аморфную форму соединения I паров гептана при температуре окружающей среды в течение приблизительно 1 месяца и
выделение формы В соединения I.

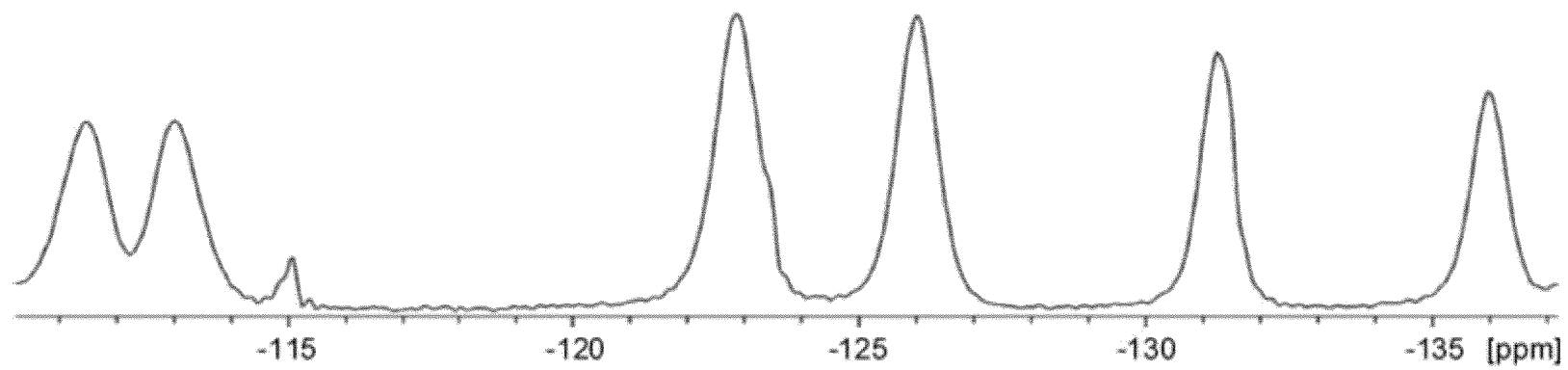
По доверенности



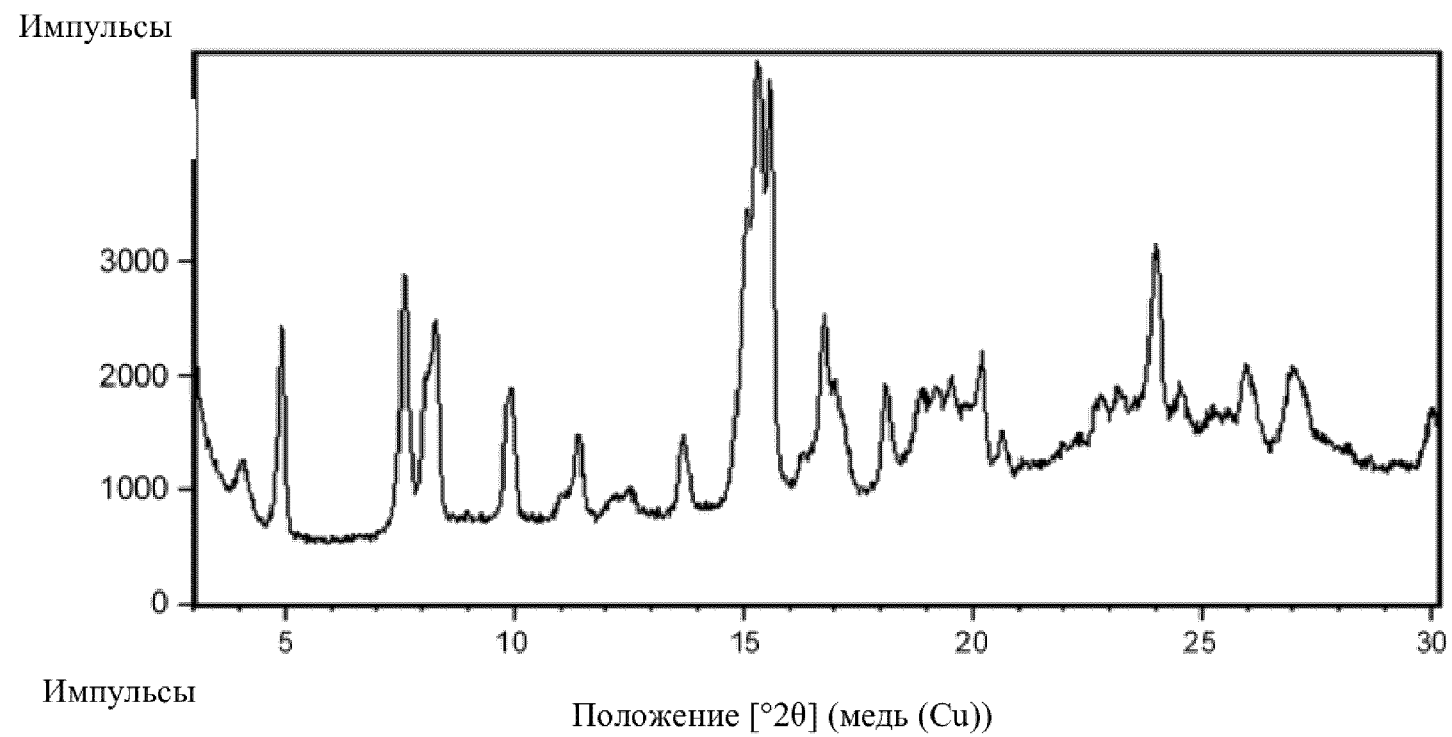
Фиг. 1



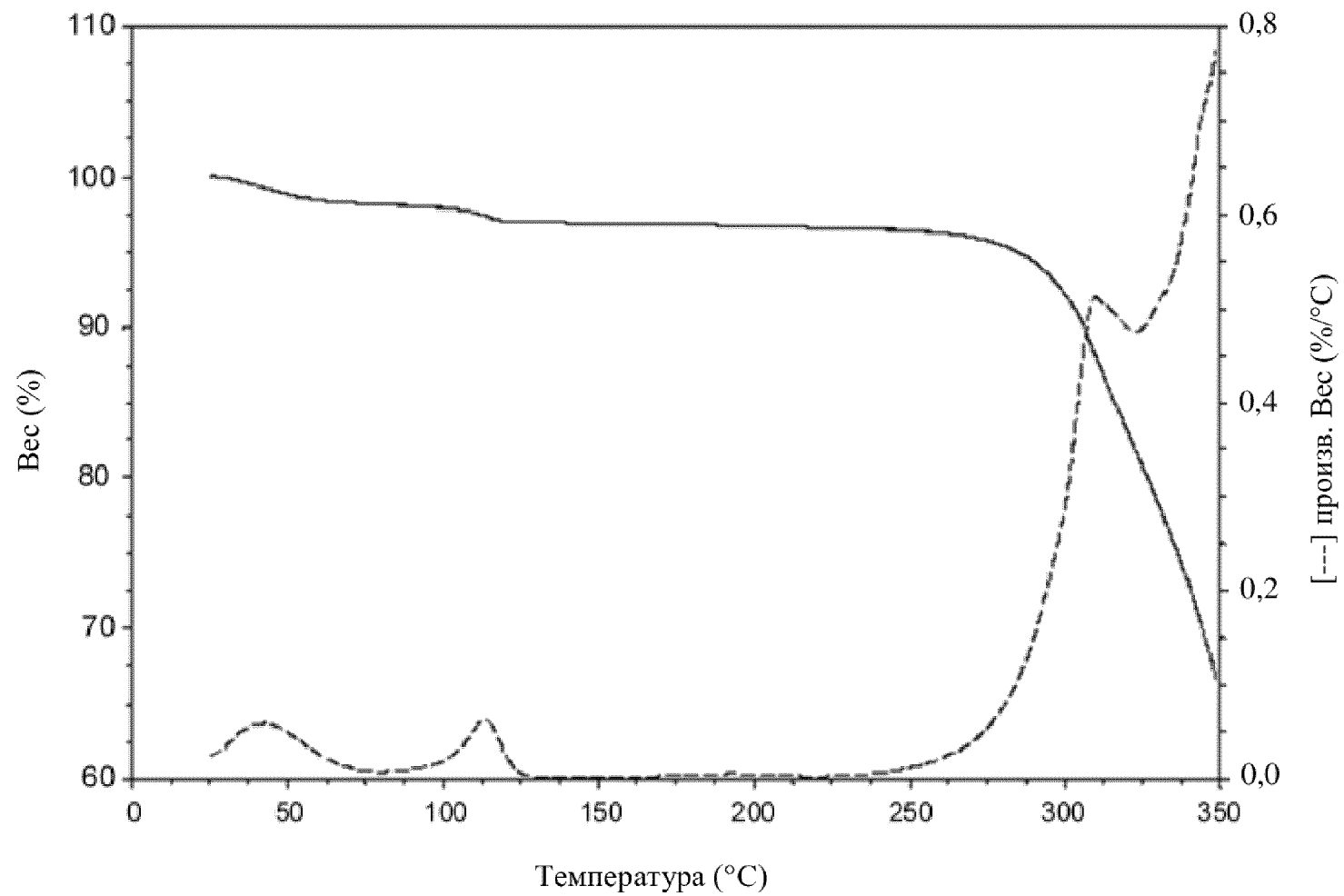
Фиг. 2



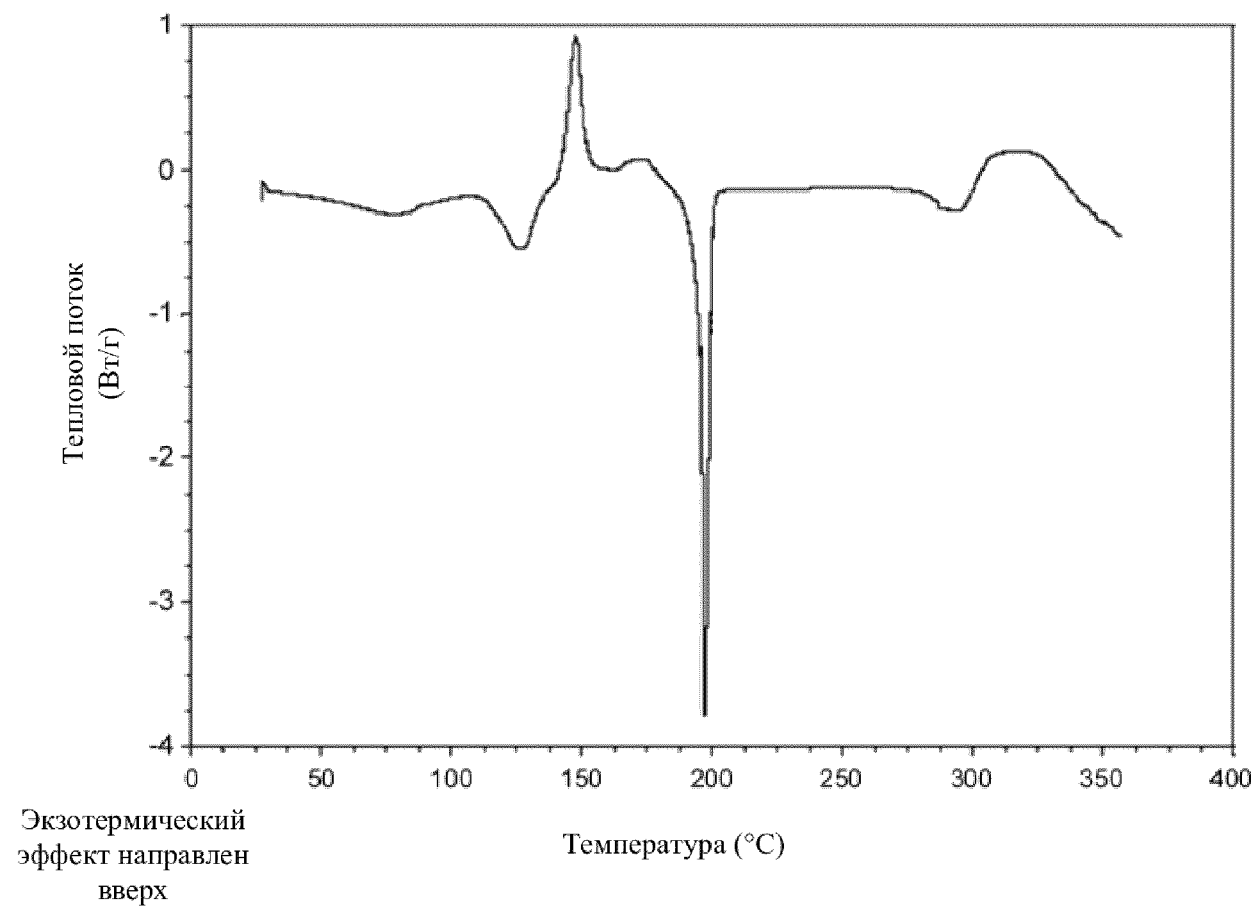
Фиг. 3



Фиг. 4

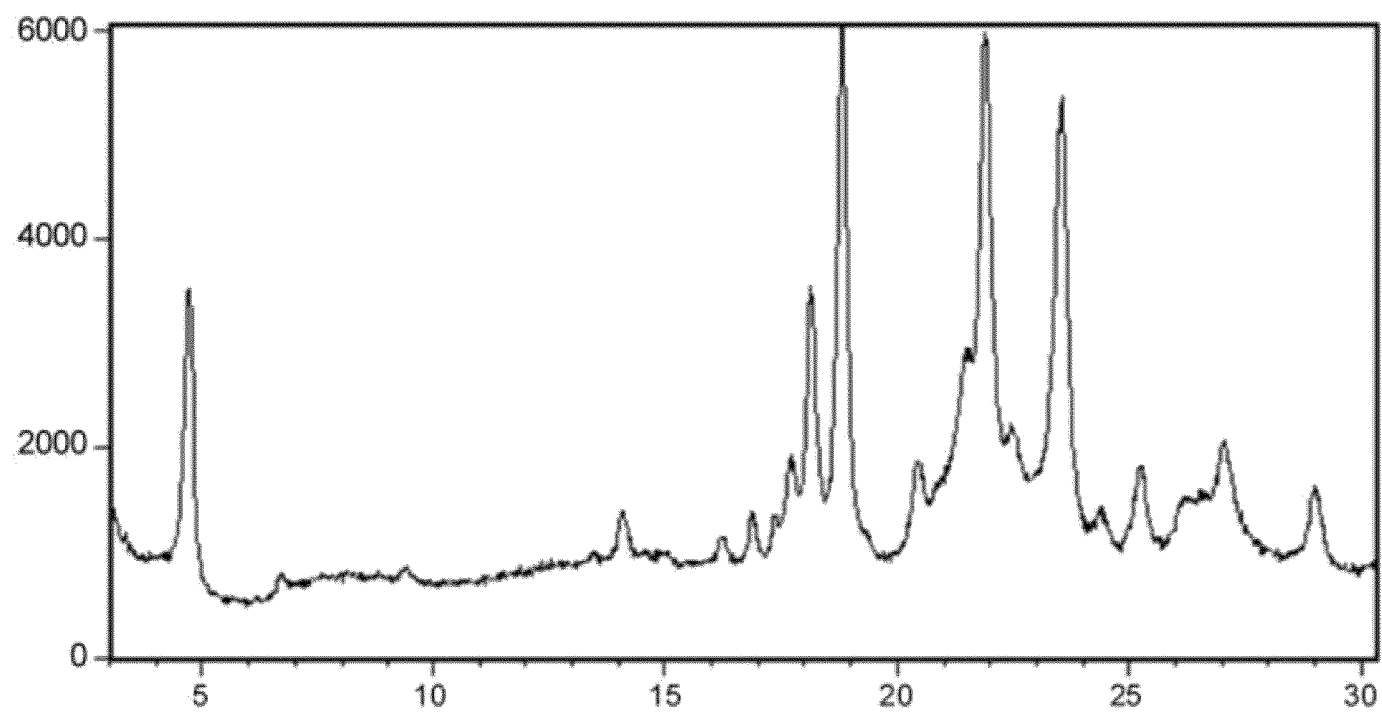


Фиг. 5



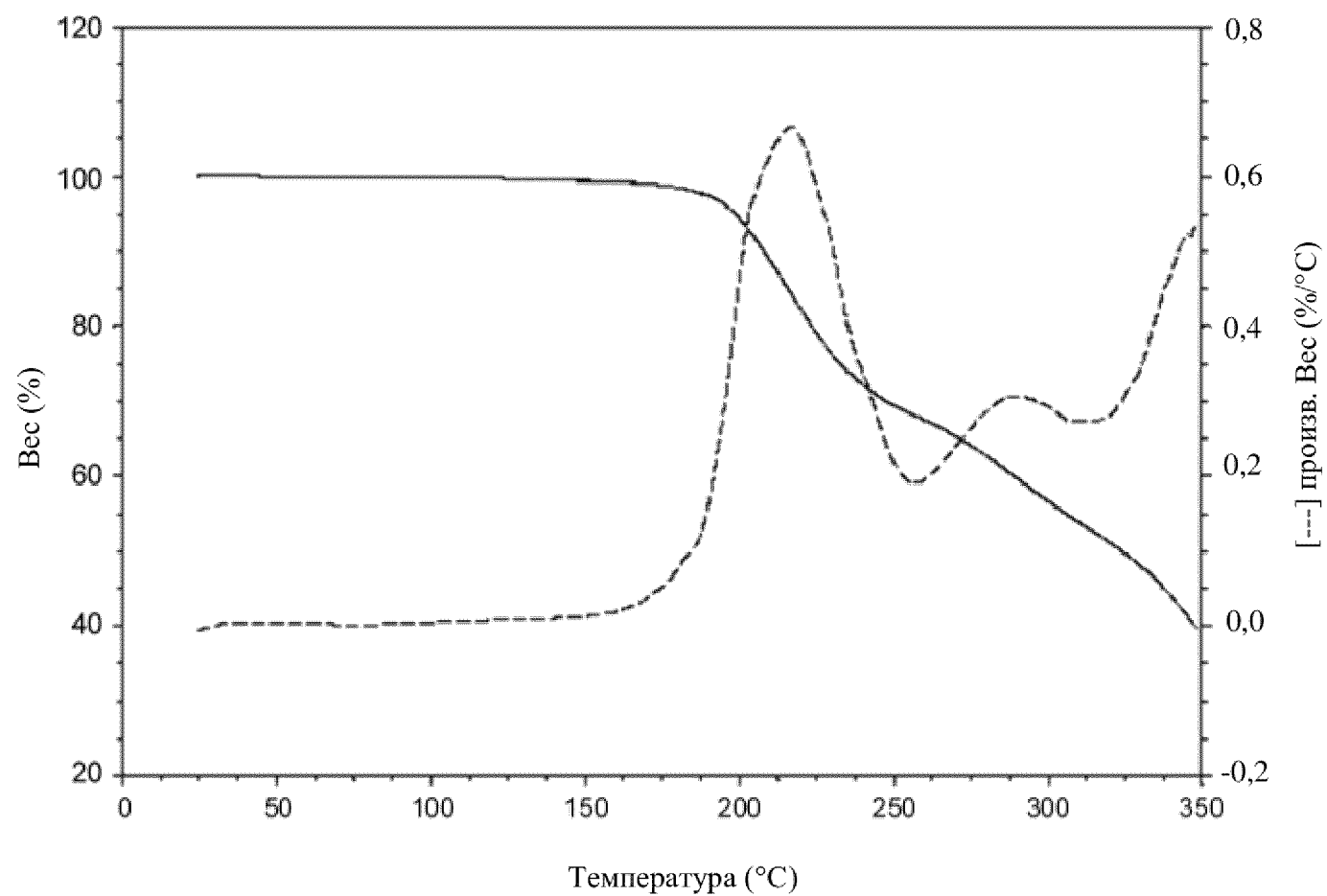
Фиг. 6

Импульсы

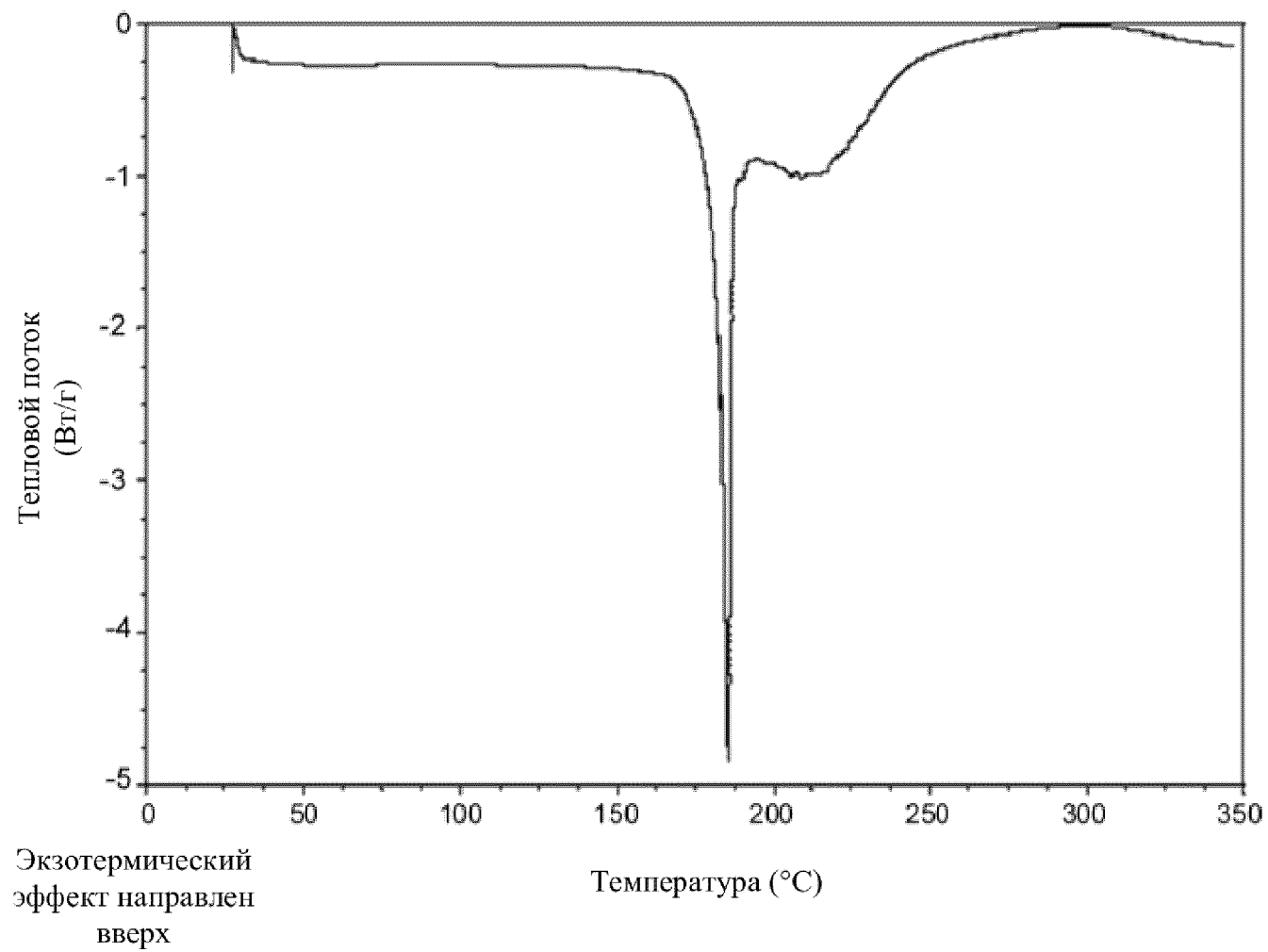


Положение [°2θ] (медь (Cu))

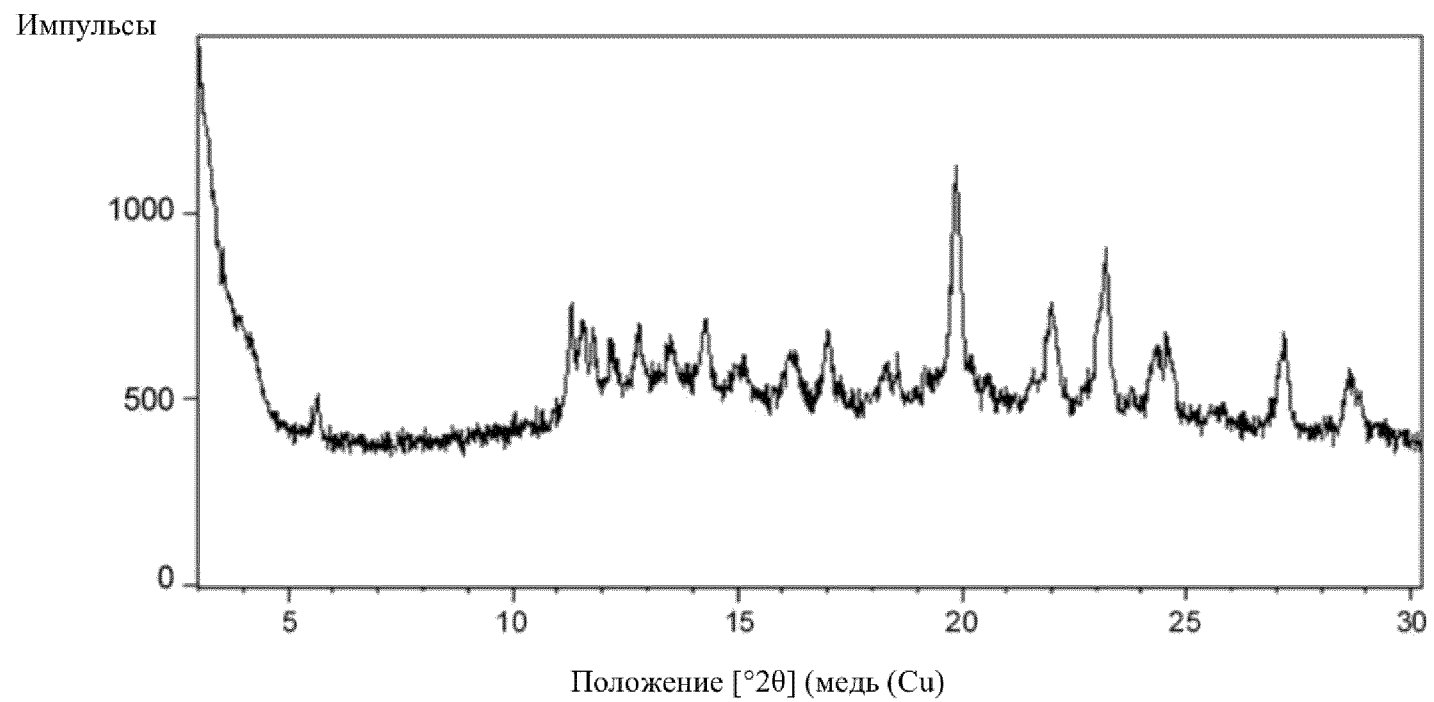
Фиг. 7



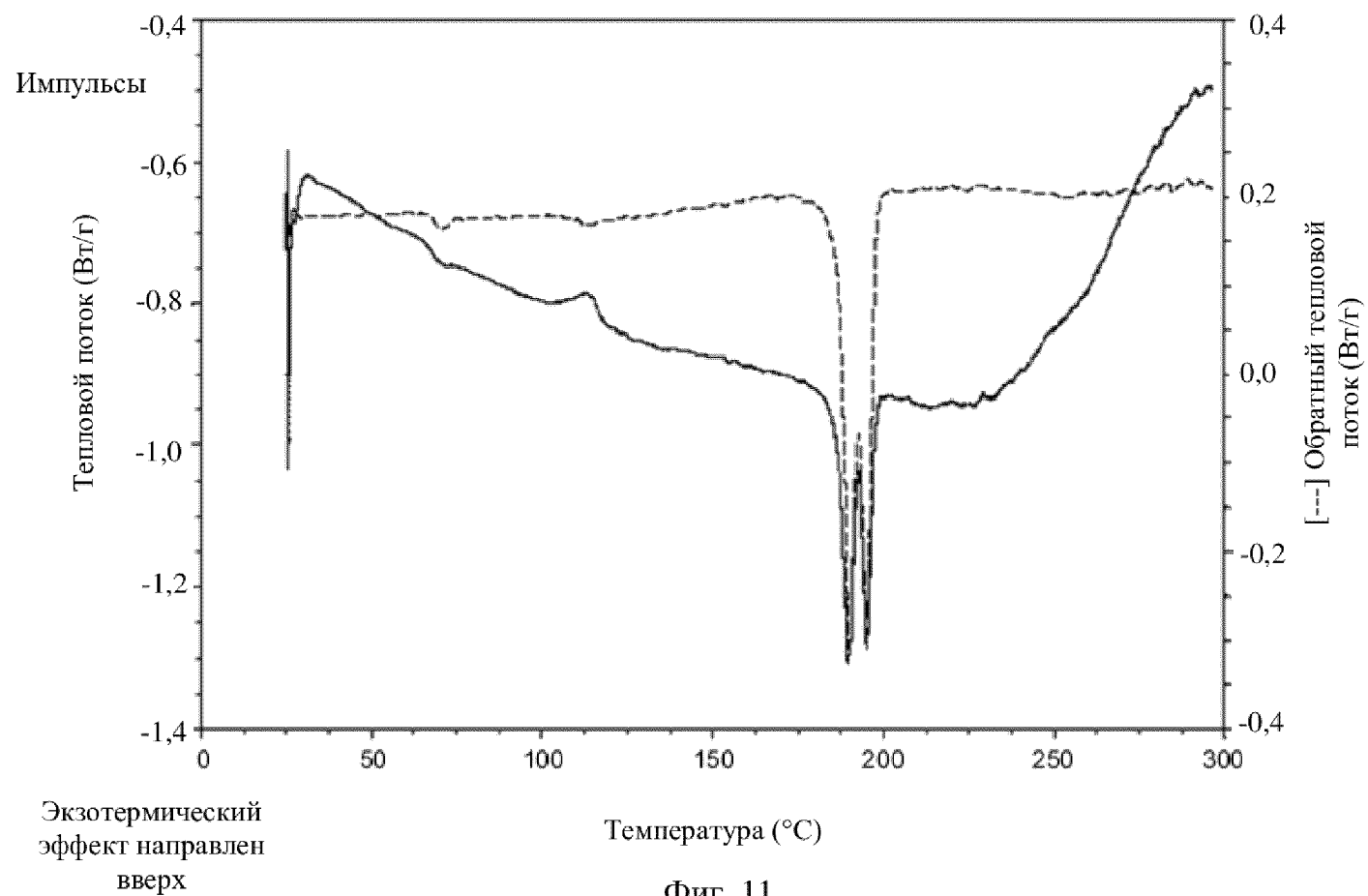
Фиг. 8

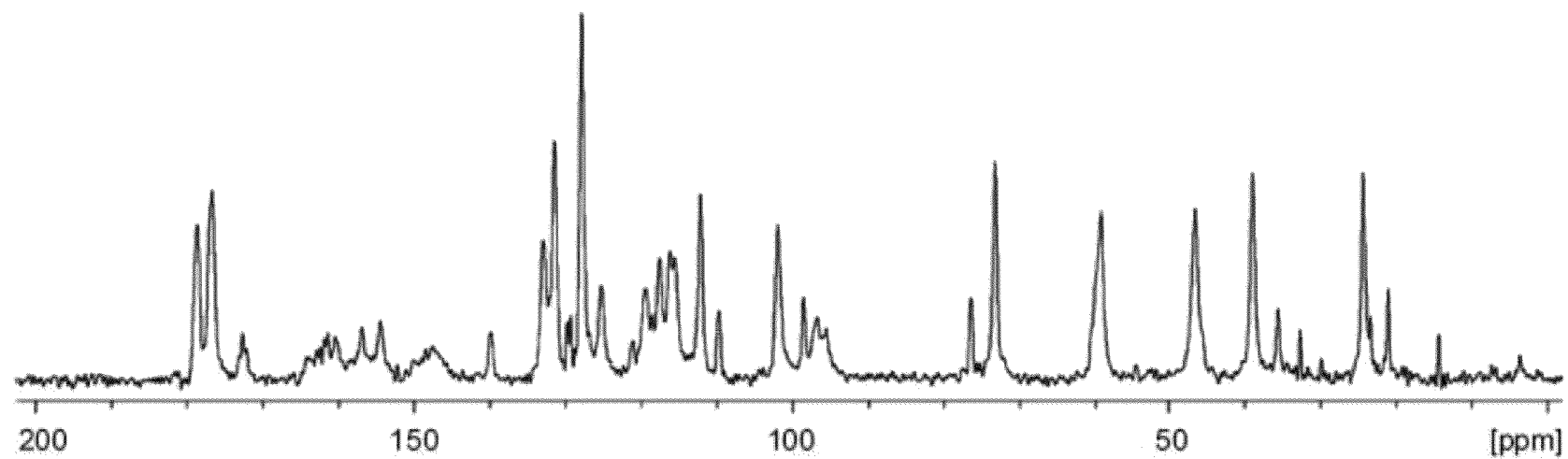


Фиг. 9

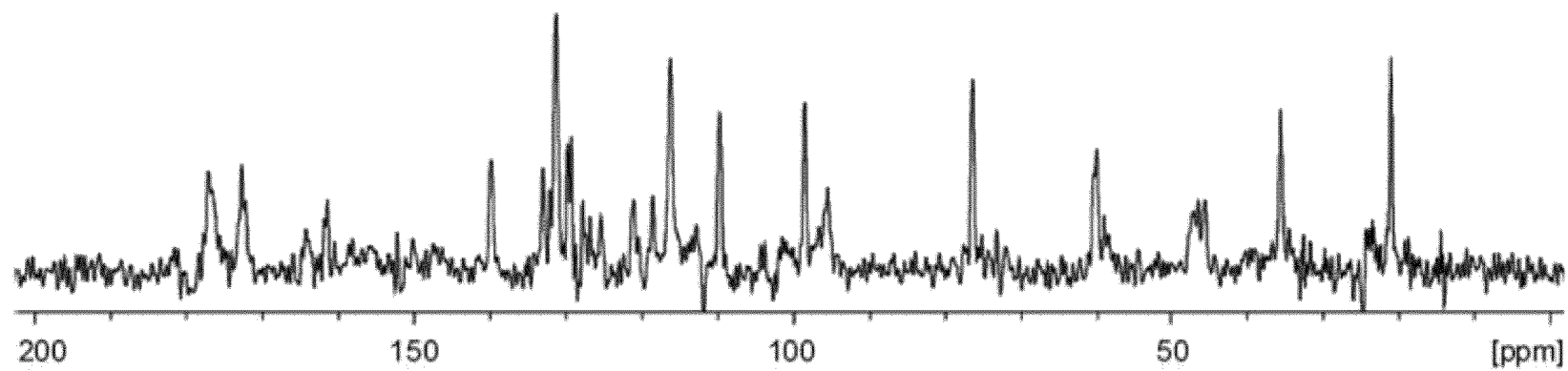


Фиг. 10





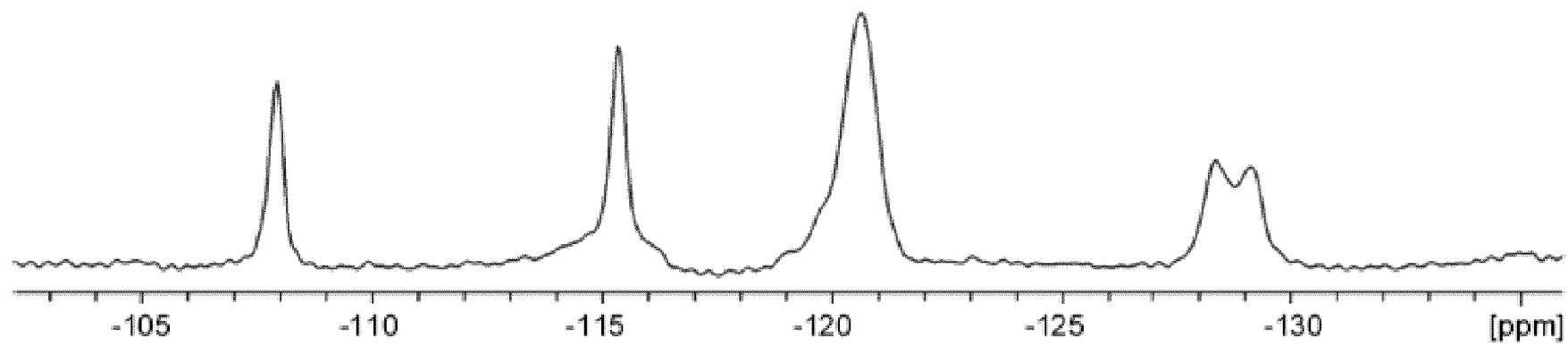
Фиг. 12



Фиг. 13



ФИГ. 14



Фиг. 15