

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202390573 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2023.04.12

(22) Дата подачи заявки  
2021.08.12

(51) Int. Cl. *A61P 11/00* (2006.01)  
*A61K 31/4353* (2006.01)  
*C07C 309/29* (2006.01)  
*C07C 309/30* (2006.01)  
*C07D 513/22* (2006.01)

(54) КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ МОДУЛЯТОРОВ CFTR

(31) 63/065,057

(32) 2020.08.13

(33) US

(86) PCT/US2021/045691

(87) WO 2022/036060 2022.02.17

(71) Заявитель:  
ВЕРТЕКС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ  
ИНКОРПОРЕЙТЕД (US)

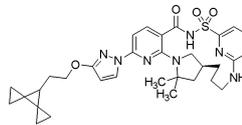
(72) Изобретатель:

Иемперумал Сатиш Кумар,  
Пересыпкин Андрей, Ши И, Шрестха  
Муна (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Раскрыты кристаллические формы солей соединения I. Также раскрыты фармацевтические композиции, содержащие их, способы лечения муковисцидоза с их применением и способы их получения.



202390573

A1

A1

202390573

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-577399EA/071

### КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ МОДУЛЯТОРОВ CFTR

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет предварительной заявки на патент США №63/065057, поданной 13 августа 2020 г., содержание которой включено посредством ссылки в ее полном объеме.

[0002] В настоящем изобретении предусмотрены модуляторы регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе (CFTR), фармацевтические композиции содержащие эти модуляторы, способы лечения муковисцидоза этими модуляторами и композициями и способы получения модуляторов.

[0003] Муковисцидоз (CF) представляет собой рецессивное генетическое заболевание, которое поражает примерно 70000 детей и взрослых во всем мире. Несмотря на прогресс в лечении CF, способа излечения не существует.

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

[0005] Анализ последовательности гена CFTR выявил множество мутаций, вызывающих заболевание (Cutting, G. R. et al. (1990) Nature 346:366-369; Dean, M. et al. (1990) Cell 61:863:870 и Kerem, B-S. et al. (1989) Science 245:1073-1080; Kerem, B-S et al. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:8447-8451). На сегодняшний день было идентифицировано более 2000 мутаций в гене CF; в настоящее время база данных CFTR2 содержит информацию относительно 412 таких идентифицированных мутаций, при этом существуют достаточные основания, чтобы определить 346 мутаций как вызывающие заболевание. Наиболее распространенной мутацией, вызывающей заболевание, является делеция фенилаланина в положении 508 аминокислотной последовательности CFTR, которую обычно называют

мутацией F508del. Эта мутация встречается в примерно многих случаях муковисцидоза и ассоциирована с тяжелым заболеванием.

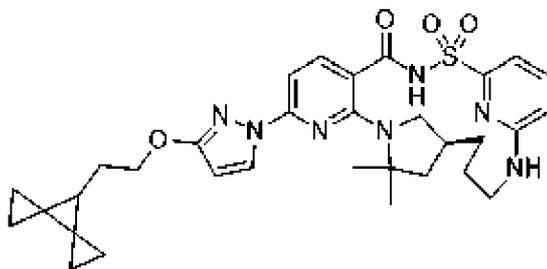
[0006] Делеция остатка 508 в CFTR препятствует укладке синтезируемого белка надлежащим образом. Это приводит к неспособности мутантного белка выходить из эндоплазматического ретикулума (ER) и направленно мигрировать к плазматической мембране. Как следствие, число каналов CFTR для транспорта анионов, присутствующих в мембране, намного меньше, чем наблюдается в клетках, экспрессирующих CFTR дикого типа, т. е. CFTR, не имеющий мутаций. Помимо нарушения направленной миграции веществ, мутация F508del приводит в результате к дефектам воротного механизма ионных каналов. Уменьшенное число каналов в мембране и дефекты воротного механизма ионных каналов в совокупности приводят к снижению транспорта анионов и жидкости через эпителий. (Quinton, P. M. (1990), FASEB J. 4: 2709-2727). Каналы, которые являются дефектными вследствие мутации F508del, все еще функциональны, хотя и менее функциональны, чем каналы CFTR дикого типа. (Dalemans et al. (1991), Nature Lond. 354: 526-528; Pasyk and Foskett (1995), J. Cell. Biochem. 270: 12347-50). В дополнение к F508del, другие мутации в CFTR, вызывающие заболевание, которые приводят в результате к дефектам направленной миграции веществ, синтеза и/или воротного механизма ионных каналов, могут подвергаться активации или деактивации с изменением секреции анионов и модификацией прогрессирования и/или тяжести заболевания.

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

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

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

[0010] Таким образом, в одном аспекте настоящего изобретения предусмотрены твердые формы CFTR-модулирующего соединения, представляющего собой (14*S*)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1*H*-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ6-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение **I**), и его фармацевтически приемлемых солей. Соединение **I** можно изобразить как характеризующееся следующей структурой:



**I.**

[0011] Соединение **I** впервые было описано в WO 2019/161078 (включен в данный документ посредством ссылки) как аморфное (свободная форма) твердое вещество и как аморфные кальциевые, натриевые и калиевые соли.

[0012] Кристаллические формы представляют интерес для фармацевтической промышленности, где контроль кристаллической (кристаллических) формы (форм) активного

ингредиента может быть требуемым или даже необходимым. Воспроизводимые способы получения соединения с конкретной кристаллической формой с высокой чистотой могут требоваться для соединений, подлежащих применению в фармацевтических препаратах, поскольку разные кристаллические формы могут обладать разными свойствами. Например, разные кристаллические формы могут обладать разными химическими, физическими и/или фармацевтическими свойствами. В некоторых вариантах осуществления одна или более кристаллических форм, раскрытых в данном документе, могут проявлять более высокий уровень чистоты, химической стабильности и/или физической стабильности по сравнению с формами, полученными в WO 2019/161078. Некоторые кристаллические формы (например, формы кристаллической свободной формы, кристаллической соли, кристаллического сольвата соли и кристаллического гидрата соли соединения I (вместе называемые «кристаллические формы»)) могут проявлять более низкую гигроскопичность, чем формы, полученные в WO 2019/161078. Таким образом, кристаллические формы по настоящему изобретению могут обеспечивать преимущества во время изготовления, хранения и обращения с лекарственным веществом по сравнению с аморфными формами, полученными в WO 2019/161078. Таким образом, фармацевтически приемлемые кристаллические формы соединения I могут быть в частности применимыми для получения лекарственных средств для лечения заболеваний, опосредованных CFTR.

[0013] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения I представляет собой бензолсульфоновую форму A соединения I. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения I представляет собой бензолсульфоновую форму B соединения I. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения I представляет собой бензолсульфоновую форму C соединения I. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения I представляет собой *p*-толуолсульфоновокислую форму A соединения I. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения I представляет собой форму A магниевой соли соединения I.

[0014] В других аспектах настоящего изобретения предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие соединение I в любой из фармацевтически приемлемых кристаллических форм, раскрытых в данном документе, при этом композиции могут дополнительно включать по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент и/или по меньшей мере один носитель. Другими аспектами

настоящего изобретения являются способы лечения муковисцидоза, представляющего собой заболевание, опосредованное CFTR, включающие введение соединения **I** в любой из фармацевтически приемлемых кристаллических форм, раскрытых в данном документе, необязательно в виде части фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере один дополнительный компонент (такой как носитель или дополнительное активное средство), субъекту, нуждающемуся в этом. В дополнительном аспекте настоящего изобретения предусмотрены способы получения кристаллических форм соединения **I**, раскрытых в данном документе.

[0015] В одном варианте осуществления предусмотрен способ лечения муковисцидоза, представляющего собой заболевание, опосредованное CFTR, включающий введение (14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ6-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение **I**) в виде одной из фармацевтически приемлемых кристаллических форм, раскрытых в данном документе, отдельно или в комбинации с (R)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-N-(1-(2,3-дигидроксипропил)-6-фтор-2-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1H-индол-5-ил)циклопропанкарбоксамидом (соединение **II**) и/или N-[2,4-бис(1,1-диметилэтил)-5-гидроксифенил]-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоксамидом (соединение **III**) или N-(2-(*трет*-бутил)-5-гидрокси-4-(2-(метил-d3)пропан-2-ил-1,1,1,3,3,3-d6)фенил)-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксамидом (соединение **III-d**).

[0016] В некоторых вариантах осуществления способ лечения муковисцидоза, представляющего собой заболевание, опосредованное CFTR, включает введение соединения **I** в одной из фармацевтически приемлемых кристаллических форм, раскрытых в данном документе, в комбинации с соединением **III** или **III-d**.

[0017] В некоторых вариантах осуществления соединение **I** в одной из фармацевтически приемлемых кристаллических форм, раскрытых в данном документе, вводят в одной и той же композиции с соединением **II** и соединением **III**. В некоторых вариантах осуществления соединение **I** в одной из фармацевтически приемлемых кристаллических форм, раскрытых в данном документе, вводят в одной и той же композиции с соединением **II** и соединением **III-d**.

[0018] В некоторых вариантах осуществления композицию, содержащую соединение **I** в одной из фармацевтически приемлемых

кристаллических форм, раскрытых в данном документе, вводят совместно с отдельной композицией, содержащей соединение II и/или соединение III. В некоторых вариантах осуществления композицию, содержащую соединение I в одной из фармацевтически приемлемых кристаллических форм, раскрытых в данном документе, вводят совместно с отдельной композицией, содержащей соединение II и/или соединение III-d.

#### **Краткое описание графических материалов**

[0019] На **фиг. 1** представлена XRPD-рентгенограмма кристаллической бензолсульфоновокислой формы A соединения I.

[0020] На **фиг. 2** представлены результаты TGA-анализа кристаллической бензолсульфоновокислой формы A соединения I.

[0021] На **фиг. 3** представлены результаты DSC-анализа кристаллической бензолсульфоновокислой формы A соединения I.

[0022] На **фиг. 4** представлена XRPD-рентгенограмма кристаллической бензолсульфоновокислой формы B соединения I.

[0023] На **фиг. 5** представлены результаты TGA/DSC-анализа кристаллической бензолсульфоновокислой формы B соединения I.

[0024] На **фиг. 6** представлена XRPD-рентгенограмма кристаллической бензолсульфоновокислой формы C соединения I.

[0025] На **фиг. 7** представлены результаты TGA/DSC-анализа кристаллической бензолсульфоновокислой формы C соединения I.

[0026] На **фиг. 8** представлена XRPD-рентгенограмма кристаллической *p*-толуолсульфоновокислой формы A соединения I.

[0027] На **фиг. 9** представлена TGA-термограмма кристаллической *p*-толуолсульфоновокислой формы A соединения I.

[0028] На **фиг. 10** представлены результаты DSC-анализа кристаллической *p*-толуолсульфоновокислой формы A соединения I.

[0029] На **фиг. 11** представлена XRPD-рентгенограмма кристаллической формы A магниевой соли соединения I.

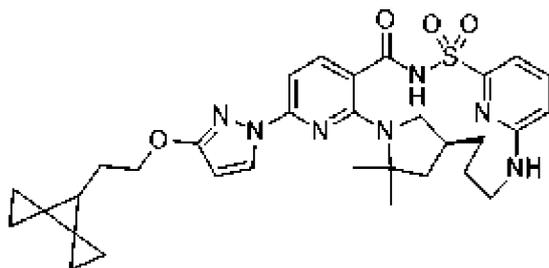
[0030] На **фиг. 12** представлены результаты TGA-анализа кристаллической формы A магниевой соли соединения I.

[0031] На **фиг. 13** представлены результаты DSC-анализа кристаллической формы A магниевой соли соединения I.

#### **Определения**

[0032] «Соединение I», используемое по всему тексту настоящего изобретения, относится к (14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1H-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ6-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17.3.1.1.111,14.05,10]тетракоза-

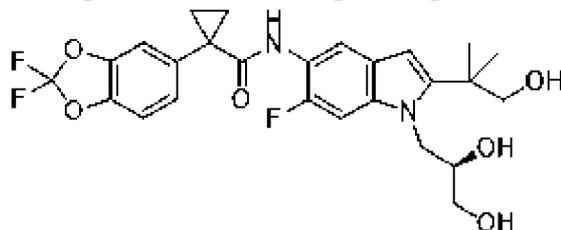
1(22), 5, 7, 9, 19(23), 20-гексаен-2, 2, 4-триону, который может быть изображен, как характеризующийся следующей структурой:



I.

[0033] Соединение I может представлять собой рацемическую смесь или энантиобогащенную (например, >90% э. и., >95% э. и., >98% э. и.) смесь изомеров. Соединение I может находиться в форме фармацевтически приемлемых соли, сольвата и/или гидрата. Соединение I и способы получения и применения соединения I раскрыты в РСТ/US2019/018042, включенном в данный документ посредством ссылки.

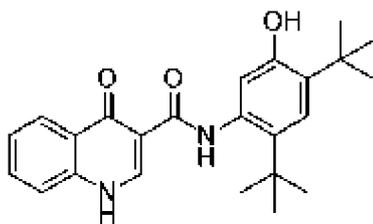
[0034] «Соединение II», используемое по всему данному изобретению, относится к (R)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-N-(1-(2,3-дигидроксипропил)-6-фтор-2-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1H-индол-5-ил)циклопропанкарбоксамиду, который можно изобразить как характеризующийся следующей структурой:



II.

[0035] Соединение II может находиться в форме фармацевтически приемлемой соли. Соединение II и способы получения и применения соединения II раскрыты в WO 2010/053471, WO 2011/119984 и WO 2015/160787, каждый из которых включен в данный документ посредством ссылки.

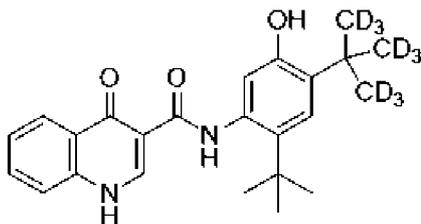
[0036] «Соединение III», используемое по всему данному раскрытию, относится к N-[2,4-бис(1,1-диметилэтил)-5-гидроксифенил]-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоксамиду (также известному как N-(5-гидрокси-2,4-ди-трет-бутил-фенил)-4-оксо-1H-хинолин-3-карбоксамид), который можно изобразить как характеризующийся следующей структурой:



III.

[0037] Соединение **III** может находиться также в форме фармацевтически приемлемой соли. Соединение **III** и способы получения и применения соединения **III** раскрыты в WO 2006/002421, WO 2007/079139 и WO 2010/019239, каждый из которых включен в данный документ посредством ссылки.

[0038] В некоторых вариантах осуществления дейтерированное производное соединения **III** (соединение **III-d**) используют в композициях и способах, раскрытых в данном документе. Химическим названием соединения **III-d** является *N*-(2-(*трет*-бутил)-5-гидрокси-4-(2-(метил- $d_3$ )пропан-2-ил-1,1,1,3,3,3- $d_6$ )фенил)-4-дигидрохинолин-3-карбоксамид, который можно изобразить как характеризующийся следующей структурой:



III-d.

[0039] Соединение **III-d** может находиться в форме фармацевтически приемлемой соли. Соединение **III-d** и способы получения и применения соединения **III-d** раскрыты в WO 2012/158885 и WO 2014/078842, включенных в данный документ посредством ссылки.

[0040] Используемый в данном документе термин «CFTR» означает регулятор трансмембранной проводимости при муковисцидозе.

[0041] Используемые в данном документе термины «модулятор CFTR» и «соединение, модулирующее CFTR» взаимозаменяемо относятся к соединению, которое повышает активность CFTR. Повышение активности под действием модулятора CFTR охватывает без ограничения соединения, которые корректируют, стимулируют, стабилизируют и/или усиливают функцию CFTR.

[0042] Используемый в данном документе термин «корректор CFTR» относится к соединению, которое облегчает процессинг и направленную миграцию CFTR для увеличения количества CFTR на клеточной поверхности. Соединения **I** и **II**, раскрытые в данном документе, являются корректорами CFTR.

[0043] Используемый в данном документе термин «потенциатор CFTR» относится к соединению, которое увеличивает активность канала белка CFTR, расположенного на клеточной поверхности, что приводит в результате к усилению транспорта ионов. Соединения **III** и **III-d**, раскрытые в данном документе, являются стимуляторами CFTR. Следует понимать, что когда в данном документе приводится описание комбинации соединения **I** и других конкретных средств, модулирующих CFTR, ссылка на «соединение **III** или **III-d**» в связи с комбинацией означает, что либо соединение **III**, либо соединение **III-d**, но не оба, включены в комбинацию.

[0044] Используемый в данном документе термин «активный фармацевтический ингредиент» или «терапевтическое средство» («API») относится к биологически активному соединению.

[0045] Применяемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемая кристаллическая форма» относится к кристаллической форме соединения **I** по настоящему изобретению, где кристаллическая форма (например, кристаллическая свободная форма, кристаллическая соль, кристаллический сольват соли и кристаллический гидрат соли) соединения **I** является нетоксичной и подходящей для применения в фармацевтических композициях.

[0046] Термины «пациент» и «субъект» используются взаимозаменяемо и относятся к животному, в том числе людям.

[0047] Используемые в данном документе термины «лечение», «осуществление лечения» и подобные обычно означают облегчение CF или одного или более его симптомов или уменьшение тяжести CF или одного или более его симптомов у субъекта. Применяемое в данном документе «лечение» включает без ограничения следующее: усиление роста субъекта, увеличение набора веса, снижение содержания слизи в легких, улучшение функции поджелудочной железы и/или печени, снижение инфекций дыхательных путей и/или снижения кашля или одышки. Облегчение или уменьшение тяжести любого из данных симптомов можно легко оценить в соответствии со стандартными способами и методиками, известными в данной области техники.

[0048] Используемый в данном документе термин «в комбинации с», если относится к двум или более соединениям, средствам или дополнительным активным фармацевтическим ингредиентам, означает введение пациенту двух или более соединений, средств или активных фармацевтических ингредиентов друг перед другом, одновременно или друг после друга.

[0049] Термины «приблизительно» и «примерно», при использовании в отношении доз, количеств или процентов по весу ингредиентов композиции или лекарственной формы, включают значение указанных дозы, количества или процентов по весу или диапазон дозы, количества или процентов по весу, который понимается специалистом средней квалификации в данной области техники для обеспечения фармакологического эффекта, эквивалентного таковому, полученному при указанных дозе, количестве или процентах по весу. Термины «приблизительно» и «примерно» могут относиться к допустимой ошибке для конкретного значения, определяемой специалистом в данной области, что частично зависит от того, как эти значения измеряют или определяют. В некоторых вариантах осуществления «приблизительно» и «примерно» означают в пределах 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% или 0,5% от заданного значения или диапазона.

[0050] Применяемый в данном документе термин «аморфный» относится к твердому материалу, характеризующемуся отсутствием дальнего порядка в положении своих молекул. Аморфные твердые вещества представляют собой в целом переохлажденные жидкости, в которых молекулы расположены случайным образом, так что отсутствует четко определенная схема расположения, например молекулярная упаковка, и отсутствует дальний порядок. Аморфные твердые вещества обычно изотропны, т. е. проявляют одинаковые свойства во всех направлениях и не имеют определенных точек плавления. Например, аморфный материал представляет собой твердый материал, характеризующийся отсутствием четкого (четких) характеристического (характеристических) пика (пиков) кристаллического вещества на рентгенограмме, полученной при рентгеновской порошковой дифракции (XRPD) (т. е. не является кристаллическим, как определено с помощью XRPD). Вместо этого на XRPD-рентгенограмме появляются один или несколько широких пиков (например, атомы галогена). Широкие пики являются характерными для аморфного твердого вещества. См. US 2004/0006237 для сравнения XRPD аморфного материала и кристаллического материала. В некоторых вариантах осуществления твердый материал может содержать аморфное соединение, и материал может, например, характеризоваться отсутствием четкого (четких) характеристического (характеристических) пика (пиков) кристаллического (кристаллических) пика (пиков) вещества (веществ) на своем спектре XRPD (т.е. материал не является кристаллическим, но является аморфным, как определено посредством XRPD). Вместо

этого на XRPD-рентгенограмме материала могут появиться один или несколько широких пиков (например, гало). См. US 2004/0006237 для сравнения XRPD аморфного материала и кристаллического материала. Твердый материал, содержащий аморфное соединение, может характеризоваться, например, более широким диапазоном температур плавления твердого материала по сравнению с диапазоном плавления чистого кристаллического твердого вещества. Другие методы, такие как, например, твердофазный ЯМР, также можно использовать для характеристики кристаллических или аморфных форм.

[0051] Используемые в данном документе термины «форма кристалла», «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 одного или более методик определения характеристик, в том числе, например, порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), рентгеновской дифракция монокристалла и  $^{13}\text{C}$  твердофазного ядерного магнитного резонанса ( $^{13}\text{C}$  ssNMR). Соответственно, используемые в данном документе термины «кристаллическая форма [X] соединения (I)» и «кристаллическая форма [C] калиевой соли соединения (I)» относятся к уникальным кристаллическим формам, которые могут быть идентифицированы и разграничены друг от друга с помощью одной или более методик определения характеристик, в том числе, например, XRPD, рентгеновской дифракции монокристалла и  $^{13}\text{C}$  ssNMR. В некоторых вариантах осуществления новые кристаллические формы характеризуются рентгеновской порошковой дифрактограммой с одним или более сигналами при одном или более указанных значениях угла два-тета ( $^{\circ}2\theta$ ).

[0052] Используемый в данном документе термин «свободная форма» относится к неионизированной версии соединения в твердом состоянии. Примеры свободных форм включают свободные основания и свободные кислоты.

[0053] Используемый в данном документе термин «сольват» означает кристаллическую форму, содержащую одну или более молекул соединения по настоящему изобретению и включенные в кристаллическую решетку одну или более молекул растворителя или растворителей в стехиометрических или нестехиометрических количествах. Если растворитель представляет собой воду, то сольват называют «гидратом».

[0054] В некоторых вариантах осуществления твердый материал может содержать смесь кристаллических твердых веществ и аморфных твердых веществ. Твердый материал, включающий аморфное соединение, может также, например, содержать до 30% кристаллического твердого вещества. В некоторых вариантах осуществления твердый материал, полученный с включением аморфного соединения, может также, например, содержать до 25%, 20%, 15%, 10%, 5% или 2% кристаллического твердого вещества. В вариантах осуществления, в которых твердый материал содержит смесь кристаллических твердых веществ и аморфных твердых веществ, характеристические данные, такие как XRPD, могут содержать индикаторы как кристаллических, так и аморфных твердых веществ. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма по настоящему изобретению может содержать не более 30% аморфного соединения. В некоторых вариантах осуществления кристаллический препарат на основе соединения I может содержать не более 25%, 20%, 15%, 10%, 5% или 2% аморфного твердого вещества.

[0055] Используемый в данном документе термин «по существу аморфный» относится к твердому материалу, характеризующемуся слабым дальним порядком в положении своих молекул или характеризующемуся его отсутствием. Например, по существу аморфные материалы характеризуются кристаллическостью менее 15% (например, кристаллическостью менее 10%, кристаллическостью менее 5% или кристаллическостью менее 2%). Также следует отметить, что термин «по сути аморфный» включает дескриптор «аморфный», который относится к материалам с отсутствующей кристаллическостью (0%).

[0056] Используемый в данном документе термин «по сути кристаллический» относится к твердому материалу, содержащему немного аморфных молекул или их отсутствием. Например, по сути кристаллические материалы содержат менее 15% аморфных молекул (например, менее 10% аморфных молекул, менее 5% аморфных молекул или менее 2% аморфных молекул). Также следует отметить, что термин «по сути кристаллический» включает дескриптор «кристаллический», который относится к материалам, которые на 100% находятся в кристаллической форме.

[0057] Используемая в данном документе кристаллическая форма является «по сути чистой», если она составляет количество по весу, равное 90% или больше от суммы всех твердых форм в образце, что определено посредством способа в соответствии с уровнем техники, такого как количественная XRPD. В некоторых вариантах

осуществления твердая форма является «по сути чистой», если она составляет 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 она составляет количество по весу, равное 99% или больше от суммы всех твердых форм в образце.

[0058] Используемый в данном документе термин «XRPD» означает аналитический способ определения характеристик с помощью порошковой рентгеновской дифракции. XRPD-дифрактограммы, раскрытые в данном документе, записывали при условиях окружающей среды с использованием геометрии пропускания или отражения с применением дифрактометра.

[0059] Используемый в данном документе термин «условия окружающей среды» означает комнатную температуру, условия на открытом воздухе и неконтролируемые условия влажности. Термины «комнатная температура» и «температура окружающей среды» означают от 15°C до 30°C.

[0060] Используемые в данном документе термины «рентгеновская порошковая дифрактограмма», «порошковая рентгеновская дифрактограмма», «XRPD-рентгенограмма», «спектр XRPD» взаимозаменяемо относятся к экспериментально полученным дифрактограммам, на которых показаны кривые положений сигнала (на оси абсцисс) в зависимости от интенсивностей сигнала (на оси ординат). Что касается аморфного материала, рентгеновская порошковая дифрактограмма может включать один или более широких сигналов; и что касается кристаллического материала, рентгеновская порошковая дифрактограмма может включать один или более сигналов, каждый из которых идентифицирован по его угловому значению, которое измерено в градусах угла  $2\theta$  ( $^{\circ}2\theta$ ), 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 ...».

[0061] «Сигнал» или «пик», используемые в данном документе, означают точку на XRPD-дифрактограмме, где интенсивность, измеренная в импульсах, установлена при локальном максимуме. Специалист средней квалификации в данной области техники поймет, что один или более сигналов (или пиков) на XRPD-дифрактограмме могут перекрываться и могут быть, например, не видны невооруженным

глазом. И действительно, специалист средней квалификации в данной области техники поймет, что с помощью некоторых принятых в данной области техники способов можно определить, встречается ли сигнал на дифрактограмме, или они подходят для этого, как, например, уточнение по Ритвельду.

[0062] Используемый в данном документе «сигнал при ... градусах два-тета» относятся к положениям отражения рентгеновского излучения, измеренным и наблюдаемым при экспериментах с использованием порошковой рентгеновской дифракции ( $^{\circ}2\theta$ ).

[0063] 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).

[0064] 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).

[0065] Используемая в данном документе рентгеновская порошковая дифрактограмма является «по сути подобной таковой, показанной на [конкретной] фигуре», если перекрывается по меньшей мере 90%, как, например, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% сигналов двух дифрактограмм. Под определением «значительное сходство» специалист средней квалификации в данной области техники поймет, что может иметь место вариация интенсивностей и/или положений сигнала на XRPD-дифрактограммах, даже для одной и той же кристаллической формы. Таким образом, специалист средней квалификации в данной области техники поймет, что максимальные значения сигнала на XRPD-дифрактограммах (в градусах угла два-тета) в общем обозначают, что значение идентифицировано как  $\pm 0,2$  градуса угла два-тета от заявленного значения, принятая в данной области техники вариация.

[0066] Термин «рентгеновская порошковая дифрактограмма с сигналом при ... значениях угла два-тета», используемый в данном документе, означает XRPD-дифрактограмму, которая предусматривает положения отражения рентгеновского излучения, измеренные и

наблюдаемые при экспериментах с использованием порошковой рентгеновской дифракции ( $^{\circ}$ два-тета).

[0067] Применяемый в данном документе термин «TGA» относится к термогравиметрическому анализу, а «TGA/DSC» относится к термогравиметрическому анализу и дифференциальной сканирующей калориметрии.

[0068] Применяемый в данном документе термин «DSC» относится к способу анализа посредством дифференциальной сканирующей калориметрии.

[0069] Используемый в данном документе термин «растворитель» относится к любой жидкости, в которой продукт является по меньшей мере частично растворимым (растворимость продукта составляет  $>1$  г/л).

[0070] Используемый в данном документе термин «дисперсия» относится к дисперсной системе, в которой одно вещество, дисперсная фаза, распределено в виде дискретных элементов во втором веществе (непрерывной фазе или среде-носителе). Размер дисперсной фазы может значительно варьироваться (например, коллоидные частицы размером от нанометров до нескольких микрон). Обычно дисперсные фазы могут быть твердыми веществами, жидкостями или газами. В случае твердой дисперсии как дисперсная, так и непрерывная фаза являются твердыми веществами. В фармацевтических применениях твердая дисперсия может включать кристаллическое лекарственное средство (дисперсная фаза) в аморфном полимере (непрерывная фаза); или, альтернативно, аморфное лекарственное средство (дисперсная фаза) в аморфном полимере (непрерывная фаза). В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия включает полимер, составляющий дисперсную фазу, и лекарственное средство, составляющее непрерывную фазу. Или твердая дисперсия включает лекарственное средство, составляющее дисперсную фазу, и полимер, составляющий непрерывную фазу.

#### **Бензолсульфоновокислая форма А соединения I**

[0071] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрена кристаллическая бензолсульфоновокислая форма А соединения I. На **фиг. 1** представлена порошковая рентгеновская дифрактограмма бензолсульфоновокислой формы А соединения I.

[0072] В некоторых вариантах осуществления соединение I представляет собой по сути чистую кристаллическую бензолсульфоновокислую форму А соединения I. В некоторых вариантах

осуществления соединения I представляет собой по сути кристаллическую бензолсульфоновокислую форму A соединения I. В некоторых вариантах осуществления бензолсульфоновокислая форма A соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной с помощью анализа порошковой рентгеновской дифракции с помощью пучка падающего излучения Cu K $\alpha$ .

[0073] В некоторых вариантах осуществления бензолсульфоновокислая форма A соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при одном или более значениях из  $6,6 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $11,0 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $16,4 \pm 0,2$  градуса угла тета. В некоторых вариантах осуществления бензолсульфоновокислая форма A соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при двух или более значениях из  $6,6 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $11,0 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $16,4 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $22,4 \pm 0,2$  градуса угла тета. В некоторых вариантах осуществления бензолсульфоновокислая форма A соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при  $6,6 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $11,0 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $16,4 \pm 0,2$  градуса угла тета. В некоторых вариантах осуществления бензолсульфоновокислая форма A соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при  $6,6 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $11,0 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $16,4 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $22,4 \pm 0,2$  градуса угла тета.

[0074] В некоторых вариантах осуществления бензолсульфоновокислая форма A соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с (a) сигналом при одном или более значениях из  $6,6 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $11,0 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $16,4 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $22,4 \pm 0,2$  градуса угла тета и (b) сигналом при одном или более значениях из  $10,3 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $12,1 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $13,7 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $17,5 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $20,8 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $25,7 \pm 0,2$  градуса угла тета. В некоторых вариантах осуществления бензолсульфоновокислая форма A соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с (a) сигналом при двух или более значениях из  $6,6 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $11,0 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $16,4 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $22,4 \pm 0,2$  градуса угла тета и (b) сигналом при одном или более значениях из  $10,3 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $12,1 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $13,7 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $17,5 \pm 0,2$  градуса угла тета,

20,8 ± 0,2 градуса угла тета и 25,7 ± 0,2 градуса угла тета. В некоторых вариантах осуществления бензолсульфоновокислая форма А соединения **I** характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналом при трех или более значениях из 6,6 ± 0,2 градуса угла тета, 11,0 ± 0,2 градуса угла тета, 16,4 ± 0,2 градуса угла тета и 22,4 ± 0,2 градуса угла тета и (b) сигналом при одном или более значениях из 10,3 ± 0,2 градуса угла тета, 12,1 ± 0,2 градуса угла тета, 13,7 ± 0,2 градуса угла тета, 17,5 ± 0,2 градуса угла тета, 20,8 ± 0,2 градуса угла тета и 25,7 ± 0,2 градуса угла тета.

[0075] В некоторых вариантах осуществления бензолсульфоновокислая форма А соединения **I** характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналами при 6,6 ± 0,2 градуса угла тета, 11,0 ± 0,2 градуса угла тета, 16,4 ± 0,2 градуса угла тета и 22,4 ± 0,2 градуса угла тета и (b) сигналом при одном или более значениях из 10,3 ± 0,2 градуса угла тета, 12,1 ± 0,2 градуса угла тета, 13,7 ± 0,2 градуса угла тета, 17,5 ± 0,2 градуса угла тета, 20,8 ± 0,2 градуса угла тета и 25,7 ± 0,2 градуса угла тета. В некоторых вариантах осуществления бензолсульфоновокислая форма А соединения **I** характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналами при 6,6 ± 0,2 градуса угла тета, 11,0 ± 0,2 градуса угла тета, 16,4 ± 0,2 градуса угла тета и 22,4 ± 0,2 градуса угла тета и (b) сигналом при одном или более значениях из 10,3 ± 0,2 градуса угла тета, 12,1 ± 0,2 градуса угла тета, 13,7 ± 0,2 градуса угла тета, 17,5 ± 0,2 градуса угла тета, 20,8 ± 0,2 градуса угла тета и 25,7 ± 0,2 градуса угла тета. В некоторых вариантах осуществления бензолсульфоновокислая форма А соединения **I** характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналами при 6,6 ± 0,2 градуса угла тета, 11,0 ± 0,2 градуса угла тета, 16,4 ± 0,2 градуса угла тета и 22,4 ± 0,2 градуса угла тета и (b) сигналом при трех или более значениях из 10,3 ± 0,2 градуса угла тета, 12,1 ± 0,2 градуса угла тета, 13,7 ± 0,2 градуса угла тета, 17,5 ± 0,2 градуса угла тета, 20,8 ± 0,2 градуса угла тета и 25,7 ± 0,2 градуса угла тета.

[0076] В некоторых вариантах осуществления бензолсульфоновокислая форма А соединения **I** характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при 6,6 ± 0,2 градуса угла тета, 10,3 ± 0,2 градуса угла тета, 11,0 ± 0,2 градуса угла тета и 12,1 ± 0,2 градуса угла тета, 13,7 ± 0,2 градуса угла

тета,  $16,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $17,5 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $20,8 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $22,4 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $25,7 \pm 0,2$  градуса угла тета.

[0077] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая бензолсульфоновокислая форма А соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой, показанной на **фиг. 1**.

[0078] В других аспектах настоящего изобретения предусмотрены способы получения кристаллической бензолсульфоновокислой формы А соединения I, включающие помол в шаровой мельнице соединения I в форме свободной кислоты с бензолсульфоновой кислотой в этаноле и высушивание под вакуумом с получением кристаллической бензолсульфоновокислой формы А соединения I.

#### **Бензолсульфоновокислая форма В соединения I**

[0079] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрена кристаллическая бензолсульфоновокислая форма В соединения I. На **фиг. 4** представлена порошковая рентгеновская дифрактограмма бензолсульфоновокислой формы В соединения I.

[0080] В некоторых вариантах осуществления соединение I представляет собой по сути чистую кристаллическую бензолсульфоновокислую форму В соединения I. В некоторых вариантах осуществления соединение I представляет собой по сути кристаллическую бензолсульфоновокислую форму В соединения I. В некоторых вариантах осуществления бензолсульфоновокислая форма В соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной с помощью анализа порошковой рентгеновской дифракции с помощью пучка падающего излучения Cu K $\alpha$ .

[0081] В некоторых вариантах осуществления бензолсульфоновокислая форма В соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при одном или более значениях из  $8,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $9,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $12,6 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $15,2 \pm 0,2$  градуса угла тета. В некоторых вариантах осуществления бензолсульфоновокислая форма В соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при двух или более значениях из  $8,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $9,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $12,6 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $15,2 \pm 0,2$  градуса угла тета. В некоторых вариантах осуществления бензолсульфоновокислая форма В соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с

сигналом при трех или более значениях из  $8,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $9,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $12,6 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $15,2 \pm 0,2$  градуса угла тета. В некоторых вариантах осуществления бензолсульфоновокислая форма В соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при  $8,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $9,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $12,6 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $15,2 \pm 0,2$  градуса угла тета.

[0082] В некоторых вариантах осуществления бензолсульфоновокислая форма В соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналом при одном или более значениях из  $8,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $9,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $12,6 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $15,2 \pm 0,2$  градуса угла тета и (b) сигналом при одном или более значениях из  $3,8 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $10,7 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $17,1 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $23,2 \pm 0,2$  градуса угла тета. В некоторых вариантах осуществления бензолсульфоновокислая форма В соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналом при двух или более значениях из  $8,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $9,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $12,6 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $15,2 \pm 0,2$  градуса угла тета и (b) сигналом при одном или более значениях из  $3,8 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $10,7 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $17,1 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $23,2 \pm 0,2$  градуса угла тета. В некоторых вариантах осуществления бензолсульфоновокислая форма А соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналом при трех или более значениях из  $8,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $9,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $12,6 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $15,2 \pm 0,2$  градуса угла тета и (b) сигналом при одном или более значениях из  $3,8 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $10,7 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $17,1 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $23,2 \pm 0,2$  градуса угла тета. В некоторых вариантах осуществления бензолсульфоновокислая форма В соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналами при  $8,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $9,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $12,6 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $15,2 \pm 0,2$  градуса угла тета и (b) сигналом при одном или более значениях из  $3,8 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $10,7 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $17,1 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $23,2 \pm 0,2$  градуса угла тета.

[0083] В некоторых вариантах осуществления бензолсульфоновокислая форма В соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналами при  $8,4$

$\pm 0,2$  градуса угла тета,  $9,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $12,6 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $15,2 \pm 0,2$  градуса угла тета и (b) сигналом при двух или более значениях из  $3,8 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $10,7 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $17,1 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $23,2 \pm 0,2$  градуса угла тета. В некоторых вариантах осуществления бензолсульфоновокислая форма В соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с (a) сигналами при  $8,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $9,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $12,6 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $15,2 \pm 0,2$  градуса угла тета и (b) сигналом при трех или более значениях из  $3,8 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $10,7 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $17,1 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $23,2 \pm 0,2$  градуса угла тета.

[0084] В некоторых вариантах осуществления бензолсульфоновокислая форма В соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при  $3,8 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $8,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $9,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $10,7 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $12,6 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $15,2 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $17,1 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $23,2 \pm 0,2$  градуса угла тета.

[0085] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая бензолсульфоновокислая форма В соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой, показанной на **фиг. 4**.

[0086] В других аспектах настоящего изобретения предусмотрены способы получения бензолсульфоновокислой формы В соединения I, включающие помол в шаровой мельнице соединения I в форме свободной кислоты и бензолсульфоновой кислоты в тетрагидрофуране с получением кристаллической бензолсульфоновокислой формы В соединения I.

#### **Бензолсульфоновокислая форма С соединения I**

[0087] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрена кристаллическая бензолсульфоновокислая форма С соединения I. На **фиг. 6** представлена порошковая рентгеновская дифрактограмма бензолсульфоновокислой формы С соединения I.

[0088] В некоторых вариантах осуществления соединение I представляет собой по сути чистую кристаллическую бензолсульфоновокислую форму С соединения I. В некоторых вариантах осуществления соединение I представляет собой по сути кристаллическую бензолсульфоновокислую форму С соединения I. В

некоторых вариантах осуществления бензолсульфоновокислая форма С соединения **I** характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной с помощью анализа порошковой рентгеновской дифракции с помощью пучка падающего излучения  $\text{Cu K}\alpha$ .

[0089] В некоторых вариантах осуществления бензолсульфоновокислая форма С соединения **I** характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при одном или более значениях из  $5,0 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $14,6 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $24,9 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $26,6 \pm 0,2$  градуса угла тета. В некоторых вариантах осуществления бензолсульфоновокислая форма С соединения **I** характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при двух или более значениях из  $5,0 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $14,6 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $24,9 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $26,6 \pm 0,2$  градуса угла тета. В некоторых вариантах осуществления бензолсульфоновокислая форма С соединения **I** характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при трех или более значениях из  $5,0 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $14,6 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $24,9 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $26,6 \pm 0,2$  градуса угла тета. В некоторых вариантах осуществления бензолсульфоновокислая форма С соединения **I** характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при  $5,0 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $14,6 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $24,9 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $26,6 \pm 0,2$  градуса угла тета.

[0090] В некоторых вариантах осуществления бензолсульфоновокислая форма С соединения **I** характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с (a) сигналом при одном или более значениях из  $5,0 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $14,6 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $24,9 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $26,6 \pm 0,2$  градуса угла тета и (b) сигналом при одном или более значениях из  $6,8 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $11,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $16,6 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $27,3 \pm 0,2$  градуса угла тета. В некоторых вариантах осуществления бензолсульфоновокислая форма С соединения **I** характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с (a) сигналом при двух или более значениях из  $5,0 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $14,6 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $24,9 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $26,6 \pm 0,2$  градуса угла тета и (b) сигналом при одном или более значениях из  $6,8 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $11,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $16,6 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $27,3 \pm 0,2$  градуса угла тета. В некоторых вариантах осуществления бензолсульфоновокислая форма С соединения **I** характеризуется рентгеновской порошковой

дифрактограммой с (а) сигналом при трех или более значениях из  $5,0 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $14,6 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $24,9 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $26,6 \pm 0,2$  градуса угла тета и (b) сигналом при одном или более значениях из  $6,8 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $11,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $16,6 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $27,3 \pm 0,2$  градуса угла тета.

[0091] В некоторых вариантах осуществления бензолсульфоновокислая форма С соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналами при  $5,0 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $14,6 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $24,9 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $26,6 \pm 0,2$  градуса угла тета и (b) сигналом при двух или более значениях из  $6,8 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $11,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $16,6 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $27,3 \pm 0,2$  градуса угла тета. В некоторых вариантах осуществления бензолсульфоновокислая форма С соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналами при  $5,0 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $14,6 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $24,9 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $26,6 \pm 0,2$  градуса угла тета и (b) сигналом при трех или более значениях из  $6,8 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $11,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $16,6 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $27,3 \pm 0,2$  градуса угла тета.

[0092] В некоторых вариантах осуществления бензолсульфоновокислая форма С соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при  $5,0 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $6,8 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $11,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $14,6 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $16,6 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $24,9 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $26,6 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $27,3 \pm 0,2$  градуса угла тета.

[0093] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая бензолсульфоновокислая форма С соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой, показанной на **фиг. 6**.

[0094] В других аспектах настоящего изобретения предусмотрены способы получения бензолсульфоновокислой формы С соединения I, включающие помол в шаровой мельнице соединения I в форме свободной кислоты и бензолсульфоновой кислоты в изопропилацетате с получением кристаллической бензолсульфоновокислой формы С соединения I.

**п-Толуолсульфоновокислая форма А соединения I**

[0095] В некоторых вариантах осуществления в настоящем

изобретении предусмотрена кристаллическая *п*-толуолсульфоновокислая форма А соединения I. На **фиг. 8** представлена порошковая рентгеновская дифрактограмма *п*-толуолсульфоновокислой формы А соединения I.

[0096] В некоторых вариантах осуществления соединение I представляет собой по сути чистую *п*-толуолсульфоновокислую форму А соединения I. В некоторых вариантах осуществления соединение I представляет собой по сути кристаллическую *п*-толуолсульфоновокислую форму А соединения I. В некоторых вариантах осуществления *п*-толуолсульфоновокислая форма А соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной с помощью анализа порошковой рентгеновской дифракции с помощью пучка падающего излучения Cu K $\alpha$ .

[0097] В некоторых вариантах осуществления *п*-толуолсульфоновокислая форма А соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при одном или более значениях из  $3,8 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $8,4 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $10,7 \pm 0,2$  градуса угла тета. В некоторых вариантах осуществления *п*-толуолсульфоновокислая форма А соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при двух или более значениях из  $3,8 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $8,4 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $10,7 \pm 0,2$  градуса угла тета. В некоторых вариантах осуществления *п*-толуолсульфоновокислая форма А соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при  $3,8 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $8,4 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $10,7 \pm 0,2$  градуса угла тета.

[0098] В некоторых вариантах осуществления *п*-толуолсульфоновокислая форма А соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналами при  $3,8 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $8,4 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $10,7 \pm 0,2$  градуса угла тета и (b) сигналом при одном или более значениях из  $9,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $18,9 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $19,8 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $20,1 \pm 0,2$  градуса угла тета. В некоторых вариантах осуществления *п*-толуолсульфоновокислая форма С соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналами при  $3,8 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $8,4 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $10,7 \pm 0,2$  градуса угла тета и (b) сигналом при двух или более значениях из  $9,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $18,9 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $19,8 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $20,1 \pm 0,2$  градуса угла тета. В некоторых вариантах осуществления

*p*-толуолсульфоновокислая форма С соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналами при  $3,8 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $8,4 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $10,7 \pm 0,2$  градуса угла тета и (b) сигналом при трех или более значениях из  $9,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $18,9 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $19,8 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $20,1 \pm 0,2$  градуса угла тета.

[0099] В некоторых вариантах осуществления *p*-толуолсульфоновокислая форма А соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при  $3,8 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $8,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $9,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $10,7 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $18,9 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $19,8 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $20,1 \pm 0,2$  градуса угла тета.

[00100] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая *p*-толуолсульфоновокислая форма А соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой, показанной на **фиг. 8**.

[00101] В других аспектах настоящего изобретения предусмотрены способы получения *p*-толуолсульфоновокислой формы А соединения I, включающие помол в шаровой мельнице соединения I в форме свободной кислоты и *p*-толуолсульфоновой кислоты в изопропилацетате и высушивание под вакуумом с получением *p*-толуолсульфоновокислой формы А соединения I.

#### **Форма А магниевой соли соединения I**

[00102] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрена кристаллическая форма А магниевой соли соединения I. На **фиг. 11** представлена порошковая рентгеновская дифрактограмма формы А магниевой соли соединения I.

[00103] В некоторых вариантах осуществления соединение I представляет собой по сути чистую форму А магниевой соли соединения I. В некоторых вариантах осуществления соединение I представляет собой по сути кристаллическую форму А магниевой соли соединения I. В некоторых вариантах осуществления форма А магниевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной с помощью анализа порошковой рентгеновской дифракции с помощью пучка падающего излучения Cu K $\alpha$ .

[00104] В некоторых вариантах осуществления форма А магниевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при одном или более значениях из  $4,3 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $9,9 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $14,6 \pm 0,2$  градуса угла тета. В некоторых вариантах осуществления форма А

магниево́й соли соединения **I** характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при двух или более значениях из  $4,3 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $9,9 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $14,6 \pm 0,2$  градуса угла тета. В некоторых вариантах осуществления форма А магниево́й соли соединения **I** характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при  $4,3 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $9,9 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $14,6 \pm 0,2$  градуса угла тета.

[00105] В некоторых вариантах осуществления форма А магниево́й соли соединения **I** характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналами при  $4,3 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $9,9 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $14,6 \pm 0,2$  градуса угла тета и (b) сигналом при одном или более значениях из  $10,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $14,3 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $18,1 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $19,8 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $20,1 \pm 0,2$  градуса угла тета. В некоторых вариантах осуществления форма А магниево́й соли соединения **I** характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналами при  $4,3 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $9,9 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $14,6 \pm 0,2$  градуса угла тета и (b) сигналом при двух или более значениях из  $10,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $14,3 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $18,1 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $19,8 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $20,1 \pm 0,2$  градуса угла тета. В некоторых вариантах осуществления форма А магниево́й соли соединения **I** характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналами при  $4,3 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $9,9 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $14,6 \pm 0,2$  градуса угла тета и (b) сигналом при трех или более значениях из  $10,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $14,3 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $18,1 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $19,8 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $20,1 \pm 0,2$  градуса угла тета. В некоторых вариантах осуществления форма А магниево́й соли соединения **I** характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналами при  $4,3 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $9,9 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $14,6 \pm 0,2$  градуса угла тета и (b) сигналом при четырех или более значениях из  $10,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $14,3 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $18,1 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $19,8 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $20,1 \pm 0,2$  градуса угла тета.

[00106] В некоторых вариантах осуществления форма А магниево́й соли соединения **I** характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при  $4,3 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $9,9 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $10,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $14,3 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $14,6 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $18,1 \pm 0,2$  градуса

угла тета,  $19,8 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $20,1 \pm 0,2$  градуса угла тета.

[00107] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А магниевой соли соединения I характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой, показанной на **фиг. 11**.

[00108] Другие аспекты настоящего изобретения обеспечивают способы получения формы А магниевой соли соединения I, включающие суспендирование соединения I в форме свободной кислоты с хлоридом магния и гидроксидом натрия в воде, добавление 1,4-диоксана, сублимационное высушивание смеси, добавление ацетона и воды с образованием взвеси, подвергание смеси циклическому воздействию смены температур в диапазоне от температуры окружающей среды до  $40^{\circ}\text{C}$ , фильтрование твердых веществ и высушивание под вакуумом с получением формы А магниевой соли соединения I.

#### Способы лечения

[00109] Соединение I в любой из фармацевтически приемлемых кристаллических форм, раскрытых в данном документе, выполняет функцию модулятора CFTR, т. е. оно модулирует активность CFTR в организме. Индивидуумам, страдающим от мутации в гене, кодирующем CFTR, может быть полезно получать модулятор CFTR. Мутация CFTR может повлиять на количество CFTR, т. е. число каналов CFTR на поверхности клетки, или она может повлиять на функцию CFTR, т. е. функциональную способность каждого канала открываться и транспортировать ионы. Мутации, влияющие на количество CFTR, включают мутации, вызывающие дефекты синтеза (дефект класса I), мутации, вызывающие дефекты процессинга и направленной миграции веществ (дефект класса II), мутации, вызывающие снижение синтеза CFTR (дефект класса V), и мутации, которые снижают поверхностную стабильность CFTR (дефект класса VI). Мутации, которые влияют на функцию CFTR, включают мутации, которые вызывают дефектные дефекты воротного механизма ионных каналов (дефект класса III), и мутации, вызывающие дефекты проводимости (дефект класса IV). Некоторые мутации CFTR обладают характеристиками нескольких классов. Некоторые мутации в гене CFTR приводят к муковисцидозу.

[00110] Таким образом, в некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены способы лечения, уменьшения тяжести или симптоматического лечения муковисцидоза у пациента, включающие введение пациенту эффективного количества соединения I в любой из фармацевтически приемлемых кристаллических форм,

раскрытых в данном документе, отдельно или в комбинации с другим активным ингредиентом, таким как другое средство, модулирующее CFTR. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет генотип F508del/минимальная функция (MF), генотип F508del/F508del (гомозиготный по мутации F508del), генотип F508del/воротный механизм ионных каналов или генотип F508del/остаточная функция (RF). В некоторых вариантах осуществления пациент является гетерозиготным и имеет одну мутацию F508del. В некоторых вариантах осуществления пациент является гомозиготным по мутации N1303K.

[00111] В некоторых вариантах осуществления пациент является гетерозиготным и имеет мутацию F508del на одном аллеле и мутацию на другом аллеле, выбранную из таблицы 1:

**Таблица 1. Мутации CFTR**

<b>Мутация</b>				
Q2X	L218X	Q525X	R792X	E1104X
S4X	Q220X	G542X	E822X	W1145X
W19X	Y275X	G550X	W882X	R1158X
G27X	C276X	Q552X	W846X	R1162X
Q39X	Q290X	R553X	Y849X	S1196X
W57X	G330X	E585X	R851X	W1204X
E60X	W401X	G673X	Q890X	L1254X
R75X	Q414X	Q685X	S912X	S1255X
L88X	S434X	R709X	Y913X	W1282X
E92X	S466X	K710X	Q1042X	Q1313X
Q98X	S489X	Q715X	W1089X	Q1330X
Y122X	Q493X	L732X	Y1092X	E1371X
E193X	W496X	R764X	W1098X	Q1382X
W216X	C524X	R785X	R1102X	Q1411X
185+1G→T	711+5G→A	1717-8G→A	2622+1G→A	3+-1G→A
296+1G→A	712-1G→T	1717-1G→A	2790-1G→C	3500-2A→G
296+1G→T	1248+1G→A	1811+1G→C	3040G→C	3600+2inst
405+1G→A	1249-1G→A	1811+1,6	(G970R)	3850-1G→A
		т.п.н.А→G		
405+3A→C	1341+1G→A	1811+1643G→T	3120G→A	4005+1G→A
406-1G→A	1525-2A→G	1812-1G→A	3120+1G→A	4374+1G→T
621+1G→T	1525-1G→A	1898+1G→A	3121-2A→G	
711+1G→T		1898+1G→C		

182delT	1078delT	1677delTA	2711delT	3737delA
306insA	1119delA	1782delA	2732insA	3791delC
306delTAGA	1138insG	1824delA	2869insG	3821delT
365-				
366insT	1154insTC	1833delT	2896insAG	3876delA
394delTT	1161delC	2043delG	2942insT	3878delG
442delA	1213delT	2143delT	2957delT	3905insT
444delA	1259insA	2183AA→G	3007delG	4016insT
457TAT→G	1288insTA	2184delA	3028delA	4021dupT
541delC	1343delG	2184insA	3171delC	4022insT
574delA	1471delA	2307insA	3171insC	4040delA
663delT	1497delGG	2347delG	3271delGG	4279insA
849delG	1548delG	2585delT	3349insT	4326delTC
935delA	1609del CA	2594delGT	3659delC	
CFTRdele1		CFTRdele16-17b	1461ins4	
CFTRdele2		CFTRdele17a,17b	1924del7	
CFTRdele2,3		CFTRdele17a-18	2055del9→A	
CFTRdele2-4		CFTRdele19	2105-2117del13insAGAAA	
CFTRdele3-10,14b-16		CFTRdele19-21	2372del8	
CFTRdele4-7		CFTRdele21	2721del11	
CFTRdele4-11		CFTRdele22-24	2991del32	
CFTR50kdel		CFTRdele22,23	3667ins4	
CFTRdup6b-10		124del123bp	4010del4	
CFTRdele11		602del14	4209TGTT→AA	
CFTRdele13,14a		852del22		
CFTRdele14b-17b		991del5		
A46D	V520F	Y569D	N1303K	
G85E	A559T	L1065P		
R347P	R560T	R1066C		
L467P	R560S	L1077P		
I507del	A561E	M1101K		

[00112] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены способы лечения, уменьшения тяжести или симптоматического лечения муковисцидоза у пациента, включающие введение пациенту эффективного количества соединения I в виде

кристаллической бензолсульфоновокислой формы А соединения I. В некоторых вариантах осуществления в способе используют кристаллическую бензолсульфоновокислую форму А соединения I. В некоторых вариантах осуществления способ лечения, уменьшения тяжести или симптоматического лечения муковисцидоза у пациента включает введение пациенту эффективного количества соединения I в виде кристаллической бензолсульфоновой формы С соединения I.

[00113] В некоторых вариантах осуществления способ лечения, уменьшения тяжести или симптоматического лечения муковисцидоза у пациента включает введение пациенту эффективного количества соединения I в виде кристаллической *p*-толуолсульфоновокислой формы А соединения I. В некоторых вариантах осуществления в способе используется соединение I в виде кристаллической формы А магниевой соли соединения I.

#### Виды комбинированной терапии

[00114] В одном аспекте, раскрытом в данном документе, предусмотрены способы лечения муковисцидоза и других заболеваний, опосредованных CFTR, соединением I в любой из фармацевтически приемлемых кристаллических форм, раскрытых в данном документе, в комбинации с другими фармацевтически активными средствами, включающими средства, модулирующие CFTR. В некоторых вариантах осуществления соединение I или любую из его фармацевтически приемлемых кристаллических форм, раскрытых в данном документе можно вводить в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным активным фармацевтическим ингредиентом, таким как, например, средство, модулирующее CFTR. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент выбран из (a) соединения II и его фармацевтически приемлемых солей и (b) соединения III или соединения III-d и фармацевтически приемлемых солей соединения III или соединения III-d. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления виды комбинированной терапии, представленные в данном документе, предусматривают соединение I в любой из его фармацевтически приемлемых кристаллических форм, раскрытых в данном документе, и по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения II, (соединения III или III-d) и их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления виды комбинированной терапии, представленные в данном документе, предусматривают по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения I в любой из его фармацевтически приемлемых кристаллических форм, раскрытых в

данном документе, и по меньшей мере одно соединение, выбранное из (соединения **III** или **III-d**) и/или их фармацевтически приемлемых солей.

[00115] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения **I** в любой из фармацевтически приемлемых кристаллических форм, раскрытых в данном документе, вводят в комбинации с по меньшей мере одним соединением, выбранным из соединения **II** и его фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения **I** в любой из фармацевтически приемлемых кристаллических форм, раскрытых в данном документе, вводят в комбинации с по меньшей мере одним соединением, выбранным из соединения **III** и его фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения **I** в любой из фармацевтически приемлемых кристаллических форм, раскрытых в данном документе, вводят в комбинации с по меньшей мере одним соединением, выбранным из соединения **III-d** и его фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения **I** в любой из фармацевтически приемлемых кристаллических форм, раскрытых в данном документе, вводят в комбинации с соединениями **II** или их фармацевтически приемлемыми солями и по меньшей мере одним соединением, выбранным из соединения **III** и его фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения **I** в любой из фармацевтически приемлемых кристаллических форм, раскрытых в данном документе, вводят в комбинации с по меньшей мере одним соединением, выбранным из соединения **II** и его фармацевтически приемлемых солей, и по меньшей мере одним соединением, выбранным из соединения **III-d** и его фармацевтически приемлемых солей.

[00116] Каждое из соединений **I**, **II** и **III** или **III-d** и их фармацевтически приемлемые соли независимо можно вводить один раз в день, два раза в день или три раза в день. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения **I** и его фармацевтически приемлемых солей, вводят один раз в день. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения **I** в любой из фармацевтически приемлемых кристаллических форм, раскрытых в данном документе, вводят два раза в день. В некоторых вариантах



выбранное из соединения **I** в любой из фармацевтически приемлемых кристаллических форм, раскрытых в данном документе, по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения **III** или **III-d** и их фармацевтически приемлемых солей, вводят два раза в день.

[00118] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения **I** в любой из фармацевтически приемлемых кристаллических форм, раскрытых в данном документе, и по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения **II** и его фармацевтически приемлемых солей, вводят один раз в день и по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения **III-d** и его фармацевтически приемлемых солей, вводят два раза в день.

[00119] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения **I** в любой из фармацевтически приемлемых кристаллических форм, раскрытых в данном документе, вводят в количестве от 5 мг до 100 мг. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения **I** в любой из фармацевтически приемлемых кристаллических форм, раскрытых в данном документе, вводят в количестве от 5 мг до 60 мг ежедневно.

[00120] Соединения **I**, **II**, (**III** или **III-d**) и их фармацевтически приемлемые соли можно вводить в одной фармацевтической композиции или в отдельных фармацевтических композициях. Такие фармацевтические композиции можно вводить один раз в день или несколько раз в день, как например два раза в день. Используемая в данном документе фраза о том, что данное количество API (например, соединения **I**, **II**, (**III**, **III-d**) или его фармацевтически приемлемой соли) вводят один или два раза в день или в день, означает, что указанное количество вводят на дозу один или два раза в день. Например, фраза о том, что 50 мг соединения **II** или его фармацевтически приемлемой соли вводят два раза в день или в день, означает, что 50 мг соединения **II** или эквивалентное количество его фармацевтически приемлемой соли вводят на дозу два раза в день (например, 50 мг соединения **II** или эквивалентное количество его фармацевтически приемлемой соли вводят утром и 50 мг соединения **II** или эквивалентное количество его фармацевтически приемлемой соли вводят вечером).

[00121] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения **I** в любой из фармацевтически приемлемых кристаллических форм, раскрытых в

данном документе, вводят в первой фармацевтической композиции; по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения **II** и его фармацевтически приемлемых солей, вводят во второй фармацевтической композиции и по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения **III** и его фармацевтически приемлемых солей, вводят в третьей фармацевтической композиции.

[00122] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения **I** в любой из фармацевтически приемлемых кристаллических форм, раскрытых в данном документе, вводят в первой фармацевтической композиции; по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения **II** и его фармацевтически приемлемых солей, вводят во второй фармацевтической композиции по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения **III-d** и его фармацевтически приемлемых солей, вводят в третьей фармацевтической композиции.

[00123] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения **I** в любой из фармацевтически приемлемых кристаллических форм, раскрытых в данном документе, вводят в составе первой фармацевтической композиции, по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения **III** или **III-d** и их фармацевтически приемлемых солей, вводят в составе второй фармацевтической композиции.

[00124] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения **I** в любой из фармацевтически приемлемых кристаллических форм, раскрытых в данном документе, вводят в первой фармацевтической композиции; и по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения **II** и его фармацевтически приемлемых солей, и по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения **III** или **III-d** и их фармацевтически приемлемых солей, вводят во второй фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления вторая фармацевтическая композиция содержит половину суточной дозы указанного по меньшей мере одного соединения, выбранного из соединения **III**, **III-d** и их фармацевтически приемлемых солей, и другую половину указанного по меньшей мере одного соединения, выбранного из соединения **III**, **III-d** и их фармацевтически приемлемых солей, вводят в третьей фармацевтической композиции.

[00125] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения **I** в любой из фармацевтически приемлемых кристаллических форм, раскрытых в

данном документе; по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения **II** и его фармацевтически приемлемых солей, и по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения **III**, **III-d** и их фармацевтически приемлемых солей, вводят в первой фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления первую фармацевтическую композицию вводят пациенту два раза в день. В некоторых вариантах осуществления первую фармацевтическую композицию вводят один раз в день. В некоторых вариантах осуществления первую фармацевтическую композицию вводят один раз в день и вторую композицию, содержащую только соединение **III**, вводят один раз в день.

[00126] Любые подходящие фармацевтические составы можно использовать для соединения **I** (в любой из фармацевтически приемлемых кристаллических форм, раскрытых в данном документе), соединения **II**, соединения **III**, соединения **III-d** и их фармацевтически приемлемых солей. Некоторые иллюстративные фармацевтические композиции для соединения **I** описаны в примерах. Некоторые иллюстративные фармацевтические композиции для соединения **II** и его фармацевтически приемлемых солей можно найти в WO 2011/119984 и WO 2014/014841, включенных в данный документ посредством ссылки. Некоторые иллюстративные фармацевтические композиции для соединения **III** и его фармацевтически приемлемых солей можно найти в WO 2007/134279, WO 2010/019239, WO 2011/019413, WO 2012/027731 и WO 2013/130669, и некоторые иллюстративные фармацевтические композиции для соединения **III-d** и его фармацевтически приемлемых солей можно найти в патенте США № 8865902, патенте США № 9181192, патенте США № 9512079, WO 2017/053455, и WO 2018/080591, все из которых включены в данный документ посредством ссылки.

[00127] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения **I** применяемая в комбинированных видах терапии по настоящему изобретению представляет собой бензолсульфоновую форму **A** соединения **I**. В некоторых вариантах осуществления в комбинированной терапии используется кристаллическая бензолсульфоновая форма **B** соединения **I**. В некоторых вариантах осуществления в комбинированной терапии используется кристаллическая бензолсульфоновая форма **C** соединения **I**. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения **I** представляет собой бензолсульфоновую форму **A** соединения **I**. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения

**I**, применяемая в комбинированных видах терапии по настоящему изобретению, представляет собой *p*-толуолсульфоновокислую форму А соединения **I**. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения **I**, применяемая в комбинированных видах терапии по настоящему изобретению, представляет собой форму А магниевой соли соединения **I**.

#### **Фармацевтические композиции**

[00128] В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие соединение **I** в виде любой из фармацевтически приемлемых кристаллических форм, раскрытых в данном документе. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие соединение **I** в виде любой из фармацевтически приемлемых кристаллических форм, раскрытых в данном документе, в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным активным фармацевтическим ингредиентом. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент представляет собой модулятор CFTR. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент представляет собой корректор CFTR. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент представляет собой потенциатор CFTR. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит соединение **I** в виде любой из фармацевтически приемлемых кристаллических форм, раскрытых в данном документе, и по меньшей мере два дополнительных активных фармацевтических ингредиента, один из которых представляет собой корректор CFTR и один из которых представляет собой потенциатор CFTR.

[00129] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент выбран из муколитических средств, бронходилататоров, антибиотиков, противоинфекционных средств и противовоспалительных средств.

[00130] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения **I** в виде любой из фармацевтически приемлемых кристаллических форм, раскрытых в данном документе, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

[00131] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая (а) от 5 мг до 60 мг соединения **I**, где соединение **I** представляет собой любую из фармацевтически приемлемых кристаллических форм, раскрытых в данном документе, (b) по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения **II** и его фармацевтически приемлемых солей, и (с) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

[00132] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая (а) от 5 мг до 60 мг соединения **I**, где соединение **I** представляет собой любую из фармацевтически приемлемых кристаллических форм, раскрытых в данном документе, (b) по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения **III**, **III-d** и их фармацевтически приемлемых солей, и (с) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

[00133] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая (а) от 5 мг до 60 мг соединения **I**, где соединение **I** представляет собой любую из фармацевтически приемлемых кристаллических форм, раскрытых в данном документе, (b) по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения **II** и его фармацевтически приемлемых солей, (с) по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения **III** и его фармацевтически приемлемых солей, и (d) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

[00134] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая (а) от 5 мг до 60 мг соединения **I**, где соединение **I** представляет собой любую из фармацевтически приемлемых кристаллических форм, раскрытых в данном документе, (b) по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения **II** и его фармацевтически приемлемых солей, (с) по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединения **III-d** и его фармацевтически приемлемых солей, и (d) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

[00135] Любая фармацевтическая композиция, раскрытая в данном документе, может 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.

[00136] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения **I**, применяемая в фармацевтических композициях по настоящему изобретению, представляет собой бензолсульфоновую форму **A** соединения **I**. В некоторых вариантах осуществления в комбинированной терапии используется кристаллическая бензолсульфоновая форма **B** соединения **I**. В некоторых вариантах осуществления в комбинированной терапии используется кристаллическая бензолсульфоновая форма **C** соединения **I**. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения **I** представляет собой бензолсульфоновую форму **A** соединения **I**. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения **I**, применяемая в фармацевтических композициях по настоящему изобретению, представляет собой *p*-толуолсульфоновокислую форму **A** соединения **I**. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения **I**, применяемая в фармацевтических композициях по настоящему изобретению, представляет собой форму **A** магниевой соли соединения **I**.

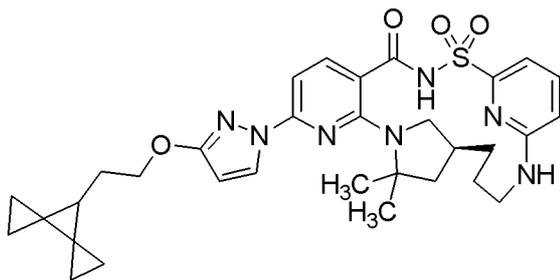
[00137] Описанные в данном документе фармацевтические композиции применимы для лечения муковисцидоза и других заболеваний, опосредованных CFTR.

[00138] 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, применяемый в данном документе, включает все возможные растворители, разбавители, другие жидкие среды-носители, добавки для образования дисперсии, добавки для образования суспензии, поверхностно-активные средства, изотонические средства, загустители, эмульгирующие средства, консерванты, твердые связующие и смазывающие средства, которые подходят для конкретной желаемой лекарственной формы. В Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 21st edition, 2005, ed. D.B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, and *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, eds. J. Swarbrick and J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York раскрыты различные носители, применяемые при

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

**Неограничивающий перечень иллюстративных вариантов осуществления**

1. Соединение I,



(соединение I),

в виде по сути кристаллической бензолсульфоновокислой формы А соединения I (т. е., где менее 15% соединения I находится в аморфной форме, где менее 10% соединения I находится в аморфной форме, где менее 5% соединения I находится в аморфной форме).

2. Соединение I по варианту осуществления 1, где соединение I представляет собой 100% кристаллическую бензолсульфоновокислую форму А соединения I.

3. По сути чистая бензолсульфоновокислая форма А соединения I.

4. Бензолсульфоновокислая форма А соединения I в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-3, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при  $6,6 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $11,0 \pm 0,2$  градуса угла два-тета и/или  $16,4 \pm 0,2$  градуса угла два-тета.

5. Бензолсульфоновокислая форма А соединения I по любому из вариантов осуществления 1-3, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при  $6,6 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $11,0 \pm 0,2$  градуса угла два-тета и  $16,4 \pm 0,2$  градуса угла два-тета.

6. Бензолсульфоновокислая форма А соединения I по любому из вариантов осуществления 1-3, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при двух или более значениях из  $6,6 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $11,0 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $16,4 \pm 0,2$  градуса угла два-тета и  $22,4 \pm 0,2$  градуса угла тета.

7. Бензолсульфоновокислая форма А соединения I по любому из вариантов осуществления 1-3, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при  $6,6 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $11,0 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $16,4 \pm 0,2$  градуса угла два-тета и  $22,4 \pm 0,2$  градуса угла тета.

8. Бензолсульфоновокислая форма А соединения I по любому из вариантов осуществления 1-3, характеризующаяся рентгеновской

порошковой дифрактограммой с (а) сигналом при одном или более значениях из  $6,6 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $11,0 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $16,4 \pm 0,2$  градуса угла два-тета и  $22,4 \pm 0,2$  градуса угла тета и (b) сигналом при одном или более значениях из  $10,3 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $12,1 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $13,7 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $17,5 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $20,8 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $25,7 \pm 0,2$  градуса угла тета.

9. Бензолсульфоновокислая форма А соединения **I** по любому из вариантов осуществления 1-3, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналом при одном или более значениях из  $6,6 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $11,0 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $16,4 \pm 0,2$  градуса угла два-тета и  $22,4 \pm 0,2$  градуса угла тета и (b) сигналом при одном или более значениях из  $10,3 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $12,1 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $13,7 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $17,5 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $20,8 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $25,7 \pm 0,2$  градуса угла тета.

10. Бензолсульфоновокислая форма А соединения **I** по любому из вариантов осуществления 1-3, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналом при трех или более значениях из  $6,6 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $11,0 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $16,4 \pm 0,2$  градуса угла два-тета и  $22,4 \pm 0,2$  градуса угла тета и (b) сигналом при одном или более значениях из  $10,3 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $12,1 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $13,7 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $17,5 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $20,8 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $25,7 \pm 0,2$  градуса угла тета.

11. Бензолсульфоновокислая форма А соединения **I** по любому из вариантов осуществления 1-3, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналами при  $6,6 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $11,0 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $16,4 \pm 0,2$  градуса угла два-тета и (b) сигналом при одном или более значениях из  $10,3 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $12,1 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $13,7 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $17,5 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $20,8 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $25,7 \pm 0,2$  градуса угла тета.

12. Бензолсульфоновокислая форма А соединения **I** по любому из вариантов осуществления 1-3, которая характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналами при  $6,6 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $11,0 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $16,4 \pm 0,2$  градуса угла два-тета и  $22,4 \pm 0,2$  градуса угла тета и (b) сигналом при одном или более значениях из  $10,3 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $12,1 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $13,7 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $17,5 \pm 0,2$

градуса угла тета,  $20,8 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $25,7 \pm 0,2$  градуса угла тета.

13. Бензолсульфоновокислая форма А соединения **I** по любому из вариантов осуществления 1-3, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналами при  $6,6 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $11,0 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $16,4 \pm 0,2$  градуса угла два-тета и  $22,4 \pm 0,2$  градуса угла тета и (b) сигналом при двух или более значениях из  $10,3 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $12,1 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $13,7 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $17,5 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $20,8 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $25,7 \pm 0,2$  градуса угла тета.

14. Бензолсульфоновокислая форма А соединения **I** по любому из вариантов осуществления 1-3, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналами при  $6,6 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $11,0 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $16,4 \pm 0,2$  градуса угла два-тета и  $22,4 \pm 0,2$  градуса угла тета и (b) сигналом при трех или более значениях из  $10,3 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $12,1 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $13,7 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $17,5 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $20,8 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $25,7 \pm 0,2$  градуса угла тета.

15. Бензолсульфоновокислая форма А соединения **I** по любому из вариантов осуществления 1-3, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналами при  $6,6 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $11,0 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $16,4 \pm 0,2$  градуса угла два-тета и  $22,4 \pm 0,2$  градуса угла тета и (b) сигналом при четырех или более значениях из  $10,3 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $12,1 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $13,7 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $17,5 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $20,8 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $25,7 \pm 0,2$  градуса угла тета.

16. Бензолсульфоновокислая форма А соединения **I** по любому из вариантов осуществления 1-3, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналами при  $6,6 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $11,0 \pm 0,2$  градуса угла два-тета,  $16,4 \pm 0,2$  градуса угла два-тета и  $22,4 \pm 0,2$  градуса угла тета и (b) сигналом при пяти или более значениях из  $10,3 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $12,1 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $13,7 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $17,5 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $20,8 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $25,7 \pm 0,2$  градуса угла тета.

17. Бензолсульфоновокислая форма А соединения **I** по любому из вариантов осуществления 1-3, характеризующаяся рентгеновской

порошковой дифрактограммой с сигналом при  $6,6 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $10,3 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $11,0 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $12,1 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $13,7 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $16,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $17,5 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $20,8 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $22,4 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $25,7 \pm 0,2$  градуса угла тета.

18. Бензолсульфоновокислая форма А соединения **I** по любому из вариантов осуществления 1-3, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой, показанной на **фиг. 1**.

19. Бензолсульфоновокислая форма А соединения **I** по любому из вариантов осуществления 1-18, характеризующаяся данными относительно TGA, по сути подобными таковым, показанным на **фиг. 2**.

20. Бензолсульфоновокислая форма А соединения **I** по любому из вариантов осуществления 1-19, характеризующаяся результатами DSC-анализа, по сути подобными таковым, показанным на **фиг. 3**.

21. Бензолсульфоновокислая форма А соединения **I** по любому из вариантов осуществления 1-20, полученная посредством способа, включающего помол в шаровой мельнице соединения **I** в форме свободной кислоты с бензолсульфоновой кислотой в этаноле и высушивание под вакуумом с получением кристаллической бензолсульфоновокислой формы А соединения **I**.

22. Фармацевтическая композиция, содержащая бензолсульфоновокислую форму А соединения **I** по любому из вариантов осуществления 1-21 и необязательно дополнительно содержащая одно или более дополнительных соединений, модулирующих CFTR.

23. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 22, где одно или более дополнительных соединений, модулирующих CFTR, представляют собой

(a) соединение **III** или соединение **III-d** или

(i) соединение **II** и (ii) соединение **III** или соединение **III-d**.

24. Бензолсульфоновокислая форма А соединения **I** по любому из вариантов осуществления 1-21 или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 22 или варианту осуществления 23 для применения в лечении муковисцидоза.

25. Применение бензолсульфоновокислой формы А соединения **I** по любому из вариантов осуществления 1-21 или композиций по варианту осуществления 22 или варианту осуществления 23 в изготовлении лекарственного препарата для лечения муковисцидоза.

26. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение бензолсульфоновокислой формы А соединения I по любому из вариантов осуществления 1-21 или фармацевтической композиции по варианту осуществления 22 или варианту осуществления 23 субъекту, нуждающемуся в этом.

27. Соединение для применения по варианту осуществления 24, применение по варианту осуществления 25 или способ по варианту осуществления 26, где бензолсульфоновокислую форму А соединения I по любому из вариантов осуществления 1-21 вводят в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным соединением, модулирующим CFTR.

28. Соединение, применение или способ по варианту осуществления 27, где бензолсульфоновокислую форму А соединения I по любому из вариантов осуществления 1-21 вводят в комбинации с

- (a) соединением III или соединением III-d;
- (i) соединением II и (ii) соединением III или
- (i) соединением II и (ii) соединением III-d.

29. Композиция по варианту осуществления 23 или соединение, применение или способ по варианту осуществления 28, где соединение II и/или соединение III находятся в форме твердой дисперсии.

30. Способ получения бензолсульфоновокислой формы А соединения I по любому из вариантов осуществления 1-21, включающий помол в шаровой мельнице соединения I в форме свободной кислоты с бензолсульфоновой кислотой в этаноле и высушивание под вакуумом с получением кристаллической бензолсульфоновокислой формы А соединения I.

31. Соединение I в виде по сути кристаллической бензолсульфоновокислой формы В (т. е., где менее 15% соединения I находится в аморфной форме, где менее 10% соединения I находится в аморфной форме, где менее 5% соединения I находится в аморфной форме).

32. Соединение I по варианту осуществления 1, где соединение I представляет собой 100% кристаллическую бензолсульфоновокислую форму В соединения I.

33. По сути чистая бензолсульфоновокислая форма В соединения I.

34. Бензолсульфоновокислая форма В соединения I по любому из вариантов осуществления 31-33, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при одном или более значениях из  $8,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $9,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $12,6 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $15,2 \pm 0,2$  градуса угла тета.

35. Бензолсульфоновокислая форма В соединения **I** по любому из вариантов осуществления 31-33, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при двух или более значениях из  $8,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $9,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $12,6 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $15,2 \pm 0,2$  градуса угла тета.

36. Бензолсульфоновокислая форма В соединения **I** по любому из вариантов осуществления 31-33, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при двух или более значениях из  $8,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $9,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $12,6 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $15,2 \pm 0,2$  градуса угла тета.

37. Бензолсульфоновокислая форма В соединения **I** по любому из вариантов осуществления 31-33, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при трех или более значениях из  $8,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $9,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $12,6 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $15,2 \pm 0,2$  градуса угла тета.

38. Бензолсульфоновокислая форма В соединения **I** по любому из вариантов осуществления 31-33, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при  $8,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $9,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $12,6 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $15,2 \pm 0,2$  градуса угла тета.

39. Бензолсульфоновокислая форма В соединения **I** по любому из вариантов осуществления 31-33, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналом при одном или более значениях из  $8,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $9,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $12,6 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $15,2 \pm 0,2$  градуса угла тета и (b) сигналом при одном или более значениях из  $3,8 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $10,7 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $17,1 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $23,2 \pm 0,2$  градуса угла тета.

40. Бензолсульфоновокислая форма В соединения **I** по любому из вариантов осуществления 31-33, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналом при двух или более значениях из  $8,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $9,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $12,6 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $15,2 \pm 0,2$  градуса угла тета и (b) сигналом при одном или более значениях из  $3,8 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $10,7 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $17,1 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $23,2 \pm 0,2$  градуса угла тета.

41. Бензолсульфоновокислая форма В соединения **I** по любому из вариантов осуществления 31-33, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналом при трех или более значениях из  $8,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $9,4 \pm 0,2$  градуса угла

тета,  $12,6 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $15,2 \pm 0,2$  градуса угла тета и (b) сигналом при одном или более значениях из  $3,8 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $10,7 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $17,1 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $23,2 \pm 0,2$  градуса угла тета.

42. Бензолсульфоновокислая форма В соединения **I** по любому из вариантов осуществления 31-33, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с (a) сигналами при  $8,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $9,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $12,6 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $15,2 \pm 0,2$  градуса угла тета и (b) сигналом при одном или более значениях из  $3,8 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $10,7 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $17,1 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $23,2 \pm 0,2$  градуса угла тета.

43. Бензолсульфоновокислая форма В соединения **I** по любому из вариантов осуществления 31-33, которая характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с (a) сигналами при  $8,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $9,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $12,6 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $15,2 \pm 0,2$  градуса угла тета и (b) сигналом при одном или более значениях из  $3,8 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $10,7 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $17,1 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $23,2 \pm 0,2$  градуса угла тета.

44. Бензолсульфоновокислая форма В соединения **I** по любому из вариантов осуществления 31-33, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с (a) сигналами при  $8,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $9,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $12,6 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $15,2 \pm 0,2$  градуса угла тета и (b) сигналом при двух или более значениях из  $3,8 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $10,7 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $17,1 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $23,2 \pm 0,2$  градуса угла тета.

45. Бензолсульфоновокислая форма В соединения **I** по любому из вариантов осуществления 31-33, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с (a) сигналами при  $8,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $9,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $12,6 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $15,2 \pm 0,2$  градуса угла тета и (b) сигналом при трех или более значениях из  $3,8 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $10,7 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $17,1 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $23,2 \pm 0,2$  градуса угла тета.

46. Бензолсульфоновокислая форма В соединения **I** по любому из вариантов осуществления 31-33, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при  $3,8 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $8,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $9,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,

10,7 ± 0,2 градуса угла тета, 12,6 ± 0,2 градуса угла тета, 15,2 ± 0,2 градуса угла тета, 17,1 ± 0,2 градуса угла тета и 23,2 ± 0,2 градуса угла тета.

47. Бензолсульфоновокислая форма В соединения **I** по любому из вариантов осуществления 31-33, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой, показанной на **фиг. 4**.

48. Бензолсульфоновокислая форма В соединения **I** по любому из вариантов осуществления 31-47, характеризующаяся данными относительно TGA/DSC, по сути подобными таковым, показанным на **фиг. 5**.

49. Бензолсульфоновокислая форма В соединения **I** по любому из вариантов осуществления 31-48, полученная посредством способа, включающего помол в шаровой мельнице соединения **I** в форме свободной кислоты с бензолсульфоновой кислотой в THF и высушивание под вакуумом с получением кристаллической бензолсульфоновокислой формы В соединения **I**.

50. Фармацевтическая композиция, содержащая бензолсульфоновокислую форму В соединения **I** по любому из вариантов осуществления 31-49 и необязательно дополнительно содержащая одно или более дополнительных соединений, модулирующих CFTR.

51. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 50, где одно или более дополнительных соединений, модулирующих CFTR, представляют собой

(a) соединение **III** или соединение **III-d** или

(i) соединение **II** и (ii) соединение **III** или соединение **III-d**.

52. Бензолсульфоновокислая форма В соединения **I** по любому из вариантов осуществления 31-49 или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 50 или варианту осуществления 51 для применения в лечении муковисцидоза.

53. Применение бензолсульфоновокислой формы В соединения **I** по любому из вариантов осуществления 31-49 или композиций по варианту осуществления 50 или варианту осуществления 51 в изготовлении лекарственного препарата для лечения муковисцидоза.

54. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение бензолсульфоновокислой формы В соединения **I** по любому из вариантов осуществления 31-49 или фармацевтической композиции по варианту осуществления 50 или варианту осуществления 51 субъекту, нуждающемуся в этом.

55. Соединение для применения по варианту осуществления 52, применение по варианту осуществления 53 или способ по варианту осуществления 54, где бензолсульфоновокислую форму В соединения I по любому из вариантов осуществления 31-49 вводят в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным соединением, модулирующим CFTR.

56. Соединение, применение или способ по варианту осуществления 55, где бензолсульфоновокислую форму В соединения I по любому из вариантов осуществления 31-49 вводят в комбинации с

- (a) соединением III или соединением III-d;
- (i) соединением II и (ii) соединением III или
- (i) соединением II и (ii) соединением III-d.

57. Композиция по варианту осуществления 51 или соединение, применение или способ по варианту осуществления 53, где соединение II и/или соединение III находятся в форме твердой дисперсии.

58. Способ получения бензолсульфоновокислой формы В соединения I по любому из вариантов осуществления 31-49, включающий помол в шаровой мельнице соединения I в форме свободной кислоты с бензолсульфоновой кислотой в THF и высушивание под вакуумом с получением кристаллической бензолсульфоновокислой формы В соединения I.

59. Соединение I в виде по сути кристаллической бензолсульфоновокислой формы С (т. е., где менее 15% соединения I находится в аморфной форме, где менее 10% соединения I находится в аморфной форме, где менее 5% соединения I находится в аморфной форме).

60. Соединение I по варианту осуществления 1, где соединение I представляет собой 100% кристаллическую бензолсульфоновокислую форму С.

61. По сути чистая бензолсульфоновокислая форма С соединения I.

62. Бензолсульфоновокислая форма С соединения I по любому из вариантов осуществления 59-61, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при одном или более значениях из  $5,0 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $14,6 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $24,9 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $26,6 \pm 0,2$  градуса угла тета.

63. Бензолсульфоновокислая форма С соединения I по любому из вариантов осуществления 59-61, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при двух или более значениях из  $5,0 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $14,6 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $24,9$

$\pm 0,2$  градуса угла тета и  $26,6 \pm 0,2$  градуса угла тета.

64. Бензолсульфоновокислая форма С соединения **I** по любому из вариантов осуществления 59-61, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при двух или более значениях из  $5,0 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $14,6 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $24,9 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $26,6 \pm 0,2$  градуса угла тета.

65. Бензолсульфоновокислая форма С соединения **I** по любому из вариантов осуществления 59-61, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при трех или более значениях из  $5,0 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $14,6 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $24,9 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $26,6 \pm 0,2$  градуса угла тета.

66. Бензолсульфоновокислая форма С соединения **I** по любому из вариантов осуществления 59-61, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при  $5,0 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $14,6 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $24,9 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $26,6 \pm 0,2$  градуса угла тета.

67. Бензолсульфоновокислая форма С соединения **I** по любому из вариантов осуществления 59-61, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналом при одном или более значениях из  $5,0 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $14,6 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $24,9 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $26,6 \pm 0,2$  градуса угла тета и (b) сигналом при одном или более значениях из  $6,8 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $11,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $16,6 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $27,3 \pm 0,2$  градуса угла тета.

68. Бензолсульфоновокислая форма С соединения **I** по любому из вариантов осуществления 59-61, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналом при двух или более значениях из  $5,0 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $14,6 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $24,9 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $26,6 \pm 0,2$  градуса угла тета и (b) сигналом при одном или более значениях из  $6,8 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $11,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $16,6 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $27,3 \pm 0,2$  градуса угла тета.

69. Бензолсульфоновокислая форма С соединения **I** по любому из вариантов осуществления 59-61, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналом при трех или более значениях из  $5,0 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $14,6 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $24,9 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $26,6 \pm 0,2$  градуса угла тета и (b) сигналом при одном или более значениях из  $6,8 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $11,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $16,6 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $27,3 \pm 0,2$  градуса угла тета.

70. Бензолсульфоновокислая форма С соединения **I** по любому из вариантов осуществления 59-61, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналами при  $5,0 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $14,6 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $24,9 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $26,6 \pm 0,2$  градуса угла тета и (b) сигналом при одном или более значениях из  $6,8 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $11,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $16,6 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $27,3 \pm 0,2$  градуса угла тета.

71. Бензолсульфоновокислая форма С соединения **I** по любому из вариантов осуществления 59-61, которая характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналами при  $5,0 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $14,6 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $24,9 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $26,6 \pm 0,2$  градуса угла тета и (b) сигналом при одном или более значениях из  $6,8 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $11,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $16,6 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $27,3 \pm 0,2$  градуса угла тета.

72. Бензолсульфоновокислая форма С соединения **I** по любому из вариантов осуществления 59-61, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналами при  $85,0 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $14,6 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $24,9 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $26,6 \pm 0,2$  градуса угла тета и (b) сигналом при двух или более значениях из  $6,8 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $11,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $16,6 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $27,3 \pm 0,2$  градуса угла тета.

73. Бензолсульфоновокислая форма С соединения **I** по любому из вариантов осуществления 59-61, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналами при  $5,0 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $14,6 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $24,9 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $26,6 \pm 0,2$  градуса угла тета и (b) сигналом при трех или более значениях из  $6,8 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $11,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $16,6 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $27,3 \pm 0,2$  градуса угла тета.

74. Бензолсульфоновокислая форма С соединения **I** по любому из вариантов осуществления 59-61, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при  $5,0 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $6,8 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $11,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $14,6 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $16,6 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $24,9 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $26,6 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $27,3 \pm 0,2$  градуса угла тета.

75. Бензолсульфоновокислая форма С соединения **I** по любому из

вариантов осуществления 59-61, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой, показанной на **фиг. 6**.

76. Бензолсульфоновокислая форма C соединения **I** по любому из вариантов осуществления 59-75, характеризующаяся данными относительно TGA/DSC, по сути подобными таковым, показанным на **фиг. 7**.

77. Бензолсульфоновокислая форма C соединения **I** по любому из вариантов осуществления 59-76, полученная посредством способа, включающего помол в шаровой мельнице соединения **I** в форме свободной кислоты с бензолсульфоновой кислотой в изопропилацетате и высушивание под вакуумом с получением кристаллической бензолсульфоновокислой формы C соединения **I**.

78. Фармацевтическая композиция, содержащая бензолсульфоновокислую форму C соединения **I** по любому из вариантов осуществления 59-77 и необязательно дополнительно содержащая одно или более дополнительных соединений, модулирующих CFTR.

79. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 78, где одно или более дополнительных соединений, модулирующих CFTR, представляют собой

(a) соединение **III** или соединение **III-d** или

(i) соединение **II** и (ii) соединение **III** или соединение **III-d**.

80. Бензолсульфоновокислая форма C соединения **I** по любому из вариантов осуществления 59-77 или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 78 или варианту осуществления 79 для применения в лечении муковисцидоза.

81. Применение бензолсульфоновокислой формы C соединения **I** по любому из вариантов осуществления 59-77 или композиций по варианту осуществления 78 или варианту осуществления 79 в изготовлении лекарственного препарата для лечения муковисцидоза.

82. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение бензолсульфоновокислой формы C соединения **I** по любому из вариантов осуществления 59-77 или фармацевтической композиции по варианту осуществления 78 или варианту осуществления 79 субъекту, нуждающемуся в этом.

83. Соединение для применения по варианту осуществления 80, применение по варианту осуществления 81 или способ по варианту осуществления 82, где бензолсульфоновокислую форму C соединения **I** по любому из вариантов осуществления 59-77 вводят в комбинации с

по меньшей мере одним дополнительным соединением, модулирующим CFTR.

84. Соединение, применение или способ по варианту осуществления 83, где бензолсульфоновокислую форму С соединения I по любому из вариантов осуществления 59-77 вводят в комбинации с

- (a) соединением III или соединением III-d;
- (i) соединением II и (ii) соединением III или
- (i) соединением II и (ii) соединением III-d.

85. Композиция по варианту осуществления 79 или соединение, применение или способ по варианту осуществления 84, где соединение II и/или соединение III находятся в форме твердой дисперсии.

86. Способ получения бензолсульфоновокислой формы С соединения I по любому из вариантов осуществления 59-77, включающий помол в шаровой мельнице соединения I в форме свободной кислоты с бензолсульфоновой кислотой в изопропилацетате и высушивали под вакуумом с получением кристаллической бензолсульфоновокислой формы С соединения I.

87. Соединение I в виде по сути кристаллической *p*-толуолсульфоновокислой формы А (т. е., где менее 15% соединения I находится в аморфной форме, где менее 10% соединения I находится в аморфной форме, где менее 5% соединения I находится в аморфной форме).

88. Соединение I по варианту осуществления 1, где соединение I представляет собой 100% кристаллическую *p*-толуолсульфоновокислую форму А.

89. По сути чистая *p*-толуолсульфоновокислая форма А соединения I.

90. *p*-Толуолсульфоновокислая форма А соединения I по любому из вариантов осуществления 87-89, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при  $3,8 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $8,4 \pm 0,2$  градуса угла тета и/или  $10,7 \pm 0,2$  градуса угла тета.

91. *p*-Толуолсульфоновокислая форма А соединения I по любому из вариантов осуществления 87-89, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при двух или более значениях из  $3,8 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $8,4 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $10,7 \pm 0,2$  градуса угла тета.

92. *p*-Толуолсульфоновокислая форма А соединения I по любому из вариантов осуществления 87-89, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при  $3,8 \pm 0,2$  градуса угла

тета,  $8,4 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $10,7 \pm 0,2$  градуса угла тета.

93. *p*-Толуолсульфоновокислая форма А соединения I по любому из вариантов осуществления 87-89, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналом при одном или более значениях из  $3,8 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $8,4 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $10,7 \pm 0,2$  градуса угла тета и (b) сигналом при одном или более значениях из  $9,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $18,9 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $19,8 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $20,1 \pm 0,2$  градуса угла тета.

94. *p*-Толуолсульфоновокислая форма А соединения I по любому из вариантов осуществления 87-89, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналом при двух или более значениях из  $3,8 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $8,4 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $10,7 \pm 0,2$  градуса угла тета и (b) сигналом при одном или более значениях из  $9,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $18,9 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $19,8 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $20,1 \pm 0,2$  градуса угла тета.

95. *p*-Толуолсульфоновокислая форма А соединения I по любому из вариантов осуществления 87-89, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналами при  $3,8 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $8,4 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $10,7 \pm 0,2$  градуса угла тета и (b) сигналом при одном или более значениях из  $9,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $18,9 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $19,8 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $20,1 \pm 0,2$  градуса угла тета.

96. *p*-Толуолсульфоновокислая форма А соединения I по любому из вариантов осуществления 87-89, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналами при  $3,8 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $8,4 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $10,7 \pm 0,2$  градуса угла тета и (b) сигналом при одном или более значениях из  $9,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $18,9 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $19,8 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $20,1 \pm 0,2$  градуса угла тета.

97. *p*-Толуолсульфоновокислая форма А соединения I по любому из вариантов осуществления 87-89, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналами при  $3,8 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $8,4 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $10,7 \pm 0,2$  градуса угла тета и (b) сигналом при двух или более значениях из  $9,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $18,9 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $19,8 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $20,1 \pm 0,2$  градуса угла тета.

98. *p*-Толуолсульфоновокислая форма А соединения I по любому из вариантов осуществления 87-89, характеризующаяся рентгеновской

порошковой дифрактограммой с (a) сигналами при  $3,8 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $8,4 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $10,7 \pm 0,2$  градуса угла тета и (b) сигналом при трех или более значениях из  $9,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $18,9 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $19,8 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $20,1 \pm 0,2$  градуса угла тета.

99. *p*-Толуолсульфоновокислая форма А соединения I по любому из вариантов осуществления 87-89, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при  $3,8 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $8,4 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $9,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $10,7 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $18,9 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $19,8 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $20,1 \pm 0,2$  градуса угла тета.

100. *p*-Толуолсульфоновокислая форма А соединения I по любому из вариантов осуществления 87-89, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой, показанной на **фиг. 8**.

101. *p*-Толуолсульфоновокислая форма А соединения I по любому из вариантов осуществления 87-100, характеризующаяся данными относительно TGA, по сути подобными таковым, показанным на **фиг. 9**.

102. *p*-Толуолсульфоновокислая форма А соединения I по любому из вариантов осуществления 87-101, характеризующаяся результатами DSC-анализа по сути подобными таковым, показанным на **фиг. 10**.

103. *p*-Толуолсульфоновокислая форма А соединения I по любому из вариантов осуществления 87-102, полученная посредством способа, включающего помол в шаровой мельнице соединения I в форме свободной кислоты с *p*-толуолсульфоновой кислотой в изопропилацетате и высушивание под вакуумом с получением кристаллической *p*-толуолсульфоновокислой формы А соединения I.

104. Фармацевтическая композиция, содержащая *p*-толуолсульфоновокислую форму А соединения I по любому из вариантов осуществления 87-103 и необязательно дополнительно содержащая одно или более дополнительных соединений, модулирующих CFTR.

105. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 104, где одно или более дополнительных соединений, модулирующих CFTR, представляют собой

(a) соединение III или соединение III-d или

(i) соединение II и (ii) соединение III или соединение III-

**d**.

106. *p*-Толуолсульфоновокислая форма А соединения I по любому из вариантов осуществления 87-103 или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 104 или варианту осуществления 105 для

применения в лечении муковисцидоза.

107. Применение *p*-толуолсульфоновокислой формы А соединения **I** по любому из вариантов осуществления 87-103 или композиций по варианту осуществления 104 или варианту осуществления 105 в изготовлении лекарственного препарата для лечения муковисцидоза.

108. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение *p*-толуолсульфоновокислой формы А соединения **I** по любому из вариантов осуществления 87-103 или фармацевтической композиции по варианту осуществления 104 или варианту осуществления 105 субъекту, нуждающемуся в этом.

109. Соединение для применения по варианту осуществления 106, применение по варианту осуществления 107 или способ по варианту осуществления 108, где *p*-толуолсульфоновокислую форму А соединения **I** по любому из вариантов осуществления 87-103 вводят в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным соединением, модулирующим CFTR.

110. Соединение, применение или способ по варианту осуществления 109, где бензолсульфоновокислую форму А соединения **I** по любому из вариантов осуществления 87-103 вводят в комбинации с

- (a) соединением **III** или соединением **III-d**;
- (i) соединением **II** и (ii) соединением **III** или
- (i) соединением **II** и (ii) соединением **III-d**.

111. Композиция по варианту осуществления 105 или соединение, применение или способ по варианту осуществления 110, где соединение **II** и/или соединение **III** находятся в форме твердой дисперсии.

112. Способ получения *p*-толуолсульфоновокислой формы А соединения **I** по любому из вариантов осуществления 87-103, включающий помол в шаровой мельнице соединения **I** в форме свободной кислоты с *p*-толуолсульфоновой кислотой в изопропилацетате и высушивание под вакуумом с получением кристаллической *p*-толуолсульфоновокислой формы А соединения **I**.

113. Соединение **I** в виде по сути кристаллической формы А магниевой соли (т. е., где менее 15% соединения **I** находится в аморфной форме, где менее 10% соединения **I** находится в аморфной форме, где менее 5% соединения **I** находится в аморфной форме).

114. Соединение **I** по варианту осуществления 1, где соединение **I** представляет собой 100% кристаллическую форму А магниевой соли.

115. По сути чистая форма А магниевой соли соединения **I**.

116. Форма А магниевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 113-115, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при  $4,3 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $9,9 \pm 0,2$  градуса угла тета и/или  $14,6 \pm 0,2$  градуса угла тета.

117. Форма А магниевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 113-115, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналом при двух или более значениях из  $4,3 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $9,9 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $14,6 \pm 0,2$  градуса угла тета.

118. Форма А магниевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 113-115, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при  $4,3 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $9,9 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $14,6 \pm 0,2$  градуса угла тета.

119. Форма А магниевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 113-115, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналом при одном или более значениях из  $4,3 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $9,9 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $14,6 \pm 0,2$  градуса угла тета и (b) сигналом при одном или более значениях из  $10,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $14,3 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $18,1 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $19,8 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $20,1 \pm 0,2$  градуса угла тета.

120. Форма А магниевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 113-115, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналом при двух или более значениях из  $4,3 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $9,9 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $14,6 \pm 0,2$  градуса угла тета и (b) сигналом при одном или более значениях из  $10,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $14,3 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $18,1 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $19,8 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $20,1 \pm 0,2$  градуса угла тета.

121. Форма А магниевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 113-115, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналами при  $4,3 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $9,9 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $14,6 \pm 0,2$  градуса угла тета и (b) сигналом при одном или более значениях из  $10,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $14,3 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $18,1 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $19,8 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $20,1 \pm 0,2$  градуса угла тета.

122. Форма А магниевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 113-115, характеризующаяся рентгеновской

порошковой дифрактограммой с (а) сигналами при  $4,3 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $9,9 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $14,6 \pm 0,2$  градуса угла тета и (b) сигналом при одном или более значениях из  $10,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $14,3 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $18,1 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $19,8 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $20,1 \pm 0,2$  градуса угла тета.

123. Форма А магниевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 113-115, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналами при  $4,3 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $9,9 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $14,6 \pm 0,2$  градуса угла тета и (b) сигналом при двух или более значениях из  $10,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $14,3 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $18,1 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $19,8 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $20,1 \pm 0,2$  градуса угла тета.

124. Форма А магниевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 113-115, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналами при  $4,3 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $9,9 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $14,6 \pm 0,2$  градуса угла тета и (b) сигналом при трех или более значениях из  $10,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $14,3 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $18,1 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $19,8 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $20,1 \pm 0,2$  градуса угла тета.

125. Форма А магниевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 113-115, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с (а) сигналами при  $4,3 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $9,9 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $14,6 \pm 0,2$  градуса угла тета и (b) сигналом при четырех или более значениях из  $10,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $14,3 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $18,1 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $19,8 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $20,1 \pm 0,2$  градуса угла тета.

126. Форма А магниевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 113-115, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой с сигналами при  $4,3 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $9,9 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $10,4 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $14,3 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $14,6 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $18,1 \pm 0,2$  градуса угла тета,  $19,8 \pm 0,2$  градуса угла тета и  $20,1 \pm 0,2$  градуса угла тета.

127. Форма А магниевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 113-115, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, по сути подобной таковой, показанной

на **фиг. 11.**

128. Форма А магниевой соли соединения **I** по любому из вариантов осуществления 113-127, характеризующаяся данными относительно TGA, по сути подобными таковым, показанным на **фиг. 12.**

129. Форма А магниевой соли соединения **I** по любому из вариантов осуществления 113-128, характеризующаяся результатами DSC-анализа, по сути подобными таковым, показанным на **фиг. 13.**

130. Форма А магниевой соли соединения **I** по любому из вариантов осуществления 113-129, полученная посредством способа, включающего суспендирование соединения **I** в форме свободной кислоты с хлоридом магния и гидроксидом натрия в смеси 1,4-диоксана и воды, сублимационное высушивание смеси, добавление ацетона и воды, подвергание смеси циклическому воздействию смены температур в диапазоне от температуры окружающей среды до 40°C, фильтрование твердых веществ и высушивание под вакуумом с получением кристаллической формы А магниевой соли соединения **I.**

131. Фармацевтическая композиция, содержащая форму А магниевой соли соединения **I** по любому из вариантов осуществления 113-130 и необязательно дополнительно содержащая одно или более дополнительных соединений, модулирующих CFTR.

132. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 131, где одно или более дополнительных соединений, модулирующих CFTR, представляют собой

(a) соединение **III** или соединение **III-d** или

(i) соединение **II** и (ii) соединение **III** или соединение **III-**

**d.**

133. Форма А магниевой соли соединения **I** по любому из вариантов осуществления 113-130 или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 131 или варианту осуществления 132 для применения в лечении муковисцидоза.

134. Применение формы А магниевой соли соединения **I** по любому из вариантов осуществления 113-130 или композиций по варианту осуществления 131 или варианту осуществления 132 в изготовлении лекарственного препарата для лечения муковисцидоза.

135. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение формы А магниевой соли соединения **I** по любому из вариантов осуществления 113-130 или фармацевтической композиции по варианту осуществления 131 или варианту осуществления 132 субъекту, нуждающемуся в этом.

136. Соединение для применения по варианту осуществления 133,

применение по варианту осуществления 134 или способ по варианту осуществления 135, где форму А магниевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 113-130 вводят в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным соединением, модулирующим CFTR.

137. Соединение, применение или способ по варианту осуществления 136, где форму А магниевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 113-130 вводят в комбинации с

- (a) соединением III или соединением III-d;
- (i) соединением II и (ii) соединением III или
- (i) соединением II и (ii) соединением III-d.

138. Композиция по варианту осуществления 132 или соединение, применение или способ по варианту осуществления 137, где соединение II и/или соединение III находятся в форме твердой дисперсии.

139. Способ получения формы А магниевой соли соединения I по любому из вариантов осуществления 113-130, включающий суспендирование свободной кислоты соединения I с хлоридом магния и гидроксидом натрия в смеси 1,4-диоксана и воды, сублимационное высушивание смеси, добавление ацетона и воды, подвергание смеси циклическому воздействию смены температур в диапазоне от температуры окружающей среды до 40°C, фильтрование твердых веществ и высушивание под вакуумом с получением кристаллической формы А магниевой соли соединения I.

### Способы получения соединений и форм

#### **Общий порядок проведения эксперимента**

[00139] Определения некоторых сокращений для примеров ниже обобщены ниже.

<b>Сокращение</b>	<b>Химическое название</b>
ACN	Ацетонитрил
Вос <sub>2</sub> O	Ди-трет-бутилдикарбонат; ангидрид Вос
BuOH	Бутанол
CaCl <sub>2</sub>	Хлорид кальция
Ca(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ; Ca(OMe) <sub>2</sub>	Метоксид кальция
CuI	Йодид меди
DABCO	1,4-Диазабицикло[2.2.2]октан
DCM	Дихлорметан; метиленхлорид
DMF	N,N-Диметилформамид
DMSO	Диметилсульфоксид

EtOH	Этанол
H <sub>2</sub> O	Вода
IPA	Изопропанол
IPAc	Изопропилацетат
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Карбонат калия
KOH	Гидроксид калия
MeOH	Метанол
MgCl <sub>2</sub>	Хлорид магния
NaOH	Гидроксид натрия
Na (OCH <sub>3</sub> )	Метоксид натрия
NMP	N-Метилпирролидон
NPA	N-Пропиловый спирт
Ni Ренея	Никель Ренея

[00140] Соединения **II**, **III**, **III-d** и **IV** можно получать любым подходящим способом из уровня техники, например из публикаций согласно РСТ №№ WO 2011/133751, WO 2011/133951, WO 2015/160787 и патента США № 8865902.

[00141] Эксперимент на основе твердофазного ЯМР (применяется ко всем кристаллическим формам). Применяли спектрометр Bruker-Biospin 400 МГц с широким отверстием, оснащенный датчиком HFH 4 мм Bruker-Biospin. Образцы помещали в роторы диаметром 4 мм и вращали при условии магического угла (MAS) с типичной скоростью вращения 12,5 кГц. Время релаксации протонов оценивали на основе эксперимента <sup>1</sup>H MAS T<sub>1</sub> по восстановлению показателя соотношения релаксации и применяли для настройки необходимого ожидания восстановления <sup>13</sup>C в эксперименте MAS с кросс-поляризацией (CP). Время контакта CP в экспериментах CPMAS выставляли на 2 мс. Использовали импульс протона CP с линейным изменением амплитуды (от 50% до 100%). Все спектры сравнивали со внешним эталоном путем регулирования магнитного поля с установкой резонанса углерода адамантана на 29,5 ppm. Применяли последовательность развязки от протонов TRPM15 с напряженностью поля, составляющей примерно 100 кГц.

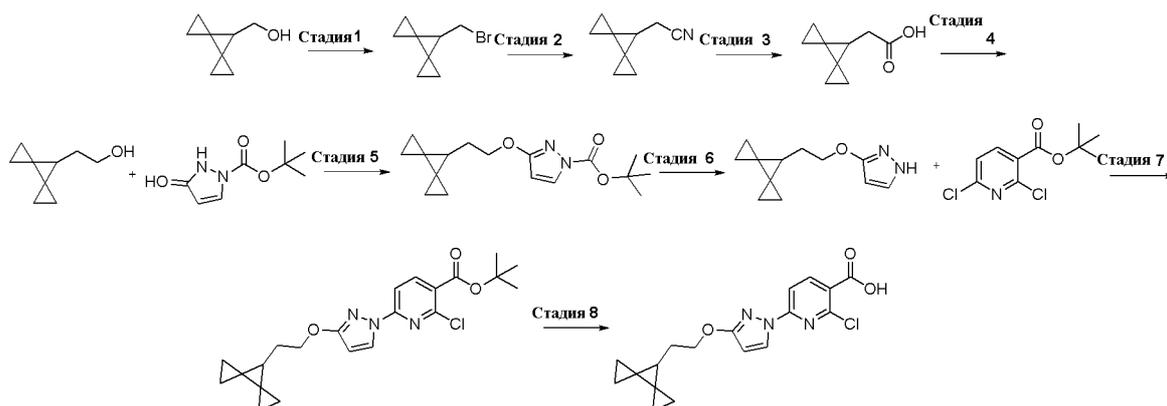
#### Примеры

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

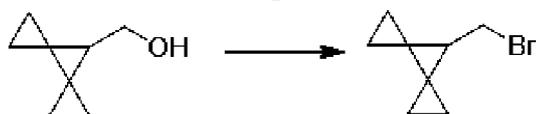
[00142] Реагенты и исходные материалы получали из коммерческих источников, если не указано иное, и использовали без очистки.

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

**Часть А. Синтез 2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-этокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты**



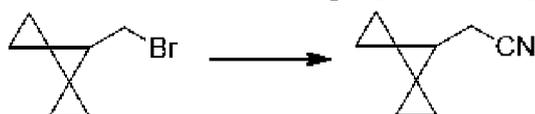
**Стадия 1. 7-(Бромметил) диспиро[2.0.2.1]гептан**



[00144] Трехгорлую круглодонную колбу объемом 1000 мл снабжали механической мешалкой, охлаждающей баней, капельной воронкой, датчиком температуры J-Кем и впускным/выпускным отверстием для азота. В сосуд в атмосфере азота загружали трифенилфосфин (102,7 мл, 443,2 ммоль) и дихлорметан (1 л), что обеспечивало получение прозрачного бесцветного раствора. Начинали перемешивание и в охлаждающую баню загружали ацетон. Сухой лед добавляли порциями в охлаждающую баню до достижения температуры емкости, составляющей -15°C. В капельную воронку загружали раствор брома (22,82 мл, 443,0 ммоль) в дихлорметане (220 мл, 10 мл/г),

который затем добавляли по каплям в течение 1 ч. Во время добавления в охлаждающую баню порциями добавляли сухой лед с поддержанием температуры емкости при  $-15^{\circ}\text{C}$ . После завершения добавления брома бледно-желтую суспензию продолжали перемешивать при  $-15^{\circ}\text{C}$  в течение 15 мин, после чего суспензию охлаждали до  $-30^{\circ}\text{C}$ . В капельную воронку загружали раствор диспиро[2.0.2.1]гептан-7-илметанола (50 г, 402,6 ммоль), пиридина (35,82 мл, 442,9 ммоль) и дихлорметана (250 мл, 5 мл/г). Прозрачный бледно-желтый раствор затем добавляли по каплям в течение 1,5 ч с поддержанием температуры емкости при  $-30^{\circ}\text{C}$ . Обеспечивали постепенное нагревание полученной прозрачной светло-желтой реакционной смеси до температуры емкости, составляющей  $-5^{\circ}\text{C}$ , а затем продолжали перемешивать при  $-5^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч. Затем реакционную смесь выливали в гексан (2000 мл), что приводило к образованию осадка. Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, а затем фильтровали через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой со слоем целита 20 мм. Прозрачный фильтрат концентрировали при пониженном давлении (температура водяной бани  $20^{\circ}\text{C}$ ) с получением желтого масла с присутствием некоторого количества осадка. Масло разбавляли небольшим количеством гексана, оставляли при комнатной температуре на 15 мин и затем фильтровали через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой со слоем целита 20 мм. Прозрачный фильтрат концентрировали при пониженном давлении (температура водяной бани  $20^{\circ}\text{C}$ ) с получением 7-(бромметил)диспиро[2.0.2.1]гептана (70 г, 93%) в виде прозрачного желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  3,49 (d, J=7,5 Гц, 2H), 1,90 (t, J=7,5 Гц, 1H), 1,06-0,84 (m, 4H), 0,71 (ddd, J=9,1, 5,1, 4,0 Гц, 2H), 0,54 (dddd, J=8,6, 4,8, 3,8, 1,0 Гц, 2H).

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



[00145] Трехгорлую круглодонную колбу объемом 1000 мл снабжали механической мешалкой, охлаждающей баней, используемой в качестве вторичной защитной оболочки, датчиком температуры J-Кем и впускным/выпускным отверстием для азота. В сосуд в атмосфере азота загружали 7-(бромметил)диспиро[2.0.2.1]гептан (35 г, 187,1 ммоль) и диметилсульфоксид (245 мл), что обеспечивало получение прозрачного раствора янтарного цвета. Начинали перемешивание и

записывали температуру емкости на уровне 19°C. Затем в сосуд одной порцией загружали цианид натрия (11,46 г, 233,8 ммоль), добавляемый в виде твердого вещества, что приводило к образованию темного раствора и постепенному экзотермическому нагреву до 49°C в течение 15 мин. Через несколько мин. температура емкости начинала снижаться, и смесь продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение ночи (приблизительно 15 ч). Темную реакционную смесь гасили ледяным насыщенным раствором карбоната натрия (500 мл), затем переносили в делительную воронку и разделяли с помощью диэтилового эфира (500 мл). Органический слой удаляли, а оставшийся водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром (2 X 250 мл). Объединенные органические слои промывали водой (500 мл), высушивали над сульфатом натрия (200 г) и затем фильтровали через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой. Прозрачный фильтрат янтарного цвета концентрировали при пониженном давлении (температура водяной бани 20°C) с получением 2-диспиро [2.0.2.1]гептан-7-илацетонитрила (21 г, 84%) в виде прозрачного масла темно-янтарного цвета. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 2,42 (d, J=6,6 Гц, 2H), 1,69 (t, J=6,6 Гц, 1H), 1,02-0,88 (m, 4H), 0,79-0,70 (m, 2H), 0,66-0,55 (m, 2H).

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

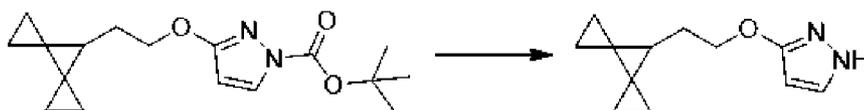


[00146] К раствору 2-диспиро [2.0.2.1]гептан-7-илацетонитрила (2,1 г, 14,19 ммоль) в EtOH (32 мл) добавляли гидроксид натрия (5,12 г, 128,0 ммоль), затем воду (13 мл) и полученный раствор перемешивали и нагревали до 70°C в течение ночи. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали диэтиловым эфиром. Водную фазу доводили до pH=1 путем добавления 6 н. хлористоводородной кислоты (в результате чего образовывался мутный осадок) и экстрагировали диэтиловым эфиром (3X). Органические фазы высушивали (сульфатом магния), фильтровали и концентрировали с получением 2-диспиро [2.0.2.1]гептан-7-ил-уксусной кислоты (2,19 г, выход 99%, чистота 98%) в виде оранжевого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 2,44 (d, J=6,9 Гц, 2H), 1,67 (t, J=6,9 Гц, 1H), 0,91 (ddd, J=9,0, 5,2, 3,9 Гц, 2H), 0,81 (dddd, J=8,9,



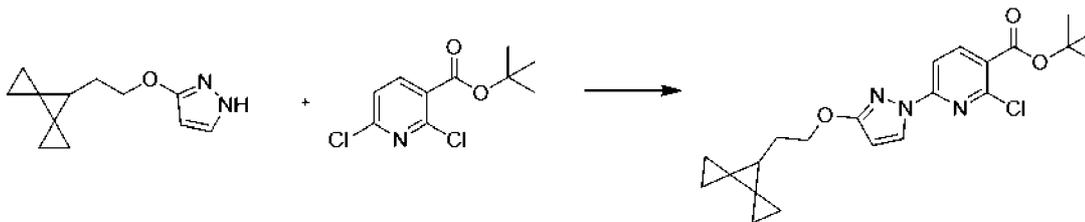
комнатной температуре в течение 30 мин, затем при 50°C в течение 30 мин. Тетрагидрофуран удаляли *in vacuo*. К неочищенному остатку добавляли толуол (23,54 мл) и смесь перемешивали в течение ночи, пока осадок постепенно кристаллизовался. После суспендирования в целите осадок отфильтровывали и промывали толуолом (8,705 мл) и снова толуолом (8,705 мл). Фильтрат концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле, используя пологий градиент от 100% гексанов до 100% этилацетата, с получением *трет*-бутил-3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-этокси)пиразол-1-карбоксилата (3,449 г, 71%). Значение *m/z* ESI-MS расч. 304,17868, обнаруженное 305,1 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 0,82 мин (способ LC A).

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



[00149] *трет*-Бутил-3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-этокси)пиразол-1-карбоксилат (5,304 г, 17,43 ммоль) растворяли в дихлорметане (53,04 мл) с трифторуксусной кислотой (29,81 г, 20,14 мл, 261,4 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 120 мин. Реакционную смесь выпаривали, и полученное масло разделяли между этилацетатом и насыщенным раствором бикарбоната натрия, и слои отделяли. Водную часть экстрагировали еще два раза этилацетатом, затем органические слои объединяли, промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением масла, 3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-этокси)-1Н-пиразола (3,56 г, 100%). Значение масса/заряд ESI-MS расч. 204,12627, обнаруженное 205,1 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 0,59 мин (способ LC A).

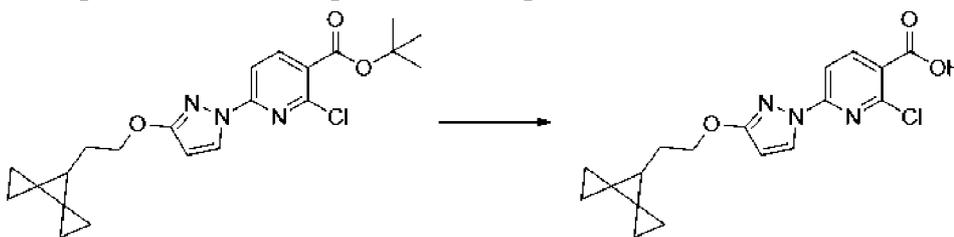
**Стадия 7. *трет*-Бутил-2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-этокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат**



[00150] *трет*-Бутил-2,6-дихлорпиридин-3-карбоксилат (4,322 г, 17,42 ммоль), 3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-этокси)-1Н-пиразол (3,559 г, 17,42 ммоль) и карбонат калия (2,891 г, 20,92

ммоль) объединяли в безводном диметилсульфоксиде (71,18 мл). Добавляли 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан (391,1 мг, 3,487 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (136,9 мл) и перемешивали в течение 15 мин. Полученное белое твердое вещество фильтровали и промывали водой. Твердое вещество растворяли в дихлорметане и высушивали над сульфатом магния. Смесь фильтровали и выпаривали с получением *трет*-бутил-2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-этокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилата (5,69 г, 79%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  8,35 (d,  $J=2,9$  Гц, 1H), 8,18 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,69 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 5,94 (d,  $J=2,9$  Гц, 1H), 4,25 (s, 2H), 1,90 (d,  $J=6,8$  Гц, 2H), 1,62 (s, 9H), 1,49 (t,  $J=6,6$  Гц, 1H), 0,85 (d,  $J=1,5$  Гц, 4H), 0,65 (d,  $J=1,5$  Гц, 2H), 0,52 (d,  $J=1,1$  Гц, 2H). Значение масса/заряд ESI-MS расч. 415,16626, обнаруженное 360,0 (M-tBu)+; время удерживания: 2,09 мин (способ LC B).

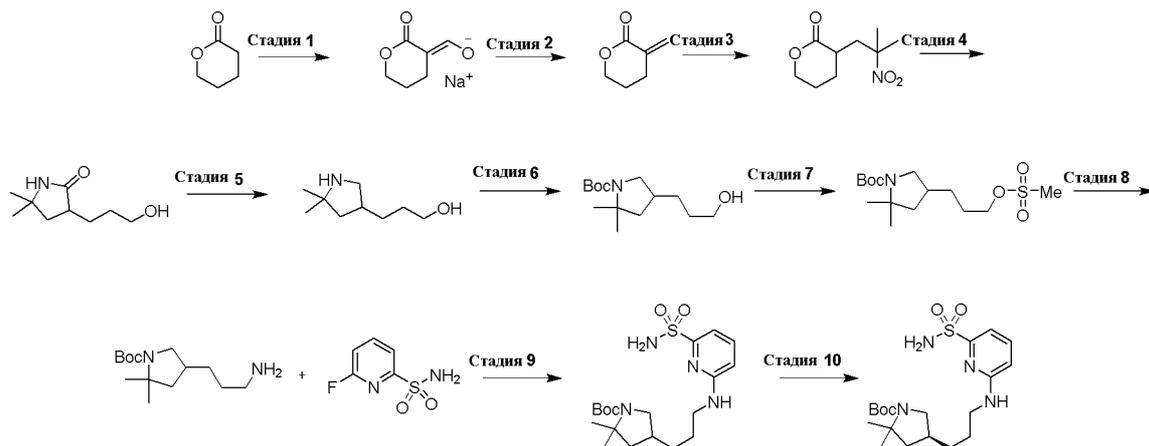
**Стадия 8. 2-Хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-этокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновая кислота**



[00151] *трет*-Бутил-2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-этокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксилат (5,85 г, 14,07 ммоль) растворяли в дихлорметане (58,5 мл) с трифторуксусной кислотой (16,26 мл, 211,1 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь выпаривали и к полученному твердому веществу добавляли эфир, а затем эфир удаляли при пониженном давлении. Это выпаривание из эфира повторяли еще дважды с получением белого твердого вещества, 2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-этокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (5,06 г, 100%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  8,41 (d,  $J=8,5$  Гц, 1H), 8,37 (d,  $J=2,9$  Гц, 1H), 7,75 (d,  $J=8,5$  Гц, 1H), 5,97 (d,  $J=2,9$  Гц, 1H), 4,27 (s, 2H), 1,91 (d,  $J=6,7$  Гц, 2H), 1,50 (s, 1H), 0,85 (d,  $J=1,5$  Гц, 4H), 0,71-0,62 (m, 2H), 0,52 (d,  $J=1,1$  Гц, 2H). Значение масса/заряд ESI-MS расч. 359,10367, обнаруженное 360,2 (M+1)+; время удерживания: 2,16 мин (способ LC B).

**Часть В. Синтез *трет*-бутил-(4*S*)-2,2-диметил-4-[3-[(6-**

## сульфамоил-2-пиридил) амино] пропил] пирролидин-1-карбоксилата



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



[00152] Трехгорлую круглодонную колбу объемом 5 л снабжали механической мешалкой, колбонагревателем, капельной воронкой, датчиком/контроллером температуры J-Кем и впускным/выпускным отверстием для азота. В сосуд в атмосфере азота загружали гидрид натрия (59,91 г, 60% вес./вес., 1,498 моль), а затем гептан (1,5 л), что обеспечивало получение серой суспензии. Начинали перемешивание и записывали температуру емкости на уровне 19°C. Затем в сосуд загружали этиловый спирт (3,451 г, 74,91 ммоль), добавляемый с помощью шприца, что приводило к выделению газа. В капельную воронку загружали прозрачный бледно-желтый раствор тетрагидропирин-2-она (150 г, 1,498 моль) и этилформиата (111 г, 1,50 моль). Раствор добавляли по каплям в течение 1 ч, что приводило к выделению газа и постепенному экзотермическому нагреву до 45°C. Затем полученную плотную белую суспензию нагревали до 65°C в течение 2 ч, а затем обеспечивали охлаждение до комнатной температуры. Смесь продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение ночи (приблизительно 10 ч). Реакционную смесь фильтровали под вакуумом через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой (средняя пористость) в токе азота. Осадок на фильтре промывали с вытеснением гептаном (2 X 250 мл) и вытягивали в течение нескольких мин. Влажный осадок с небольшим содержанием гептана переносили на стеклянный поддон и сушили в вакуумном сушильном шкафу при 45°C в течение 15 ч с получением белого

твердого вещества (205 г, 1,36 моль, выход 91%) в качестве требуемого продукта, (*E*)-(2-оксотетрагидропиран-3-илиден)метанолат (натриевая соль).

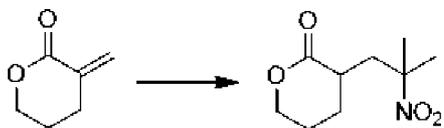
**Стадия 2. 3-Метилентетрагидропиран-2-он**



[00153] Трехгорлую круглодонную колбу объемом 5 л снабжали механической мешалкой, колбонагревателем, капельной воронкой, датчиком/контроллером температуры J-Кем и впускным/выпускным отверстием для азота. В сосуд загружали в атмосфере азота (*E*)-(2-оксотетрагидропиран-3-илиден)метанолат (натриевую соль) (205 г, 1,366 моль) (205 г, 1,366 моль) и тетрагидрофуран (1640 мл), что обеспечивало получение белой суспензии. Начинали перемешивание и записывали температуру емкости на уровне 19°C. Затем в сосуд одной порцией загружали параформальдегид (136,6 г, 4,549 моль), добавляемый в виде твердого вещества. Полученную суспензию нагревали до 63°C и условия поддерживали в течение 15 ч. При нагревании реакционная смесь становилась слегка гелеобразной. Белую гелеобразную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением большей части тетрагидрофурана. Оставшийся остаток разделяли с помощью этилацетата (1000 мл), насыщенного хлорида натрия (500 мл) и насыщенного гидрокарбоната натрия (500 мл) в делительной воронке. Органический слой удаляли, а оставшийся водный слой экстрагировали этилацетатом (5 X 300 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия (500 г) и затем фильтровали в вакууме через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой со слоем целита 20 мм. Осадок на фильтре промывали с вытеснением этилацетатом (250 мл). Прозрачный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением прозрачного бледно-желтого масла (135 г) в качестве требуемого неочищенного продукта. Материал очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (жидкая загрузка) с элюированием градиентом от 100% гексана до 60% этилацетата в гексане на протяжении 1 ч., собирая фракции по 450 мл. Продукт детектировали с помощью анализа TLC на силикагеле с элюированием смесью гексан/этилацетат 3:1 и визуализировали под УФ. Фракции продукта объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением прозрачного бесцветного масла (132 г, 1,18 моль, выход 72% с содержанием 16 масс. % остаточного этилацетата по данным ЯМР) в качестве требуемого продукта, 3-

метилентетрагидропиран-2-она.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  6,18 (q,  $J=1,9$  Гц, 1H), 5,60 (q,  $J=1,9$  Гц, 1H), 4,40-4,26 (m, 2H), 2,61 (ddt,  $J=7,0, 6,3, 2,0$  Гц, 2H), 1,90-1,75 (m, 2H).

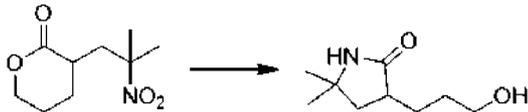
**Стадия 3. 3-(2-Метил-2-нитро-пропил) тетрагидропиран-2-он**



[00154] Трехгорлую круглодонную колбу объемом 5000 мл снабжали механической мешалкой, охлаждающей баней, применяемой в качестве вторичной защитной оболочки, зондом для контроля температуры J-Kem, капельной воронкой и впускным/выпускным отверстием для азота. В сосуд в атмосфере азота загружали 2-нитропропан (104,9 г, 1,177 моль). Начинали перемешивание и записывали температуру емкости на уровне 19°C. Затем в сосуд одной порцией загружали 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (22,41 г, 147,2 ммоль), добавляемый в чистом виде, что приводило к образованию прозрачного светло-желтого раствора. Экзотермического эффекта не наблюдали. В капельную воронку загружали раствор 3-метилтетрагидропиран-2-она (110 г, 981,0 ммоль) в ацетонитриле (1100 мл), который добавляли по каплям в течение 1 ч, что приводило к образованию прозрачного светло-желтого раствора и постепенному экзотермическому нагреву до 24°C. Реакционную смесь продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение 3,5 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Оставшийся остаток растворяли в дихлорметане (1000 мл) и разделяли с помощью 500 мл смеси 3:2 1-молярного раствора лимонной кислоты/насыщенного раствора хлорида натрия. Полученная в результате органическая фаза представляла собой прозрачный бледно-голубой раствор, а водная фаза представляла собой слегка мутный очень бледный голубой раствор. Органический слой удаляли и оставшийся водный слой экстрагировали дихлорметаном (300 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия (300 мл), высушивали над сульфатом натрия (250 г) и затем фильтровали через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении до объема приблизительно 200 мл. Прозрачный бледно-голубой раствор дихлорметана разбавляли метил-трет-бутиловым эфиром (1500 мл) и мутный раствор концентрировали при пониженном давлении до объема приблизительно 200 мл с получением суспензии. Смесь снова разбавляли метил-трет-бутиловым эфиром (1500 мл) и концентрировали при пониженном давлении до

объема приблизительно 250 мл. Полученную в результате суспензию оставляли на ночь при комнатной температуре (приблизительно 12 ч). Твердое вещество собирали при помощи вакуумной фильтрации на воронке Бюхнера со стеклянной фриттой, осадок на фильтре промывали с вытеснением холодным метил-трет-бутиловым эфиром (2 X 150 мл), а затем вытягивали в течение 30 мин. Материал дополнительно высушивали в вакуумном сушильном шкафу при 45°C в течение 5 ч с получением (160 г, 0,795 моль, выход 81%) белого твердого вещества в качестве требуемого продукта, 3-(2-метил-2-нитропропил) тетрагидропиран-2-она.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  4,34 (ddd,  $J=11,1, 9,3, 4,3$  Гц, 1H), 4,20 (dt,  $J=11,1, 5,1$  Гц, 1H), 2,75-2,62 (m, 1H), 2,56 (dd,  $J=14,9, 5,2$  Гц, 1H), 2,01-1,89 (m, 2H), 1,89-1,67 (m, 2H), 1,55 (d,  $J=6,0$  Гц, 6H), 1,44 (dddd,  $J=12,8, 11,5, 8,1, 6,6$  Гц, 1H).

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



[00155] Трехгорлую круглодонную колбу объемом 1000 мл снабжали тефлоновой магнитной мешалкой, колбонагревателем, зондом для контроля/контроллером температуры J-Кем и резиновыми прокладками. В сосуд загружали 3-(2-метил-2-нитропропил) тетрагидропиран-2-он (25 г, 124,2 ммоль) и этиловый спирт (375 мл), что обеспечивало получение белой суспензии. Начинали перемешивание и суспензию нагревали до 40°C в течение 10 мин, что обеспечивало получение прозрачного бесцветного раствора. Затем сосуд снабжали трубкой для диспергирования газа и раствор дегазировали азотом в течение 15 минут. Затем в сосуд загружали никель Ренея (8,019 г, 50% масс./масс., 68,31 ммоль), и затем сосуд снабжали прокладками. Сосуд вакуумировали и помещали в атмосферу водорода. Процесс повторяли в течение трех циклов. Затем сосуд помещали в атмосферу водорода с давлением 1 атм. и реакционную смесь постепенно нагревали до 60°C. Реакционную смесь продолжали перемешивать при 60°C в течение 24 ч. После охлаждения до комнатной температуры сосуд снабжали трубкой для диспергирования газа и реакционную смесь дегазировали азотом в течение 15 мин. Смесь фильтровали под вакуумом через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой со слоем целита 20 мм. Осадок на фильтре промывали с вытеснением этанолом (2 X 100 мл) и вытягивали до тех пор, пока он слегка не смачивался этиловым спиртом, затем смачивали водой, и

использованный никелевый катализатор Ренея сливали под водой. Прозрачный фильтрат бледно-янтарного цвета концентрировали при пониженном давлении до прозрачного вязкого масла светло-янтарного цвета. Масло разбавляли метил-трет-бутиловым эфиром (1500 мл) и мутный раствор концентрировали при пониженном давлении до объема приблизительно 150 мл с получением суспензии. Смесь снова разбавляли метил-трет-бутиловым эфиром (1500 мл) и концентрировали при пониженном давлении до объема приблизительно 150 мл. Полученную в результате суспензию оставляли на ночь при комнатной температуре (приблизительно 12 ч). Твердое вещество собирали при помощи вакуумной фильтрации на воронке Бюхнера со стеклянной фриттой, осадок на фильтре промывали с вытеснением холодным метил-трет-бутиловым эфиром (2 X 50 мл) и затем вытягивали в течение 30 мин. Материал дополнительно высушивали в вакуумном сушильном шкафу при 45°C в течение 3 ч с получением белого твердого вещества (19 г, 0,111 моль, выход 89%) в качестве продукта, 3-(3-гидроксипропил)-5,5-диметил-пирролидин-2-она.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид- $d_6$ )  $\delta$  7,63 (s, 1H), 3,38 (t, J=6,5 Гц, 2H), 2,37 (tdd, J=9,8, 8,5, 4,4 Гц, 1H), 2,02 (dd, J=12,3, 8,6 Гц, 1H), 1,72 (tdd, J=9,6, 7,5, 4,4 Гц, 1H), 1,52-1,32 (m, 3H), 1,28-1,03 (m, 7H).

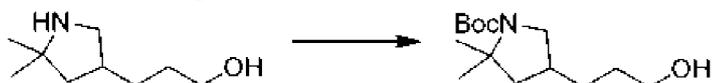
**Стадия 5. 3-(5,5-Диметилпирролидин-3-ил) пропан-1-ол**



[00156] Трехгорлую круглодонную колбу объемом 5 л снабжали механической мешалкой, колбонагревателем, капельной воронкой, датчиком/контроллером температуры J-Кем и впускным/выпускным отверстием для азота. В сосуд загружали в атмосфере азота гранулы алюмогидрида лития (19,39 г, 510,9 ммоль). Затем в сосуд загружали тетрагидрофуран (500 мл, 20 мл/г). Начинали перемешивание и записывали температуру емкости на уровне 20°C. Обеспечивали перемешивание смеси при комнатной температуре в течение 0,5 ч с обеспечением растворения осадков. Температуру емкости полученной серой суспензии записывали на уровне 24°C. В капельную воронку загружали раствор 3-(3-гидроксипропил)-5,5-диметил-пирролидин-2-она (25 г, 146,0 ммоль) в тетрагидрофуране (500 мл) и прозрачный бледно-желтый раствор добавляли по каплям в течение 90 мин. Для достижения однородности требовалось небольшое нагревание. После завершения добавления температура емкости полученной сероатой

суспензии записывали на уровне 24°C. Затем смесь нагревали до температуры емкости, составляющей 65°C, и условия поддерживали в течение 72 ч. Анализ реакционной смеси на этом этапе показал, что все еще остается некоторое количество остаточного исходного материала и отсутствуют изменения в образовании продукта. Впоследствии реакцию останавливали на этом этапе. Колбонагреватель удаляли и сосуд снабжали охлаждающей баней. Суспензию охлаждали до 0°C с помощью охлаждающей бани со смесью колотый лед/вода, а затем гасили путем очень медленного добавления воды по каплям (19,93 мл), после чего 15 вес. % раствора гидроксида натрия (19,93 мл) и затем, наконец, воды (59,79 мл). Температуру емкости полученной белой суспензии записывали на уровне 5°C. Охлаждающую баню удаляли и сосуд снова снабжали колбонагревателем. Суспензию нагревали до 60°C и условия поддерживали в течение 30 мин. Теплую суспензию фильтровали под вакуумом через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой со слоем целита 20 мм. Затем осадок на фильтре промывали с вытеснением тетрагидрофураном при 60°C (2 X 250 мл) и затем вытягивали в течение 30 мин. Прозрачный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (23,5 г, 0,149 моль, выход 99%) прозрачного светло-желтого вязкого масла в качестве требуемого продукта, 3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропан-1-ола. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 3,37 (dt, J=8,3, 6,4 Гц, 3H), 2,95 (dd, J=10,6, 7,6 Гц, 1H), 2,40 (dd, J=10,7, 7,7 Гц, 1H), 2,04 (dt, J=16,1, 8,1 Гц, 1H), 1,69 (dd, J=12,2, 8,2 Гц, 1H), 1,50-1,24 (m, 5H), 1,11-0,94 (m, 7H).

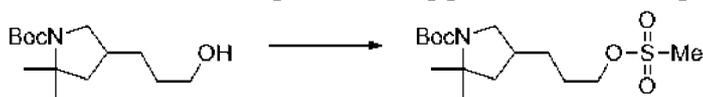
**Стадия 6. трет-Бутил-4-(3-гидроксипропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат**



[00157] Трехгорлую круглодонную колбу объемом 1 л снабжали механической мешалкой, охлаждающей баней, капельной воронкой, датчиком температуры J-Кем и впускным/выпускным отверстием для азота. В сосуд в атмосфере азота загружали 3-(5,5-диметилпирролидин-3-ил)пропан-1-ол (15 г, 95,39 ммоль) и дихлорметан (225 мл, 15 мл/г), что обеспечивало получение прозрачного светло-желтого раствора. Начинали перемешивание и записывали температуру емкости на уровне 19°C. В охлаждающую баню загружали измельченный лед/воду и температуру емкости понижали до 0°C. В капельную воронку загружали триэтиламин (12,55 г, 124,0 ммоль), который добавляли последовательно в чистом виде по каплям

в течение 5 мин. Экзотермического эффекта не наблюдалось. Затем в капельную воронку загружали ди-*трет*-бутилдикарбонат (22,89 г, 104,9 ммоль), растворенный в дихлорметане (225 мл). Затем прозрачный бледно-желтый раствор добавляли по каплям на протяжении 30 мин., что в результате приводило к слабому выделению газа. Экзотермического эффекта не наблюдали. Охлаждающую баню удаляли и обеспечивали полученному в результате прозрачному светло-желтому раствору нагревание до комнатной температуры, и продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь переносили в делительную воронку и разделяли с водой (75 мл). Органический слой удаляли и промывали насыщенным раствором хлорида натрия (75 мл), высушивали над сульфатом натрия (150 г) и затем фильтровали через воронку Бюхнера со стеклянной фриттой. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (30 г) прозрачного светло-желтого масла в качестве требуемого неочищенного продукта. Материал очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (жидкая загрузка с дихлорметаном) с элюированием градиентом от 100% дихлорметана до 10% метилового спирта в дихлорметане на протяжении 60 минут, собирая фракции по 50 мл. Фракции требуемого продукта объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-4-(3-гидроксипропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (22 г, 0,0855 моль, выход 90%) в виде прозрачного бледно-желтого вязкого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  4,38 (td,  $J=5,2, 1,4$  Гц, 1H), 3,54 (dt,  $J=10,3, 6,7$  Гц, 1H), 3,38 (td,  $J=6,6, 3,5$  Гц, 2H), 2,76 (q,  $J=10,3$  Гц, 1H), 2,07 (td,  $J=11,6, 5,7$  Гц, 1H), 1,87 (ddd,  $J=16,7, 12,1, 6,0$  Гц, 1H), 1,37 (dd,  $J=14,2, 10,4$  Гц, 17H), 1,24 (s, 3H).

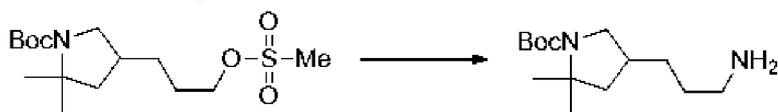
Стадия 7. *трет*-Бутил-2,2-диметил-4-(3-метилсульфонилоксипропил) пирролидин-1-карбоксилат



[00158] *трет*-Бутил-4-(3-гидроксипропил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (50,5 г, 196,22 ммоль) и триэтиламин (39,711 г, 54,698 мл, 392,44 ммоль) растворяли в дихлорметане (500 мл) и полученный раствор охлаждали на бане с ледяной водой в течение 30 мин. По каплям в течение 30 мин добавляли мезилхлорид (24,725 г, 16,706 мл, 215,84 ммоль), затем ледяную баню удаляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одного

часа. Затем реакционную смесь гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия (200 мл). Фазы разделяли и органическую фазу экстрагировали насыщенным бикарбонатом натрия (200 мл) и водой (2 X 100 мл). Водные фазы отбрасывали, а органическую фазу высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением *трет*-бутил-2,2-диметил-4-(3-метилсульфонилпропил)пирролидин-1-карбоксилата (64,2 г, 93%) в виде бледно-желтого масла. Значение масса/заряд ESI-MS расч. 335,1766, обнаруженное 336,4 (M+)<sup>+</sup>; время удерживания: 5,54 мин (способ LC Q).

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

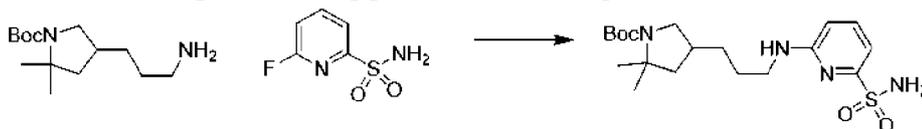


[00159]

*трет*-Бутил-2,2-диметил-4-(3-

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

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



[00160]

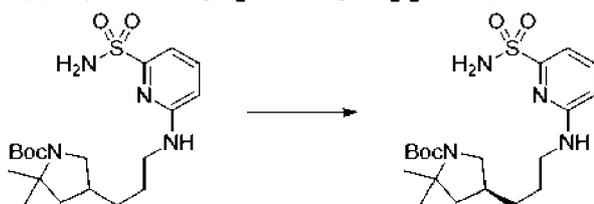
К

*трет*-бутил-4-(3-аминопропил)-2,2-

диметилпирролидин-1-карбоксилату (8,91 г, 34,8 ммоль) и 6-фторпиридин-2-сульфонамиду (6,13 г, 34,8 ммоль) в диметилсульфоксиде (75 мл) добавляли карбонат калия (4,91 г, 35,5 ммоль), и смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч, а затем

обеспечивали охлаждение до температуры окружающей среды и перемешивали в течение дополнительных 4 ч (всего 16 ч). Реакционную смесь медленно выливали в хлористоводородную кислоту (35 мл 1 М раствора, 35,00 ммоль) в воде (200 мл) (некоторое пенообразование) и разбавляли этилацетатом (250 мл). Органическую фазу отделяли и промывали 100 мл солевого раствора. Органическую фазу высушивали над сульфатом магния, фильтровали через целит и концентрировали *in vacuo* с получением темно-желтого масла. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием 0-100% этилацетатом в гексане. Собирали как чистую фракцию (9,0 г), так и фракцию с примесями (3 г). Очищали фракции с примесями с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием 0-100% этилацетатом в гексане с получением в итоге *трет*-бутил-2,2-диметил-4-[3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилата (10,0 г, 69%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 7,52 (dd, J=8,5, 7,2 Гц, 1H), 7,07 (s, 2H), 6,95 (dd, J=7,2, 0,7 Гц, 2H), 6,61 (d, J=8,5 Гц, 1H), 3,55 (q, J=9,1 Гц, 1H), 3,32-3,24 (m, 2H), 2,79 (q, J=10,0 Гц, 1H), 2,13 (d, J=16,1 Гц, 1H), 1,96-1,82 (m, 1H), 1,51 (dt, J=18,0, 9,3 Гц, 2H), 1,37 (dd, J=12,9, 10,6 Гц, 15H), 1,24 (s, 3H). Значение масса/заряд ESI-MS расч. 412,21442, обнаруженное 413,1 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,34 мин (способ LC D).

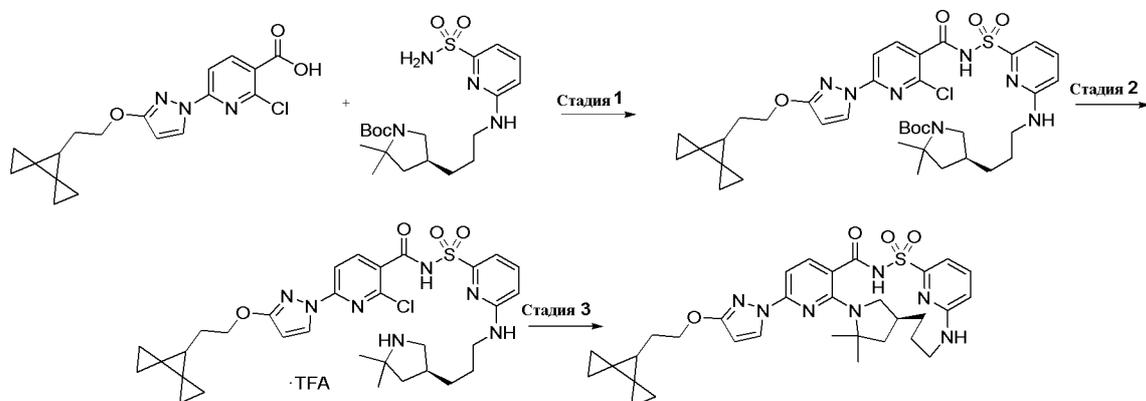
**Стадия 10. *трет*-Бутил-(4*S*)-2,2-диметил-4-[3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат**



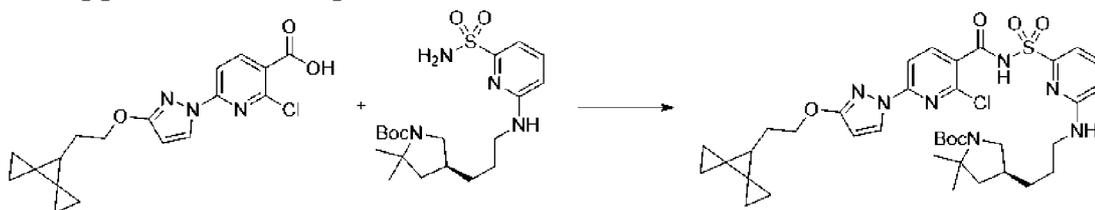
[00161] Рацемический *трет*-бутил-2,2-диметил-4-[3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат (7 г, 16,97 ммоль) подвергали хиральному разделению посредством SFC-хроматографии с использованием ChiralPak IG (колонка 250 X 21,2 мм, размер частиц 5 мкм) с подвижной фазой 40% метанол/60% диоксид углерода при скорости 70 мл/мин в течение 11,0 мин (объем внесения=500 мкл 32 мг/мл раствора в метаноле) с получением в качестве первого элюируемого пика *трет*-бутил-(4*S*)-2,2-диметил-4-[3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилата (3,4481 г, 99%). Значение масса/заряд ESI-MS расч. 412,21442, обнаруженное 413,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 0,63 мин

(способ LC A).

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



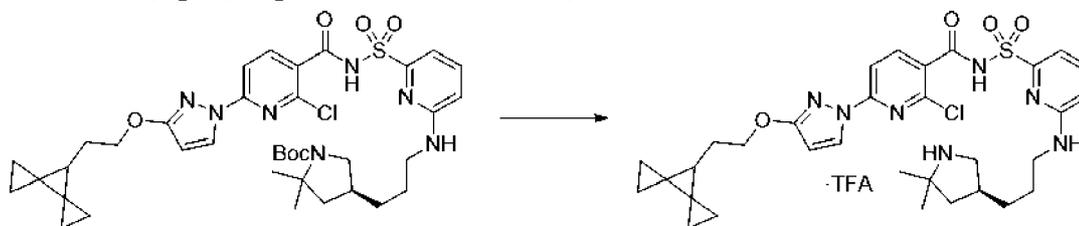
**Стадия 1. трет-Бутил-(4S)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-этокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамойл]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат**



[00162] К раствору 2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-этокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (5,2 г, 14,45 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) добавляли карбонилдиимдазол (2,8 г, 16,51 ммоль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. К этой смеси добавляли трет-бутил-(4S)-2,2-диметил-4-[3-[(6-сульфамойл-2-пиридил)амино]пропил]пирролидин-1-карбоксилат (6,0 г, 14,54 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл), затем 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (6,5 мл, 43,47 ммоль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (150 мл) и смесь подкисляли водной хлористоводородной кислотой (15 мл 6 М, 90,00 ммоль). Смесь экстрагировали этилацетатом (300 мл) и органическую фазу отделяли. Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали через целит и концентрировали *in vacuo* с получением белого осадка. Осадок суспендировали в ацетонитриле, твердое вещество собирали фильтрованием с

использованием стеклянной фритты среднего размера и промывали ацетонитрилом. Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением желтого масла. Неочищенное масло разбавляли ацетонитрилом и некоторым количеством *N*-метил-2-пирролидона и подвергали хроматографии на колонке  $C_{18}$  с обращенной фазой на 415 г с элюированием 50-100% ацетонитрилом в воде с получением *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-этокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (4,5 г, 41%). Значение масса/заряд ESI-MS расч. 753,30756, обнаруженное 754,4 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 3,79 мин (способ LC D).

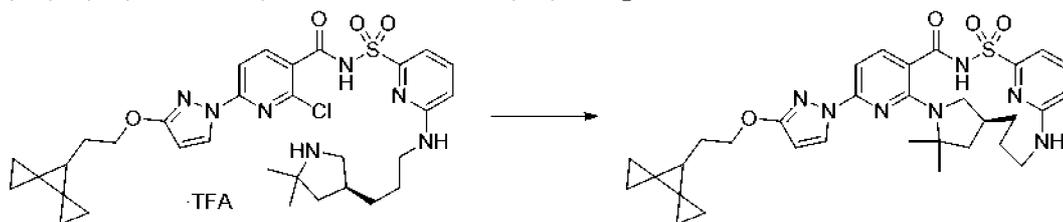
**Стадия 2.** 2-Хлор-*N*-[[6-[3-[(3*S*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-этокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (трифторацетатная соль)



[00163] К раствору *трет*-бутил-(4*S*)-4-[3-[[6-[[2-хлор-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-этокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбонил]сульфамоил]-2-пиридил]амино]пропил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (5,9 г, 7,821 ммоль) в дихлорметане (30 мл) и толуоле (15 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (6,0 мл, 77,88 ммоль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч. Растворитель удаляли *in vacuo* при температуре бани, установленной на 45°C, с получением густого желтого масла. Масло разбавляли толуолом (125 мл) и растворитель удаляли *in vacuo* при температуре бани, установленной на 45°C. Масло разбавляли толуолом и растворитель удаляли *in vacuo* с получением густого вязкого желтого масла, 2-хлор-*N*-[[6-[3-[(3*S*)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-(2-диспиро[2,0,2,1]гептан-7-ил-этокси)пиразол-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (трифторацетатная соль) (6,0 г, 100%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Значение масса/заряд ESI-MS расч. 653,2551, обнаруженное 654,3 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 2,6 мин (способ LC B).

**Стадия 3.** (14*S*)-8-[3-(2-{Диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этокси)-1*H*-пиразол-1-ил]-12,12-диметил-2λ6-тиа-3,9,11,18,23-

пентаазатетрацикло[17.3.1.111,14.05,10]тетракоза-  
1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-трион (соединение I)



[00164] К раствору 2-хлор-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-диметилпирролидин-3-ил]пропиламино]-2-пиридил]сульфонил]-6-[3-(2-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил-этоксипиразол-1-ил)пиридин-3-карбоксамид (трифторацетатная соль) (6,0 г, 7,810 ммоль) в NMP (140 мл) добавляли карбонат калия (5,3 г, 38,35 ммоль). Смесь продували азотом в течение 5 мин. Затем смесь нагревали при 150°C в течение 22 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли к воде (300 мл) с получением белесого твердого осадка. Смесь осторожно подкисляли водной хлористоводородной кислотой (12 мл 6 М, 72,00 ммоль) с получением пенистой взвеси. Твердое вещество собирали фильтрацией с использованием стеклянной фритты среднего размера. Влажный осадок на фильтре растворяли в этилацетате (500 мл) и промывали с помощью 200 мл солевого раствора. Водная фаза была слегка мутной, поэтому ее подкисляли небольшим количеством 6 н. хлористоводородной кислоты и возвращали к органической фазе. Водную фазу отделяли, а органическую фазу высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением светло-желтого масла. Этот неочищенный продукт разбавляли ацетонитрилом и подвергали хроматографии на колонке C<sub>18</sub> с обращенной фазой на 415 г с элюированием 50-100% ацетонитрилом в воде. Продукт выделяли в виде пены кремового цвета. Пену высушивали *in vacuo* при 45°C в течение 48 ч с получением (14S)-8-[3-(2-{диспиро[2.0.2.1]гептан-7-ил}этоксипиразол-1-ил)-12,12-диметил-2λ6-тиа-3,9,11,18,23-пентаазатетрацикло[17,3.1,111,14,05,10]тетракоза-1(22),5,7,9,19(23),20-гексаен-2,2,4-триона (соединение I) (3,32 г, 68%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ 12,48 (s, 1H), 8,20 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,81 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=8,5, 7,2 Гц, 1H), 7,05 (d, J=7,1 Гц, 1H), 6,97 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,91 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,71 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,08 (d, J=2,7 Гц, 1H), 4,21 (td, J=6,7, 1,3 Гц, 2H), 3,92 (d, J=12,0 Гц, 1H), 3,16 (s, 1H), 2,95 (d, J=13,3 Гц, 1H), 2,78-2,66 (m, 1H), 2,07 (s, 1H), 1,92-1,72 (m, 4H), 1,60 (s, 6H), 1,51 (s, 3H), 1,47 (t, J=6,5 Гц,

1H), 1,31 (q, J=12,2 Гц, 1H), 0,89-0,77 (m, 4H), 0,69-0,61 (m, 2H), 0,53-0,45 (m, 2H). Значение масса/заряд ESI-MS расч. 617,27844, обнаруженное 618,4 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 10,29 мин (способ LC F).

**Пример 2. Бензолсульфоновокислая форма А соединения I**

[00165] Примерно 500 мг соединения I (в форме свободной кислоты) отвешивали в пробирку объемом 15 мл для шаровой мельницы. Добавляли один эквивалент бензолсульфоновой кислоты и 214 мкл этанола. Препарат измельчали при 5000 об/мин в течение 10 x 60 с, предусматривая паузу между каждым интервалом, составляющую 10 с. Затем препарат измельчали, как указано выше, в течение в общей сложности шести циклов и анализировали посредством XRPD и TGA/DSC. Затем твердые вещества высушивали под вакуумом в течение примерно 23 часов в условиях окружающей среды с получением бензолсульфоновокислой формы А соединения I.

**А. Порошковая рентгеновская дифракция**

[00166] Анализ XRPD проводили на PANalytical X'pert pro с детектором PIXcel (128 каналов), сканируя образцы в диапазоне от 3 до 35° 2θ. Материал осторожно растирали, чтобы разделить любые агломераты и загружали в многолучочный планшет с полимерной пленкой Karton или Mylar для обеспечения поддержки образца. Затем многолучочный планшет помещали в дифрактометр и анализировали с использованием Cu K-излучения ( $\alpha_1 \lambda=1,54060 \text{ \AA}$ ;  $\alpha_2=1,54443 \text{ \AA}$ ;  $\beta=1,39225 \text{ \AA}$ ; отношение  $\alpha_1:\alpha_2=0,5$ ) в режиме пропускания (размер шага 0,0130° 2θ, время шага 18,87 с) с использованием настроек генератора, предусматривающих 40 кВ/40 мА. Данные визуализировали и изображения генерировали с помощью приложения для настольного компьютера HighScore Plus 4.7 (PANalytical, 2017).

[00167] XRPD-дифрактограмма бензолсульфоновокислой формы А соединения I представлена на **фиг. 1**, и данные XRPD обобщены ниже в **таблице 2**.

**Таблица 2. Сигналы XRPD кристаллической бензолсульфоновокислой формы А соединения I**

Пики XRPD	Угол (градусы 2-тета ± 0,2)	Интенсивность, %
1	6,6	100,0
2	11,0	60,0
3	12,1	32,7
4	21,3	31,6
5	16,4	29,5
6	21,4	28,1

7	11,9	27,8
8	12,1	25,0
9	18,4	24,5
10	25,7	20,8
11	17,9	18,8
12	20,4	18,8
13	6,1	15,2
14	22,9	13,4
15	19,9	13,4
16	17,8	13,4
17	13,1	13,0
18	13,7	11,9
19	22,4	11,9
20	18,1	11,6
21	20,8	11,0
22	17,5	11,0
23	10,3	10,7

### **В. Термогравиметрический анализ (TGA)**

[00168] Примерно 5-10 мг бензолсульфоновокислой формы А соединения **I** добавляли в предварительно тарированный открытый алюминиевый поддон и загружали в Discovery SDT 650 Auto для синхронного DSC от TA Instruments и выдерживали при комнатной температуре. Затем образец нагревали при скорости 10°C/мин от 30°C до 400°C, при этом в течение данного времени регистрировали изменение веса образца вместе с откликом в виде теплового потока (DSC). Азот применяли в качестве продувочного газа для образца при расходе 200 см<sup>3</sup>/мин.

[00169] Данные TGA для бензолсульфоновокислой формы А соединения **I** представлены на **фиг. 2** и показывают потерю веса, составляющую ~2%, в диапазоне от температуры окружающей среды до 200°C.

### **С. Анализ на основе дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC)**

[00170] Примерно 1-5 мг бензолсульфоновокислой формы А соединения **I** взвешивали в алюминиевой чашке для DSC и негерметично закрывали алюминиевой крышкой. Чашку с образцом затем загружали в дифференциальный сканирующий калориметр Discovery DSC 2500 от TA Instruments, оснащенный охладителем RC90. Образец и эталон нагревали до 300°C со скоростью сканирования 10°C/мин и осуществляли мониторинг результирующего отклика в виде теплового потока. Образец повторно охлаждали до 20°C, а затем снова нагревали

до 205°C со скоростью 10°C/мин. В качестве продувочного газа использовали азот при расходе 50 см<sup>3</sup>/мин.

[00171] Данные DSC для бензолсульфоновокислой формы А соединения I представлены на **фиг. 3** и демонстрируют эндотермы при 75 и 175°C.

### **Пример 3. Бензолсульфоновокислая форма В соединения I**

[00172] Примерно 15 мг смеси соединения I в виде свободной кислоты/бензолсульфоновой кислоты (1,05 эквивалента) отвешивали в пробирку объемом 2 мл для шаровой мельницы. Добавляли 5 мкл THF и 2-3 металлических шарика. Препарат измельчали при 7500 об/мин в течение 5 x 60 с, предусматривая паузу между каждым интервалом, составляющую 10 с. Твердые вещества выделяли с получением бензолсульфоновокислой формы В соединения I.

#### **А. Порошковая рентгеновская дифракция**

[00173] Анализ XRPD проводили в соответствии с той же процедурой, которая описана для бензолсульфоновокислой формы А соединения I. XRPD-дифрактограмма для бензолсульфоновокислой формы В соединения I представлена на **фиг. 4**, и данные XRPD обобщены ниже в **таблице 3**.

**Таблица 3. Сигналы XRPD для кристаллической бензолсульфоновокислой формы В соединения I**

Пики XRPD	Угол (градусы 2-тета ±0,2)	Интенсивность, %
1	3,8	100,0
2	10,7	42,1
3	9,4	29,5
4	8,4	28,8
5	15,2	25,2
6	12,6	24,3
7	17,1	17,2
8	21,8	16,7
9	19,8	16,1
10	13,1	15,3
11	20,4	14,5
12	23,2	14,3
13	13,5	12,5
14	18,3	11,7

#### **В. Анализ на основе термогравиметрической/дифференциальной**

**сканирующей калориметрии**

[00174] TGA/DSC проводили в соответствии с той же процедурой, которая описана для бензолсульфоновокислой формы А соединения I. Данные TGA для бензолсульфоновокислой формы В соединения I представлены на **фиг. 5** и показывают потерю веса, составляющую примерно 4%, в диапазоне от температуры окружающей среды до 150°C и эндотерму при примерно 140°C.

**Пример 4. Бензолсульфоновокислая форма С соединения I**

[00175] Примерно 15 мг смеси соединения I в виде свободной кислоты/бензолсульфоновой кислоты (1,05 эквивалента) отвешивали в пробирку объемом 2 мл для шаровой мельницы. Добавляли 5 мкл изопропилацетата и 2-3 металлических шарика. Препарат измельчали при 7500 об/мин в течение 5 x 60 с, предусматривая паузу между каждым интервалом, составляющую 10 с, с получением бензолсульфоновокислой формы С соединения I.

**А. Порошковая рентгеновская дифракция**

[00176] Анализ XRPD проводили в соответствии с той же процедурой, которая описана для бензолсульфоновокислой формы А соединения I. XRPD-дифрактограмма для бензолсульфоновокислой формы С соединения I представлена на **фиг. 6**, и данные XRPD обобщены ниже в **таблице 4**.

**Таблица 4. Сигналы XRPD для кристаллической бензолсульфоновокислой формы С соединения I**

Пики XRPD	Угол (градусы 2-тета ±0,2)	Интенсивность, %
1	6,2	100,0
2	21,3	88,7
3	11,4	71,6
4	17,8	70,5
5	6,8	52,1
6	11,9	46,8
7	20,4	46,5
8	16,6	33,8
9	16,0	33,3
10	5,0	26,8
11	13,5	23,8
12	14,6	18,7

13	25,4	17,2
14	19,8	15,3
15	27,3	14,3
16	23,0	11,4
17	24,9	11,3
18	26,6	10,2

### **В. Анализ на основе термогравиметрической/дифференциальной сканирующей калориметрии**

[00177] TGA/DSC проводили в соответствии с той же процедурой, которая описана для бензолсульфоновокислой формы А соединения I. Данные TGA для бензолсульфоновокислой формы С соединения I представлены на **фиг. 7** и показывают потерю веса, составляющую примерно 4%, в диапазоне от температуры окружающей среды до 162°C и эндотерму при примерно 50°C.

#### **Пример 5. *p*-Толуолсульфоновокислая форма А соединения I**

[00178] Примерно 500 мг соединения I в форме свободной кислоты отвешивали в пробирку объемом 15 мл для шаровой мельницы. Добавляли 1,05 эквивалента *p*-толуолсульфоновой кислоты. Добавляли 221 мкл изопропилацетата. Препарат измельчали при 5000 об/мин в течение 10 x 60 с, предусматривая паузу между каждым интервалом, составляющую 10 с. Осуществляли 3 цикла, затем препарат измельчали, как описано выше, в течение 3 дополнительных циклов. Затем твердые вещества высушивали под вакуумом в течение примерно 23 часов при температуре окружающей среды с получением *p*-толуолсульфоновокислой формы А соединения I.

#### **А. Порошковая рентгеновская дифракция**

[00179] Анализ XRPD проводили в соответствии с той же процедурой, которая описана для бензолсульфоновокислой формы А соединения I. XRPD-дифрактограмма для *p*-толуолсульфоновокислой формы А соединения I представлена на **фиг. 8**, и данные XRPD обобщены ниже в **таблице 5**.

**Таблица 5. Сигналы XRPD для кристаллической *p*-толуолсульфоновокислой формы А соединения I**

Пики XRPD	Угол (градусы 2-тета $\pm 0,2$ )	Интенсивность, %
1	3,8	100,0
2	10,7	32,5
3	8,4	31,8
4	9,4	26,7

5	19,8	26,5
6	19,7	26,1
7	21,8	22,2
8	15,2	21,8
9	13,1	18,4
10	12,6	17,0
11	20,1	15,4
12	20,5	15,1
13	17,0	12,8
14	18,9	12,7
15	16,8	12,6
16	23,3	12,0
17	13,5	12,0

### **В. Термогравиметрический анализ**

[00180] TGA проводили в соответствии с той же процедурой, которая описана для бензолсульфоновокислой формы А соединения I. Данные TGA для *p*-толуолсульфоновокислой формы А соединения I представлены на **фиг. 9** и показывают потерю веса, составляющую примерно 6%, в диапазоне от температуры окружающей среды до 200°C.

### **С. Анализ на основе дифференциальной сканирующей калориметрии**

[00181] DSC проводили в соответствии с той же процедурой, описанной выше, для бензолсульфоновокислой формы А соединения I. Данные DSC для *p*-толуолсульфоновокислой формы А соединения I представлены на **фиг. 10** и показывает эндотермы при 71 и 165°C.

### **Пример 6. Форма А магниевой соли соединения I**

[00182] Примерно 1 г соединения I в форме свободной кислоты отвешивали в пробирку объемом 20. Добавляли воду (10 мл) с получением взвеси. Добавляли хлорид магния (0,53 экв.) и гидроксид натрия (1,05 экв.) в виде растворов в 1 мл воды каждый. Добавляли 50 мл воды (и переносили в бутылку Duran). Растворения не достигалось. Добавляли 75 мл 1,4-диоксана для достижения растворения и получали соотношение 1,4-диоксан:вода, составляющее 59:41 об./об. Раствор замораживали в камере лиофилизатора и подвергали сублимационному высушиванию в течение приблизительно 71 часа. Анализ XRPD проводили на полученных твердых веществах. Добавляли 2 мл ацетона и 2 капли воды для получения взвеси. Взвесь изначально была подвижной; затем наблюдали, что она становилась

неподвижной. Добавляли дополнительный 1 мл ацетона для получения подвижной взвеси. Через приблизительно 3 часа циклической смены температур добавляли 2 мл ацетона для поддержания подвижности взвеси. Раствор подвергали воздействию циклической смены температур в диапазоне от температуры окружающей среды до 40°C в рамках циклов продолжительностью 4 часа в течение приблизительно 48 часов. Препарат выделяли фильтрованием через воронку Бюхнера с использованием фильтровальной бумаги класса 1 и высушивали под вакуумом при комнатной температуре в течение приблизительно 70 часов с получением формы А магниевой соли соединения I.

#### **А. Порошковая рентгеновская дифракция**

[00183] Анализ XRPD проводили в соответствии с той же процедурой, которая описана для бензолсульфоновокислой формы А соединения I. XRPD-дифрактограмма для формы А магниевой соли соединения I представлена на **фиг. 11**, и данные XRPD обобщены ниже в **таблице 6**.

**Таблица 6. Сигналы XRPD для кристаллической формы А магниевой соли соединения I**

Пики XRPD	Угол (градусы 2-тета $\pm 0,2$ )	Интенсивность, %
1	4,3	100,0
2	9,9	48,8
3	14,6	25,3
4	10,4	19,6
5	18,1	14,8
6	20,1	14,2
7	14,3	12,5
8	19,8	10,6

#### **В. Термогравиметрический анализ**

[00184] TGA проводили в соответствии с той же процедурой, которая описана для бензолсульфоновокислой формы А соединения I. Данные TGA для формы А магниевой соли соединения I представлены на **фиг. 12** и показывают потерю веса, составляющую примерно 4%, в диапазоне от температуры окружающей среды до 115°C.

#### **С. Анализ на основе дифференциальной сканирующей калориметрии**

[00185] DSC проводили в соответствии с той же процедурой, описанной выше, для бензолсульфоновокислой формы А соединения I. Данные DSC для формы А магниевой соли соединения I представлены на **фиг. 13** и показывают эндотерму при 125°C.

**Пример 7. Получение таблетки, содержащей 5 мг соединения I**

[00186] Микрокристаллическую целлюлозу пропускали через сито из нержавеющей стали (30 меш) и загружали 210,1 г в контейнер Bohle объемом 10 л. Соединение I пропускали через сито из нержавеющей стали (30 меш) и загружали 210,0 г в контейнер Bohle на 10 л. Контейнер герметично закрывали и компоненты смешивали в течение 2 мин при скорости 32 об./мин с получением смеси микрокристаллической целлюлозы/соединения I. Смесь микрокристаллической целлюлозы/соединения I выгружали в контейнер из нержавеющей стали. Следующие материалы просеивали через сито из нержавеющей стали на 30 меш и добавляли в контейнер Bohle объемом 10 л в следующем порядке: лактоза (примерно половина от 1022,2 г), микрокристаллическая целлюлоза (примерно половина от 812 г), смесь микрокристаллической целлюлозы/соединения I, поливинилпирролидон/винилацетат (210,1 г), натрий-кроскарбоксиметилцеллюлоза (133 г), микрокристаллическая целлюлоза (оставшаяся половина от количества 812 г) и лактоза (оставшаяся половина от количества 1022,2 г). Контейнер герметично закрывали и компоненты смешивали в течение 18,5 мин при скорости 32 об./мин. Стеарилфумарат натрия pruv® пропускали через сито из нержавеющей стали на 60 меш и 53,1 г загружали в контейнер Bohle. Контейнер герметично закрывали и компоненты смешивали в течение 4 мин при скорости 32 об./мин. Контейнер проверяли на однородность. Смесь добавляли в пресс для таблеток Piccola и прессовали в таблетки весом 67,0 мг.

**Таблица 7. Состав таблетки на основе соединения I**

Компонент	% вес./вес. таблетки (прибл.)	Количество в таблетке (прибл.)
Соединение I (форма A в виде гидрата соли Ca)	8	5 мг
Микрокристаллическая целлюлоза (предварительная смесь)	8	5 мг
Поливинилпирролидон/винилацетат	8	5 мг
Микрокристаллическая целлюлоза	31	21 мг

(таблеточная смесь)		
Лактозы моногидрат	38	26 мг
Кроскарбоксиметилцеллюлоза натрия	5	3 мг
Стеарилфумарат натрия pruv®	2	1 мг

### **Пример 8. Анализ биологической активности**

#### **Растворы**

[00187] Основная среда (ADF+++), состояла из Advanced DMEM/Ham F12, 2 мМ GlutaMax, 10 мМ HEPES, 1 мкг/мл пенициллин/стрептомицин.

[00188] Поддерживающая среда для энтероидов кишечника (IEMM) состояла из ADF+++, 1x добавки B27, 1x добавки N<sub>2</sub>, 1,25 мМ N-ацетилцистеина, 10 мМ никотинамида, 50 нг/мл hEGF, 10 нМ гастрин, 1 мкг/мл hR-спондина 1, 100 нг/мл h-ноггина, ингибитора TGF- $\beta$  1 типа A-83-01, 100 мкг/мл примоцина, 10 мкМ ингибитора MAPK P38 SB202190.

[00189] Буфер для бани 1 состоял из 1 мМ MgCl<sub>2</sub>, 160 мМ NaCl, 4,5 мМ KCl, 10 мМ HEPES, 10 мМ глюкозы, 2 мМ CaCl<sub>2</sub>.

[00190] Буфер, не содержащий хлоридов, состоял из 1 мМ глюконата магния, 2 мМ глюконата кальция, 4,5 мМ глюконата калия, 160 мМ глюконата натрия, 10 мМ HEPES, 10 мМ глюкозы.

[00191] Раствор красителя для бани 1 состоял из буфера для бани 1, 0,04% Pluronic F127, 20 мкМ метилового оксонолового, 30 мкМ CaCCinh-A01, 30 мкМ Чикаго небесно-голубого.

[00192] Раствор красителя, не содержащий хлоридов, состоял из буфера, не содержащего хлоридов, 0,04% Pluronic F127, 20 мкМ метилоксонола, 30 мкМ CaCCinh-A01, 30 мкМ Чикаго небесно-голубого.

[00193] Стимулирующий раствор с красителем, не содержащим хлоридов, состоял из раствора красителя, не содержащего хлоридов, 10 мкМ форсколина, 100 мкМ IBMX и 300 нМ соединения III.

#### **Культура клеток**

[00194] Клетки эпителиальных энтероидов кишечника человека получали из Института биологии развития и исследований стволовых клеток им. Хубрехта, Утрехт, Нидерланды, и размножали в T-колбах, как описано ранее (Dekkers JF, Wiegerinck CL, de Jonge HR, Bronsveld I, Janssens HM, de Winter-de Groot KM, Brandsma AM, de Jong NWM, Bijvelds MJC, Scholte BJ, Nieuwenhuis EES, van den Brink S, Clevers H, van der Ent CK, Middendorp S and M Beekman JM).

Функциональный CFTR-анализ с использованием первичных органоидов на основе кишечника для моделирования муковисцидоза описан в Nat Med. 2013 Jul;19(7):939-45.

#### **Сбор и посев клеток энтероидов**

[00195] Жизнеспособность клеток восстанавливали в растворе для восстановления жизнеспособности клеток, собирали путем центрифугирования при 650 об./мин в течение 5 мин при 4°C, ресуспендировали в TryPLE и инкубировали в течение 5 мин при 37°C. Затем клетки собирали путем центрифугирования при 650 об./мин в течение 5 мин при 4°C и ресуспендировали в IEMM, содержащей 10 мкМ ингибитор ROCK (RI). Суспензию клеток пропускали через клеточное сито с размером пор 40 мкМ и ресуспендировали при  $1 \times 10^6$  клеток/мл в IEMM, содержащей 10 мкМ RI. Клетки высевали при 5000 клеток/лунка в многолуночные планшеты и инкубировали в течение ночи при 37°C, влажности 95% и 5% CO<sub>2</sub> перед анализом.

#### **Анализ мембранного потенциала с красителем**

[00196] Клетки энтероидов инкубировали с тестируемым соединением в IEMM в течение 18-24 ч при 37°C, влажности 95% и 5% CO<sub>2</sub>. После инкубирования соединений использовали анализ мембранного потенциала с красителем с помощью FLIPR Tetra для прямого измерения активности и эффективности тестируемого соединения в отношении транспорта хлоридов, опосредованного CFTR, после резкого добавления 10 мкМ форсколина и 300 нМ соединения III. Вкратце, клетки промывали 5 раз в буфере для бани 1. Добавляли раствор красителя для бани 1, и клетки инкубировали в течение 25 мин. при комнатной температуре. После инкубирования с красителем клетки промывали 3 раза раствором красителя, не содержащим хлоридов. Транспорт хлоридов инициировали путем добавления стимулирующего раствора красителя, не содержащего хлоридов, и считывали сигнал флуоресценции в течение 15 мин. Транспорт хлоридов, опосредованный CFTR, для каждого условия определяли по AUC ответа в виде флуоресценции на резкое воздействие форсколина и 300 нМ соединения III. Затем транспорт хлоридов выражали как процент от транспорта хлоридов после обработки тройной контрольной комбинацией с 3 мкМ соединения I, 3 мкМ соединения II и 300 нМ соединения III для острой реакции (% активности).

[00197] Нижеследующее отражает данные, представленные в **таблице 8**:

Максимальная активность: +++ означает > 60%; ++ означает 30-60%; + означает < 30%. EC<sub>50</sub>: +++ составляет <1 мкМ; ++ составляет

1-3 мкМ; + составляет >3 мкМ; и ND представляет «не определено».

**Таблица 8. Данные анализа соединения I**

Молекула	Максимальная активность	EC <sub>50</sub>
Соединение I	+++	+++

**Пример 9. Соединение I увеличивает транспорт хлоридов отдельно и в комбинации с соединением II и/или соединением III в F508del/F508del НВЕ и F508del/MF НВЕ**

[00198] Проводили исследования в камере Уссинга для измерения опосредованного F508del CFTR транспорта хлоридов в клетках НВЕ, полученных от 3 гомозиготных по F508del доноров и 5 доноров F508del/MF (G542X, 3 донора; E585X, 1 донор; 3905Inst, 1 донор). В качестве положительного контроля в каждый эксперимент включали максимально эффективные концентрации N-(бензолсульфонил)-6-[3-[2-[1-(трифторметил)циклопропил]этокси]пиразол-1-ил]-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (см. WO 2018/064632) и N-[(6-амино-2-пиридил)сульфонил]-6-(3-фтор-5-изобутоксифенил)-2-[(4S)-2,2,4-триметилпирролидин-1-ил]пиридин-3-карбоксамида (см. WO 2016/057572) в комбинации с соединением II/соединением III.

[00199] В этих клеточных линиях CF опосредованный CFTR транспорт хлоридов был низким в отсутствие модуляторов CFTR, что согласуется с низким содержанием CFTR на поверхности клетки или его отсутствием. Обработка соединением I отдельно в течение 16-24 ч вызывала умеренное увеличение транспорта хлоридов как в клетках F508del/F508del НВЕ, так и в F508del/MF НВЕ. Комбинация соединения I и соединения II дополнительно увеличивала транспорт хлоридов по сравнению с соединением I отдельно и была аналогична комбинации соединения II/соединения III. Добавление соединения III резко усиливало транспорт хлоридов в присутствии соединения I или в комбинации с соединением I/соединением II. Анализы синергии показали, что эффект соединения I был высоко синергичным при фиксированной концентрации соединения III или комбинации соединения II/соединения III и был умеренно синергичным при фиксированной концентрации комбинации соединения II. При большинстве концентраций соединения I комбинация соединения I/соединения II/соединения III увеличивали транспорт хлоридов больше, чем комбинация соединения I/соединения II или соединения I/соединения III. Однако эффективность комбинации соединения I/соединения III и соединения I/соединения II/соединения III была аналогичной при их соответствующих значениях EC<sub>90</sub>. Соответствующие

значения  $EC_{90}$  для комбинаций соединения **I**/соединения **III** и соединения **I**/соединения **II**/соединения **III** в условиях, которые обеспечивают максимальную активацию CFTR, составляли 0,848 мкМ и 0,152 мкМ в F508del/F508del НВЕ и 1,15 мкМ и 0,122 мкМ в F508del/MF НВЕ.

[00200] После однократного перорального введения соединения **I** самцам животных средние значения  $t_{max}$  соединения **I** составляли 9 ч для крыс, 4 ч для собак и 3 ч для обезьян. Средняя пероральная биодоступность (F) была от низкой до умеренной у крыс (76,9%), собак (49,7%) и обезьян (12,9%).

Фармакокинетические параметры соединения **I** после однократного перорального введения соединения **I** самцам крыс, собак и обезьян

Вид	Номиналь ная доза		$AUC_{0-\infty}$ (мкг•ч/мл)	$C_{max}$ (мкг/мл)	$t_{max}$ (ч)	$t_{1/2}$ (ч)	F (%)
	(мг/кг)						
Крыса	3		31,9 ± 11,1	1,10 ±	9,33 ±	22,6 ±	76,9
				0,337	2,31	2,83	
Собака	1		38,5 ± 4,70	2,44 ±	4,00 ±	11,1 ±	49,7
				0,178	0,00	1,09	
Обезьяна	1		0,795 ±	0,102 ±	3,33 ±	3,07 ±	12,9
				0,233	0,0132	1,15	

Примечание: Данные представлены в виде среднего значения ± стандартное отклонение (n=3).

[00201] По мере увеличения дозы системное воздействие соединения **I** увеличивалось более чем дозозависимым образом у крыс и собак. Нормализованное по дозе воздействие было выше у самок крыс, чем у самцов. У собак системное воздействие соединения **I** было одинаковым у обоих полов. После повторного перорального введения соединения **I** в течение 28 д. крысам и собакам наблюдали аккумуляцию воздействия соединения **I**. Системное воздействие соединения **I** в день 28 было выше, чем в день 1 (соотношение  $AUC_{0-24}$  ч в день 28/день 1 находилось в диапазоне от 1,63 до 2,70 у самцов крыс, от 5,01 до 8,26 у самок крыс, от 1,73 до 2,64 у самцов собак и от 1,82 до 2,23 у самок собак).

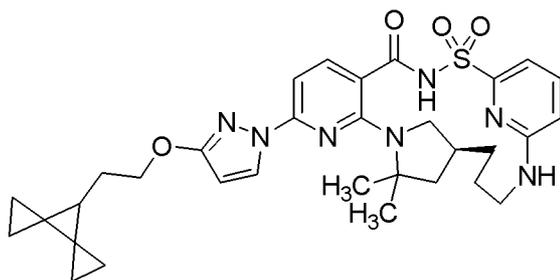
#### **Пример 10. Исследование по безопасности и эффективности соединения **I****

[00202] Анализ безопасности продолжающегося клинического

исследования проводили для 37 субъектов в когортах от А1 до А5, 33 субъектов в когорте В и 17 субъектов в когорте С, которые принимали по меньшей мере 1 дозу исследуемого лекарственного средства (соединение **I** или плацебо) в качестве монотерапии и в качестве части тройной комбинации с соединением **II** или соединением **III**. Соединение **I** в целом было безопасным и хорошо переносилось вплоть до дозы, составлявшей 60 мг 1 раз в сутки в виде монотерапии и 20 мг 1 раз в сутки в тройной комбинации с соединением **II** и соединением **III**.

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. По сути кристаллическое соединение **I**,



(соединение **I**),

где кристаллическое соединение **I** выбрано из по сути чистой бензолсульфоновокислой формы А соединения **I**, бензолсульфоновокислой формы В соединения **I**, бензолсульфоновокислой формы С соединения **I**, *p*-толуолсульфоновокислой формы А соединения **I** и формы А магниевой соли соединения **I**.

2. По сути кристаллическое соединение **I** по п. 1, где менее 15% соединения **I** находится в аморфной форме.

3. По сути кристаллическое соединение **I** по п. 1, где менее 10% соединения **I** находится в аморфной форме.

4. По сути кристаллическое соединение **I** по п. 1, где менее 5% соединения **I** находится в аморфной форме.

5. По сути кристаллическое соединение **I** по п. 1, где 100% соединения **I** являются кристаллическими.

6. По сути кристаллическое соединение **I** по любому из пп. 1-5, характеризующееся некоторой рентгеновской порошковой дифрактограммой (XRPD).

7. Фармацевтическая композиция, содержащая по сути кристаллическое соединение **I** по любому из пп. 1-6.

8. Фармацевтическая композиция по п. 7, дополнительно содержащая одно или более дополнительных соединений, модулирующих CFTR.

9. Фармацевтическая композиция по п. 8, где по меньшей мере одно дополнительное соединение, модулирующее CFTR, представляет собой потенциатор CFTR.

10. Фармацевтическая композиция по п. 8 или п. 9, где по меньшей мере одно дополнительное соединение, модулирующее CFTR, представляет собой корректор CFTR.

11. Фармацевтическая композиция по п. 10, где одно или более дополнительных соединений, модулирующих CFTR, выбраны из (а)

соединения **II** и (b) соединения **III** или соединения **III-d**.

12. Применение по сути кристаллической формы соединения **I** по любому из пп. 1-6 в изготовлении лекарственного препарата для лечения муковисцидоза.

13. Применение по сути кристаллического соединения **I** по п. 12, где лекарственный препарат дополнительно содержит одно или более дополнительных соединений, модулирующих CFTR.

14. Применение по сути кристаллического соединения **I** по п. 12, где одно или более дополнительных соединений, модулирующих CFTR, выбраны из (a) соединения **II** и (b) соединения **III** или соединения **III-d**.

15. Способ лечения муковисцидоза, включающий введение по сути кристаллического соединения **I** по любому из пп. 1-6 или фармацевтической композиции по любому из пп. 7-11 субъекту, нуждающемуся в этом.

16. Способ лечения муковисцидоза по п. 15, где по сути кристаллическое соединение **I** вводят с одним или более дополнительными соединениями, модулирующими CFTR.

17. Способ лечения муковисцидоза по п. 16, где одно или более дополнительных соединений, модулирующих CFTR, выбраны из (a) соединения **II** и (b) соединения **III** или соединения **III-d**.

18. По сути кристаллическое соединение **I** по любому из пп. 1-6 или фармацевтическая композиция по любому из пп. 7-11 для применения в лечении муковисцидоза.

19. По сути кристаллическое соединение **I** для применения в лечении муковисцидоза по п. 18, где по сути кристаллическое соединение **I** составлено для введения до, после одного или более дополнительных соединений, модулирующих CFTR, или одновременно с ними.

20. По сути кристаллическое соединение **I** для применения в лечении муковисцидоза по п. 19, где одно или более дополнительных соединений, модулирующих CFTR, выбраны из (a) соединения **II** и (b) соединения **III** или соединения **III-d**.

21. Способ получения по сути кристаллического соединения **I** по любому из пп. 1-6, включающий

(a) помол в шаровой мельнице соединения **I** в форме свободной кислоты с бензолсульфоновой кислотой в этаноле и высушивание под вакуумом с получением кристаллической бензолсульфоновокислой формы **A** соединения **I**;

(b) помол в шаровой мельнице соединения **I** в форме свободной

кислоты с бензолсульфоновой кислотой в THF и высушивание под вакуумом с получением кристаллической бензолсульфоновокислой формы В соединения **I**;

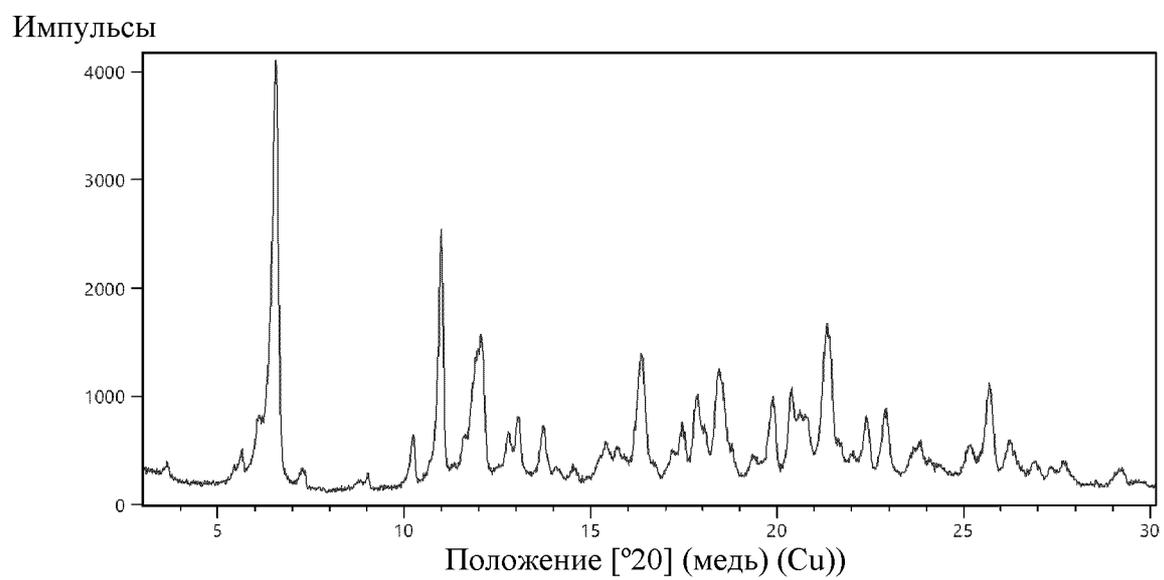
(с) помол в шаровой мельнице соединения **I** в форме свободной кислоты с бензолсульфоновой кислотой в изопропилацетате и высушивание под вакуумом с получением кристаллической бензолсульфоновокислой формы С соединения **I**;

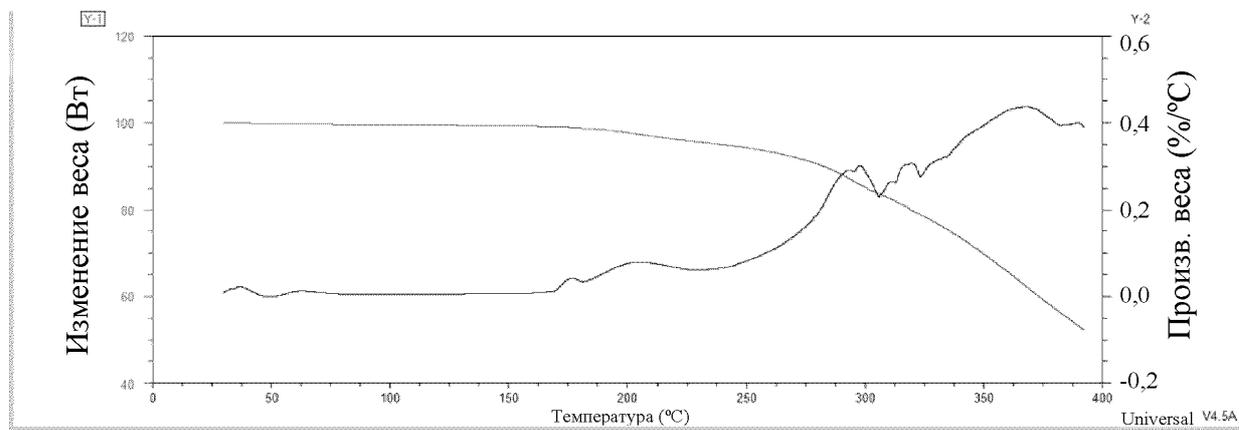
(d) помол в шаровой мельнице соединения **I** в форме свободной кислоты с *p*-толуолсульфоновой кислотой в изопропилацетате и высушивание под вакуумом с получением кристаллической *p*-толуолсульфоновокислой формы А соединения **I** или

(e) суспендирование соединения **I** в форме свободной кислоты с хлоридом магния и гидроксидом натрия в смеси 1,4-диоксана и воды, сублимационное высушивание смеси, добавление ацетона и воды, подвергание смеси циклическому воздействию смены температур в диапазоне от температуры окружающей среды до 40°C, фильтрование твердых веществ и высушивание под вакуумом с получением по сути кристаллической формы А магниевой соли соединения **I**.

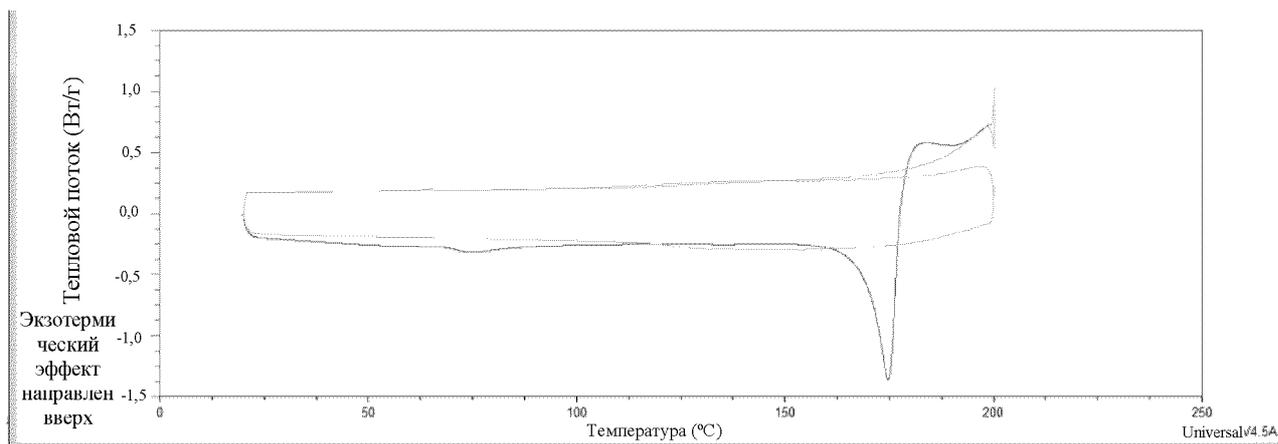
По доверенности

1/13

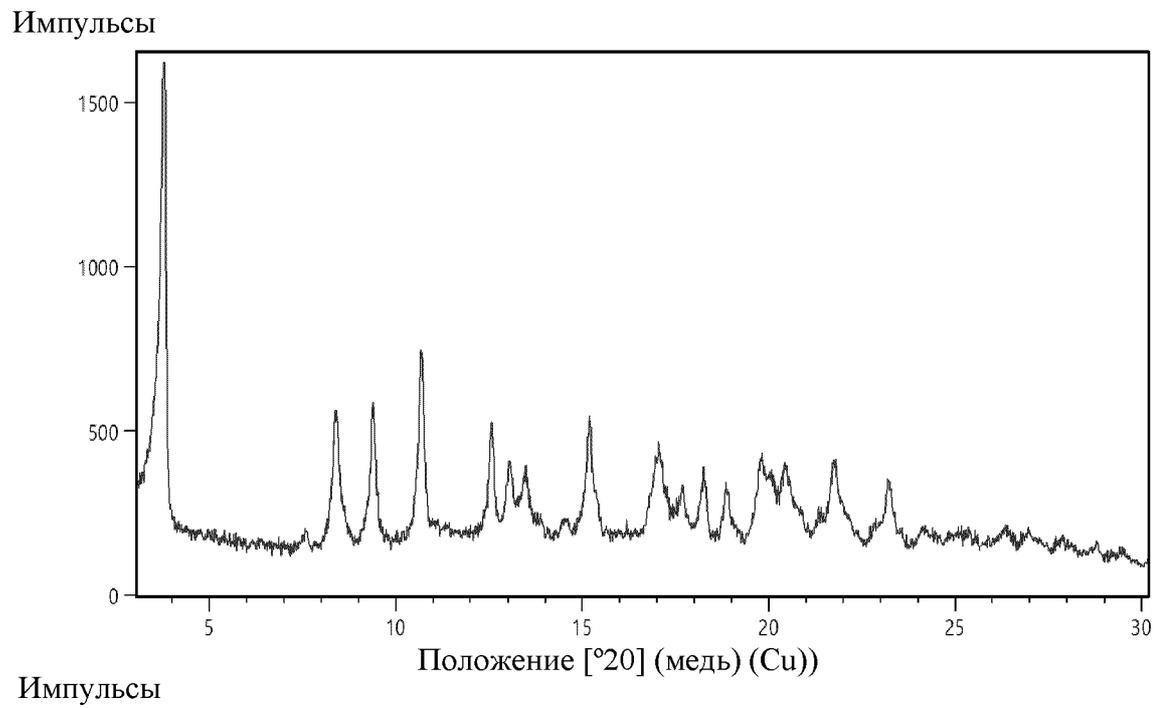
**Фиг. 1**

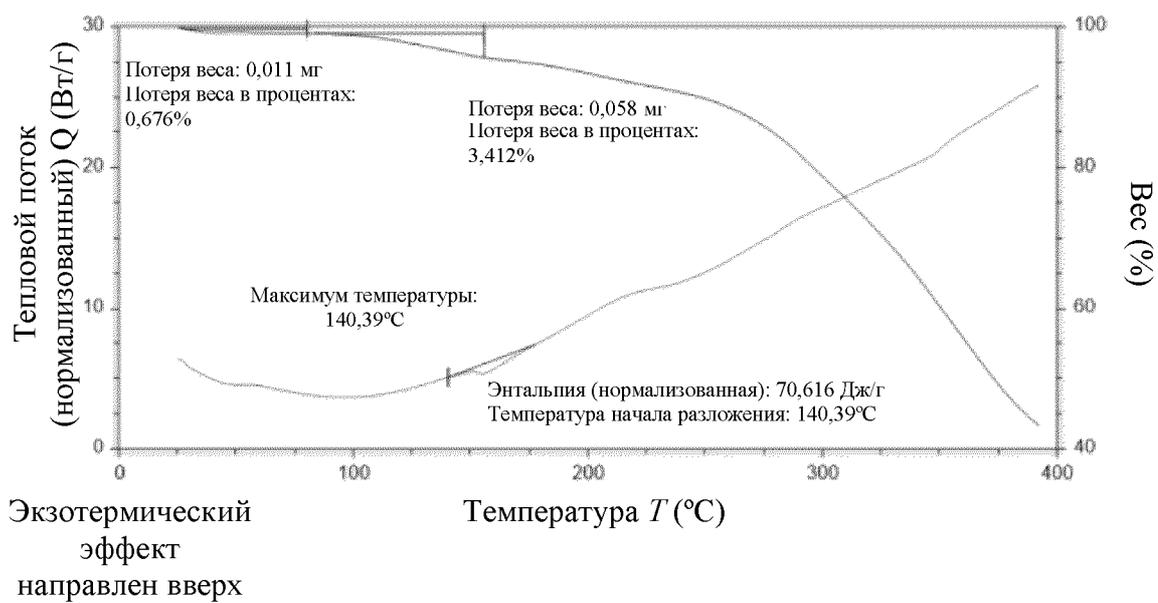


Фиг. 2

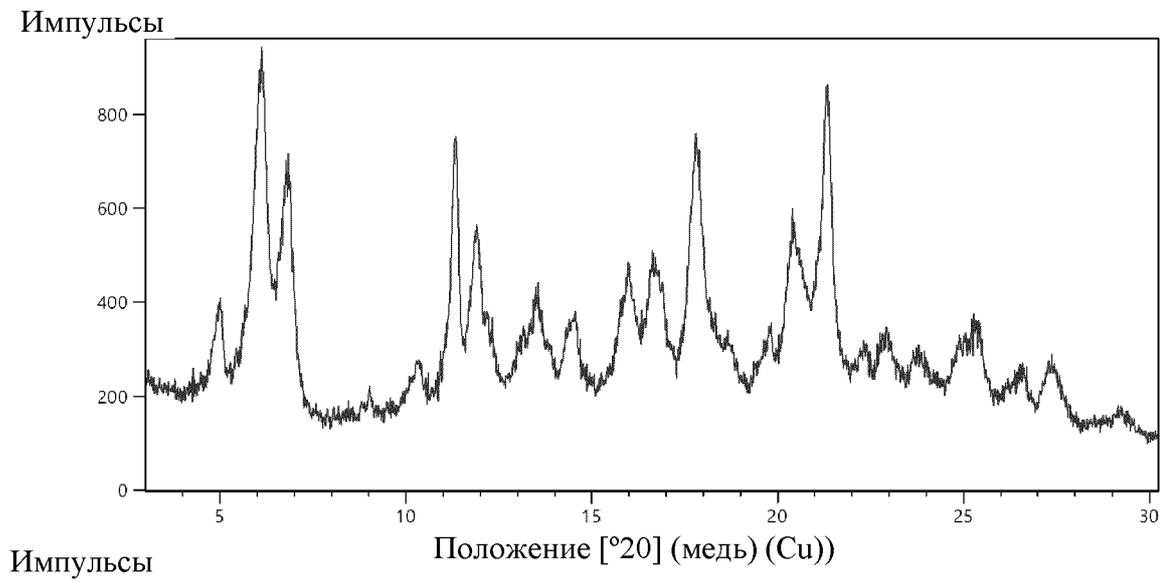


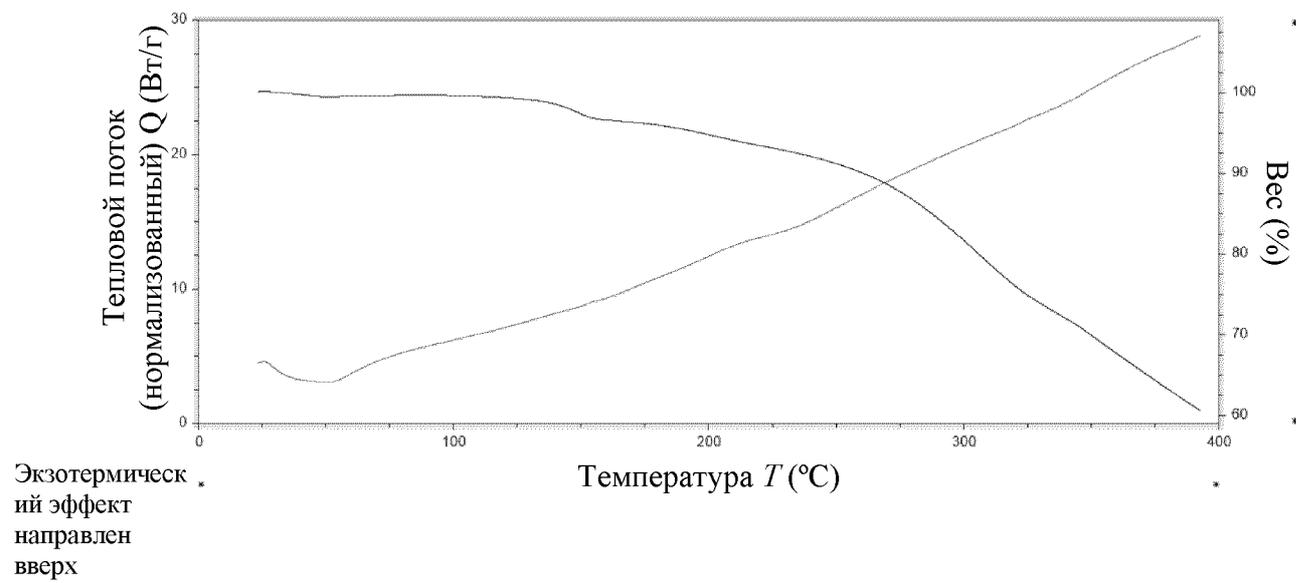
Фиг. 3

**Фиг. 4**

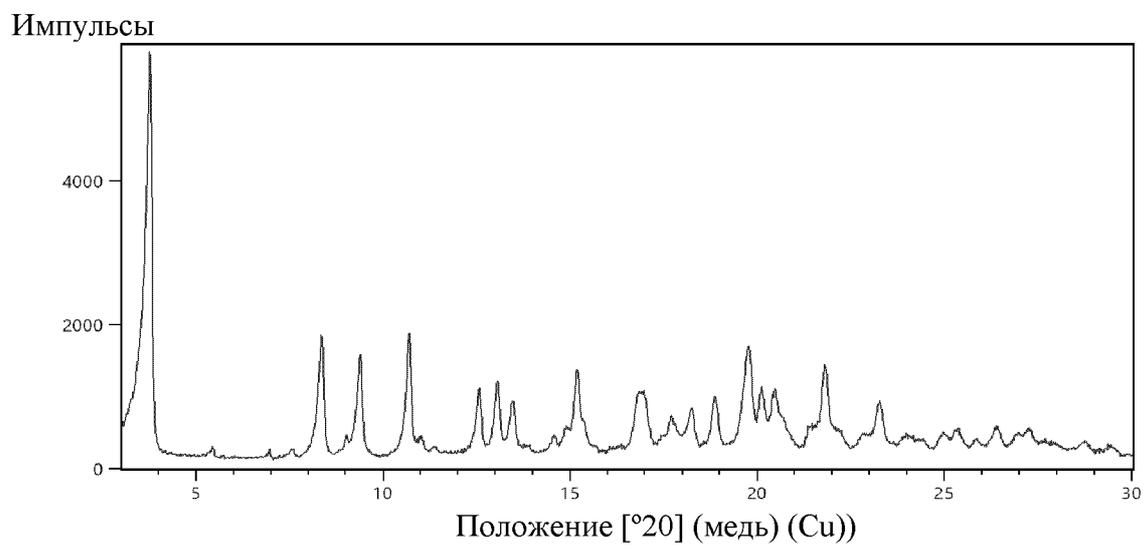


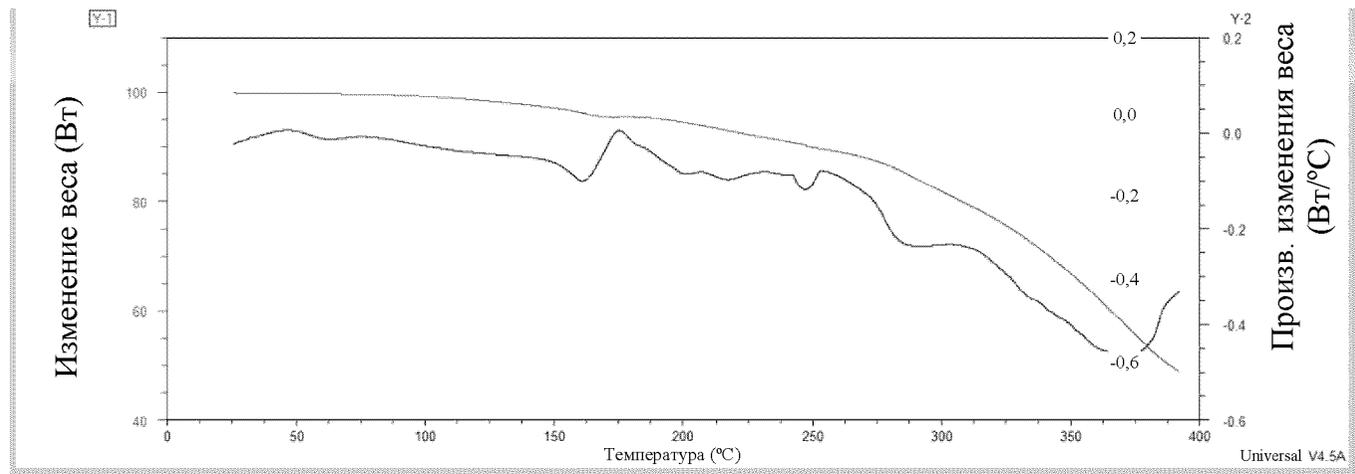
Фиг. 5

**Фиг. 6**

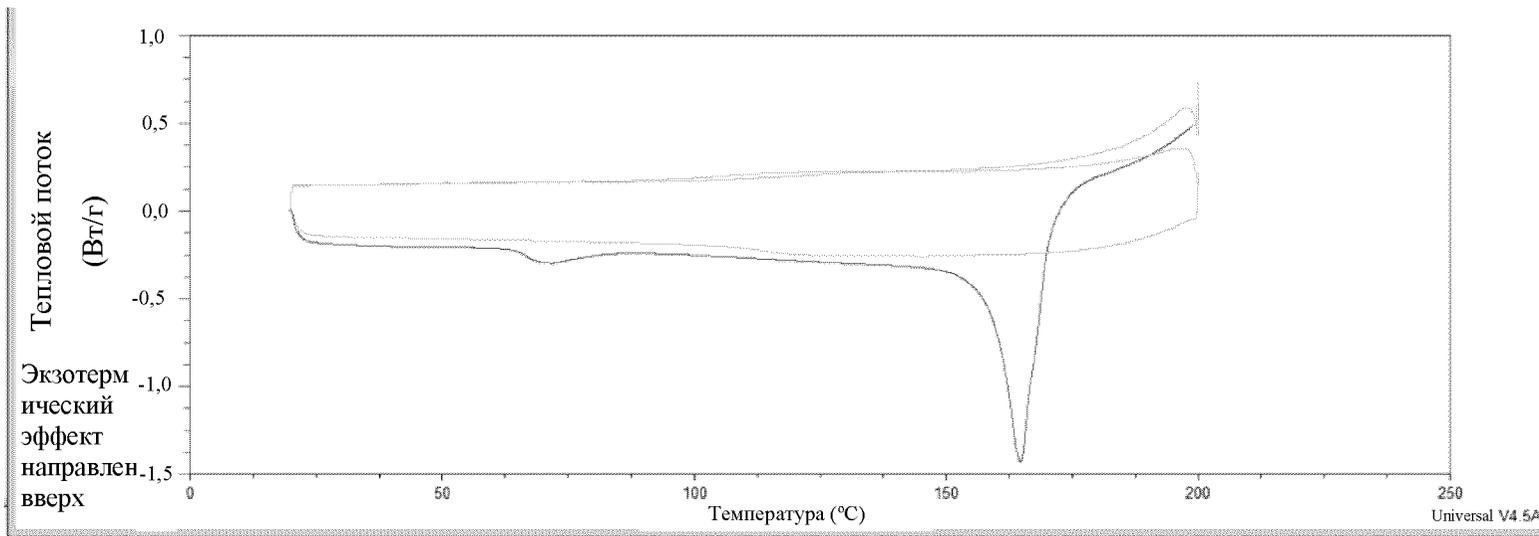


Фиг. 7

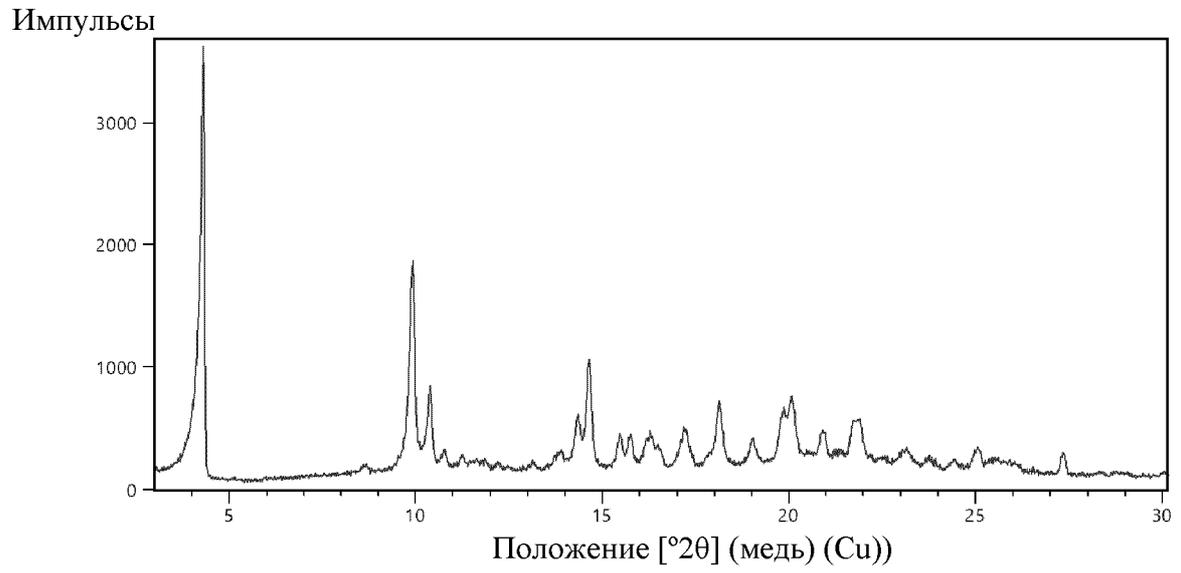
**Фиг. 8**



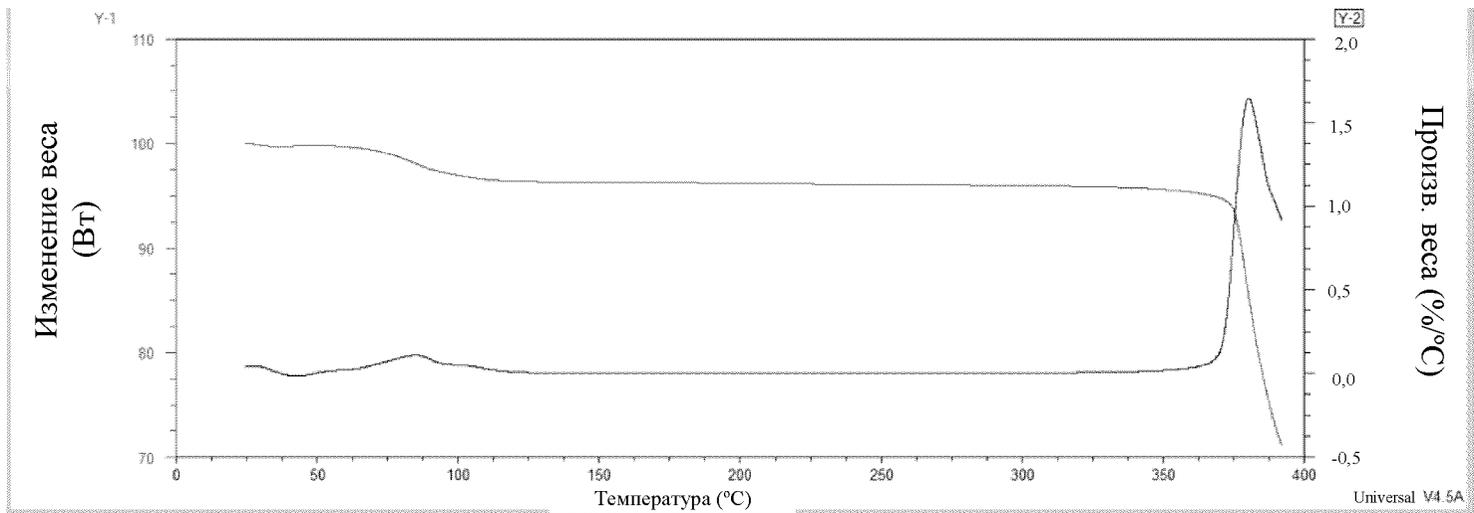
Фиг. 9



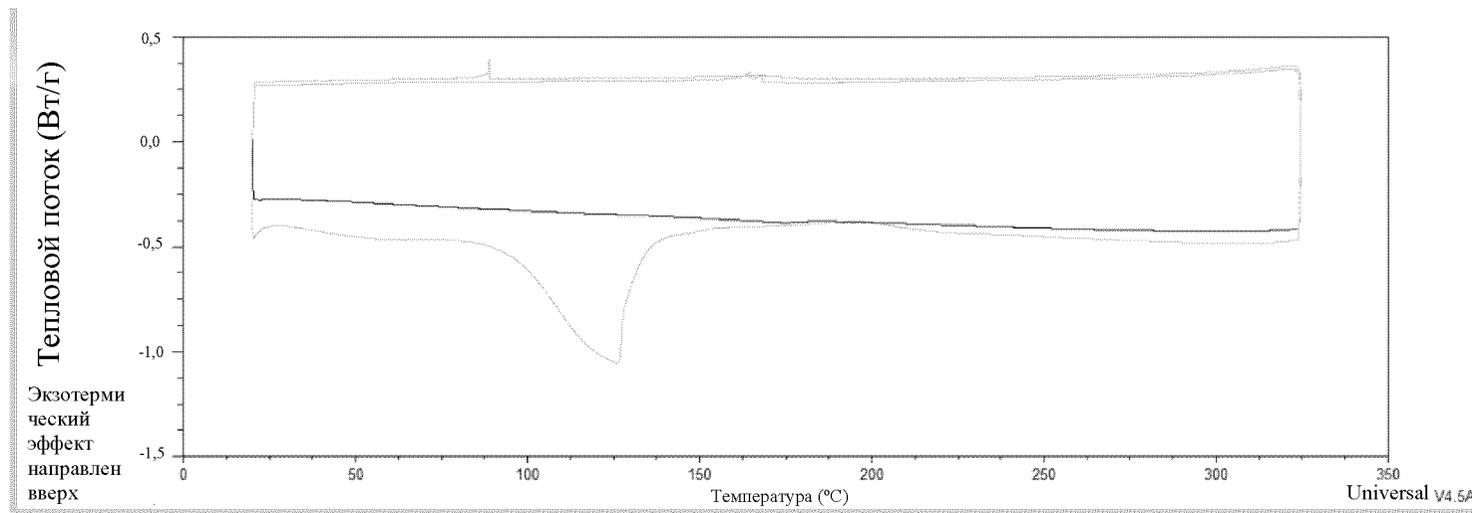
Фиг. 10



Фиг. 11



Фиг. 12



Фиг. 13