

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202392859 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.02.09

(22) Дата подачи заявки  
2022.05.11

(51) Int. Cl. *A61K 31/415* (2006.01)  
*C07D 231/38* (2006.01)  
*C07C 55/14* (2006.01)  
*C07C 61/06* (2006.01)

(54) СОКРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ИНГИБИТОРА ТИРОЗИНКИНАЗЫ БРУТОНА

(31) 63/188,747

(32) 2021.05.14

(33) US

(86) PCT/US2022/028663

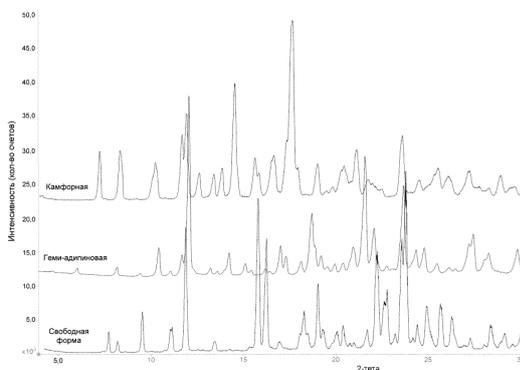
(87) WO 2022/240920 2022.11.17

(71) Заявитель:  
ЛОКСО ОНКОЛОДЖИ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:  
Коатес Дэвид Эндрю, Хилден Лори  
Ракел (US)

(74) Представитель:  
Гизатуллина Е.М., Гизатуллин  
Ш.Ф., Угрюмов В.М., Строкова О.В.,  
Джермакян Р.В., Костюшенкова М.Ю.  
(RU)

(57) В настоящем документе предложены включающие ВТК-I сокристаллические формы, используемые в лечении и профилактике заболеваний, которые можно лечить с помощью ингибитора ВТК, включая ассоциированные с ВТК заболевания и расстройства, характеристики и способы получения этих сокристаллических форм.



A1

202392859

202392859

A1

## СОКРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ИНГИБИТОРА ТИРОЗИНКИНАЗЫ БРУТОНА

Настоящее описание относится к новым сокристаллическим формам ингибитора тирозинкиназы Брутона (ВТК), к фармацевтическим композициям, содержащим такие сокристаллические формы, к способам использования сокристаллических форм для лечения состояний, лечение которых возможно путем ингибирования ВТК, таких как В-клеточная неоплазия, В-клеточная лимфома, лимфома маргинальной зоны (MZL), диффузная В-крупноклеточная лимфома (DLBCL), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома (SLL), неходжкинская лимфома, лимфома Беркитта, мантийноклеточная лимфома (MCL), фолликулярная лимфома (FL), волосатоклеточный лейкоз, В-клеточная неходжкинская лимфома, В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, макроглобулинемия Вальденстрема (WM), множественная миелома (MM), артрит, в частности ревматоидный артрит (RA), и рассеянный склероз (MS), и к способам, используемым в синтезе сокристаллических форм.

ВТК представляет собой молекулярную мишень, используемую для лечения при множестве видов В-клеточного лейкоза и лимфомы, включая, например, медленно растущие и агрессивные зрелые виды В-клеточной неходжкинской лимфомы, CLL, SLL, WM, MCL, FL, DLBCL, В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз и MZL. Также сообщалось, что В-клетки играют заметную роль в развитии хронической реакции «трансплантат против хозяина» (сGVHD), опасного для жизни осложнения аллогенной трансплантации стволовых клеток, что стимулирует проведение исследований терапии, направленной на В-клетки, для профилактики и лечения сGVHD.

Ингибиторы ВТК известны в данной области, например в WO 2013/010136, US 9090621, WO 2015/127310, WO 2015/095099 и US 2014/221333.

Кроме того, сообщалось, что, в дополнение к раку, определенные ингибиторы ВТК исследовали в клинических испытаниях для RA и/или MS, см., например, WO 2021/202825 и WO 2020/016850. Соединение (S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид (далее именуемое «ВТК-I») и его фармацевтически приемлемые соли описаны в WO 2017/103611.

Дополнительно в WO 2020/028258 описан состав ВТК-I в виде высушенной распылением дисперсии (SDD).

Желательно получение новых форм ВТК-I, которые обеспечат твердотельную стабильность и химическую стабильность для получения и производства

фармацевтических составов. Фармацевтическая композиция может включать в себя один или более полимеров, например поливинилпирролидон-винилацетат (PVP-VA), гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC) или ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS), такой как HPMCAS-L, HPMCAS-M или HPMCAS-H. Фармацевтическая композиция может также включать в себя фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или эксципиент.

Целью определенных вариантов осуществления настоящего описания является предложение сокристаллических форм, которые являются стабильными и имеют низкую гигроскопичность. Целью определенных вариантов осуществления настоящего описания является применение сокристаллических форм, для которых требуется меньшее число технологических стадий, чем для имеющихся сегодня составов. Сокристаллические формы могут привести к уменьшению числа технологических стадий, что включает в себя преимущества от упрощения цепочки поставок и уменьшения количества операций. Сокристаллические формы требуют меньшего числа переносов материала между различными производственными участками, например только однократный перенос для введения сокристалла в состав, такой как таблетки, капсулы и суспензии. Общеизвестно, что получение составов в виде SDD начинается с производства активного фармацевтического ингредиента (АФИ) на первом производственном участке, его переносят на второй производственный участок для введения АФИ в SDD, а затем переносят на третий производственный участок для введения SSD с АФИ в состав, такой как таблетки, капсулы и суспензии. Целью определенных вариантов осуществления настоящего описания также является применение сокристаллических форм, для которых требуется меньшее количество растворителей, чем для имеющихся сегодня составов, что приводит к меньшей нагрузке на окружающую среду.

Соответственно, в настоящем документе описаны сокристаллические формы ВТК-I и его фармацевтические композиции. Определенные варианты осуществления настоящего описания удовлетворяют некоторым или всем из указанных выше целей.

В одном аспекте в настоящем документе описана сокристаллическая форма ВТК-I и коформера, выбранного из группы, состоящей из адипиновой кислоты и камфорной кислоты. В одном варианте осуществления данного аспекта в настоящем документе описана сокристаллическая форма, содержащая ВТК-I и адипиновую кислоту.

В другом варианте осуществления данного аспекта в настоящем документе описана сокристаллическая форма, в которой соотношение (S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-

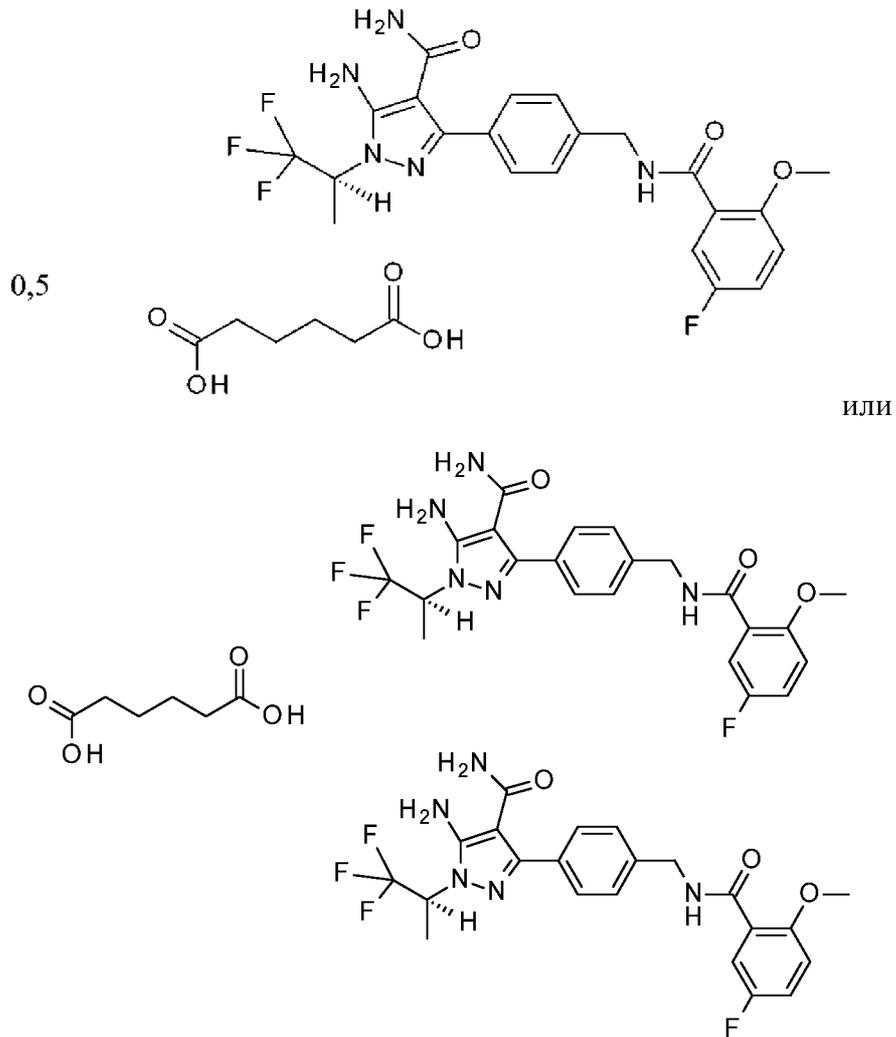
карбоксамид к адипиновой кислоте составляет примерно 2 : 1 (именуемая в настоящем документе «сокристаллическая форма ВТК-I и геми-адипиновой кислоты»).

В другом варианте осуществления данного аспекта в настоящем документе описана сокристаллическая форма ВТК-I и геми-адипиновой кислоты, характеризующаяся наличием дифрактограммы рентгеновской порошковой дифрактометрии (XRPD) при использовании излучения  $\text{CuK}\alpha$ , содержащей пик при  $18,7^\circ$  и один или более пиков при  $8,1^\circ$ ,  $10,4^\circ$ ,  $11,7^\circ$ ,  $12,1^\circ$ ,  $14,2^\circ$ ,  $15,1^\circ$ ,  $17,0^\circ$ ,  $17,3^\circ$ ,  $18,1^\circ$ ,  $19,2^\circ$ ,  $19,9^\circ$ ,  $20,4^\circ$ ,  $20,9^\circ$ ,  $21,6^\circ$ ,  $22,1^\circ$ ,  $23,7^\circ$ ,  $24,3^\circ$ ,  $24,8^\circ$ ,  $25,5^\circ$ ,  $26,1^\circ$ ,  $27,2^\circ$ ,  $27,4^\circ$ ,  $28,3^\circ$  или  $29,8^\circ$ , причем погрешность углов дифракции составляет  $\pm 0,2$  градуса. В другом варианте осуществления данного аспекта в настоящем документе описана сокристаллическая форма ВТК-I и геми-адипиновой кислоты, характеризующаяся XRPD-дифрактограммой при использовании излучения  $\text{CuK}\alpha$ , имеющей дифракционный пик при угле дифракции  $2\text{-}\theta$   $18,7^\circ$  в сочетании с одним или более пиками, выбранными из группы, состоящей из  $10,4^\circ$ ,  $14,2^\circ$ ,  $15,1^\circ$ ,  $17,0^\circ$  и  $21,6^\circ$ ; причем погрешность углов дифракции составляет  $\pm 0,2$  градуса. В другом варианте осуществления данного аспекта в настоящем документе описана сокристаллическая форма ВТК-I и геми-адипиновой кислоты, характеризующаяся XRPD-дифрактограммой при использовании излучения  $\text{CuK}\alpha$ , имеющей дифракционный пик при угле дифракции  $2\text{-}\theta$   $18,7^\circ$  в сочетании с одним или более пиками, выбранными из группы, состоящей из  $14,2^\circ$ ,  $17,0^\circ$  и  $21,6^\circ$ ; причем погрешность углов дифракции составляет  $\pm 0,2$  градуса. В другом варианте осуществления данного аспекта в настоящем документе описана сокристаллическая форма ВТК-I и геми-адипиновой кислоты, характеризующаяся XRPD-дифрактограммой при использовании излучения  $\text{CuK}\alpha$ , имеющей дифракционный пик при угле дифракции  $2\text{-}\theta$   $18,7^\circ$  в сочетании с одним или более пиками, выбранными из группы, состоящей из  $17,0^\circ$  и  $21,6^\circ$ ; причем погрешность углов дифракции составляет  $\pm 0,2$  градуса. В другом варианте осуществления данного аспекта в настоящем документе описана сокристаллическая форма, для которой дифракционный пик при угле дифракции  $2\text{-}\theta$  находится на  $18,7^\circ$ . В другом варианте осуществления данного аспекта в настоящем документе описана сокристаллическая форма, для которой один или более пиков при угле дифракции  $2\text{-}\theta$  выбраны из группы, состоящей из  $17,0^\circ$  и  $21,6^\circ$ .

В другом варианте осуществления данного аспекта в настоящем документе описана сокристаллическая форма ВТК-I и геми-адипиновой кислоты, характеризующаяся тем, что спектр твердотельного ЯМР  $^{13}\text{C}$  сокристаллической формы ВТК-I и геми-адипиновой кислоты содержит пики относительно высокопольного резонанса адамантана ( $\delta = 29,5$  м.д.) при:  $174,6$ ,  $167,6$ ,  $166,1$ ,  $157,5$ ,  $155,5$ ,  $152,7$ ,  $150,9$ ,

150,3, 141,1, 140,4, 130,1, 129,3, 127,7, 126,6, 123,6, 120,7, 120,2, 118,5, 116,5, 114,1, 112,8, 91,2, 63,6, 58,6, 56,8, 52,2, 44,0, 34,5, 33,2, 25,1, 24,7, 13,8, 13,2 м.д., причем погрешность составляет  $\pm 0,2$  м.д. В другом варианте осуществления данного аспекта в настоящем документе описана сокристаллическая форма, характеризующаяся спектром

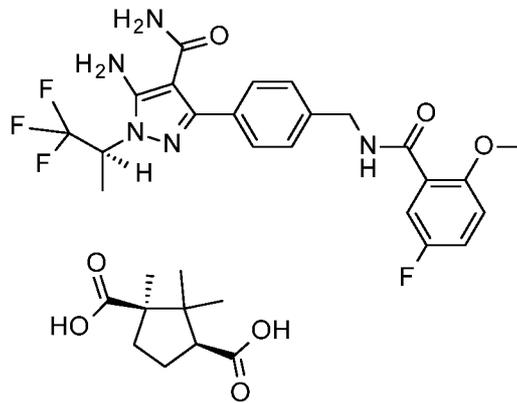
5 твердотельного ЯМР  $^{13}\text{C}$ , который содержит пики относительно высокопольного резонанса адамантана при 174,6, 91,2, 44,0, 13,8 и 13,2 м.д., причем погрешность составляет  $\pm 0,2$  м.д. В другом варианте осуществления данного аспекта в настоящем документе описана сокристаллическая форма ВТК-I и геми-адипиновой кислоты, которая может быть представлена структурами, такими как:



В одном варианте осуществления данного аспекта в настоящем документе описана сокристаллическая форма ВТК-I и камфорной кислоты. В другом варианте осуществления данного аспекта в настоящем документе описана сокристаллическая форма, содержащая

15 (S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид и камфорную кислоту (именуемая в настоящем документе «сокристаллическая форма ВТК-I и камфорной кислоты»). В другом варианте

осуществления данного аспекта в настоящем документе описана сокристаллическая форма ВТК-I и камфорной кислоты, в которой соотношение (S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамида к камфорной кислоте составляет примерно 1 : 1 (именуемая в настоящем документе «сокристаллическая форма ВТК-I и моно-камфорной кислоты»). В другом варианте осуществления данного аспекта в настоящем документе описана сокристаллическая форма ВТК-I и моно-камфорной кислоты, характеризующаяся наличием XRPD-дифрактограммы при использовании излучения  $\text{CuK}\alpha$ , содержащей пик при  $17,7^\circ$  и один или более пиков при  $7,2^\circ$ ,  $8,3^\circ$ ,  $10,2^\circ$ ,  $11,7^\circ$ ,  $11,9^\circ$ ,  $12,6^\circ$ ,  $13,4^\circ$ ,  $13,8^\circ$ ,  $14,5^\circ$ ,  $15,6^\circ$ ,  $15,8^\circ$ ,  $16,7^\circ$ ,  $19,0^\circ$ ,  $20,4^\circ$ ,  $21,1^\circ$ ,  $23,6^\circ$ ,  $25,5^\circ$ ,  $26,1^\circ$  или  $27,2^\circ$ , причем погрешность составляет  $\pm 0,2$  м.д. В другом варианте осуществления данного аспекта в настоящем документе описана сокристаллическая форма ВТК-I и моно-камфорной кислоты, характеризующаяся XRPD-дифрактограммой при использовании излучения  $\text{CuK}\alpha$ , имеющей дифракционный пик при угле дифракции 2-тета  $17,7^\circ$  в сочетании с одним или более пиками, выбранными из группы, состоящей из  $7,2^\circ$ ,  $8,3^\circ$ ,  $12,6^\circ$ ,  $14,5^\circ$  и  $16,7^\circ$ ; причем погрешность углов дифракции составляет  $\pm 0,2$  градуса. В другом варианте осуществления данного аспекта в настоящем документе описана сокристаллическая форма ВТК-I и моно-камфорной кислоты, характеризующаяся XRPD-дифрактограммой при использовании излучения  $\text{CuK}\alpha$ , имеющей дифракционный пик при угле дифракции 2-тета  $17,7^\circ$  в сочетании с одним или более пиками, выбранными из группы, состоящей из  $7,2^\circ$ ,  $14,5^\circ$  и  $16,7^\circ$ ; причем погрешность углов дифракции составляет  $\pm 0,2$  градуса. В другом варианте осуществления данного аспекта в настоящем документе описана сокристаллическая форма ВТК-I и моно-камфорной кислоты, характеризующаяся XRPD-дифрактограммой при использовании излучения  $\text{CuK}\alpha$ , имеющей дифракционный пик при угле дифракции 2-тета  $17,7^\circ$  в сочетании с одним или более пиками, выбранными из группы, состоящей из  $7,2^\circ$  и  $14,5^\circ$ ; причем погрешность углов дифракции составляет  $\pm 0,2$  градуса. В другом варианте осуществления данного аспекта в настоящем документе описана сокристаллическая форма, для которой дифракционный пик при угле дифракции 2-тета находится на  $17,7^\circ$ . В другом варианте осуществления данного аспекта в настоящем документе описана сокристаллическая форма, для которой один или более пиков при угле дифракции 2-тета выбраны из группы, состоящей из  $7,2^\circ$  и  $14,5^\circ$ . В другом варианте осуществления данного аспекта в настоящем документе описана сокристаллическая форма ВТК-I и моно-камфорной кислоты, которая может быть представлена структурой, такой как:



В другом аспекте в настоящем документе описана фармацевтическая композиция, содержащая сокристаллическую форму и дополнительно содержащая один или более полимеров. В одном варианте осуществления данного аспекта, описанном в настоящем документе, полимер представляет собой PVP-VA, гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC) или HPMCAS, такой как HPMCAS-L, HPMCAS-M или HPMCAS-H.

В другом варианте осуществления данного аспекта, описанном в настоящем документе, фармацевтическая композиция, содержащая сокристаллическую форму, может содержать примерно 90 массовых частей сокристаллической формы и примерно 10 массовых частей полимера, примерно 80 массовых частей сокристаллической формы и примерно 20 массовых частей полимера, примерно 70 массовых частей сокристаллической формы и примерно 30 массовых частей полимера или примерно 50 массовых частей сокристаллической формы и примерно 50 массовых частей полимера. В другом варианте осуществления данного аспекта, описанном в настоящем документе, фармацевтическая композиция содержит примерно 80 массовых частей сокристаллической формы и примерно 20 массовых частей полимера.

В другом варианте осуществления данного аспекта, описанном в настоящем документе, фармацевтическая композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или эксципиент. В другом варианте осуществления данного аспекта в настоящем документе описана фармацевтическая композиция и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или эксципиент. В другом варианте осуществления данного аспекта в настоящем документе описана фармацевтическая композиция, содержащая менее примерно 20% по массе других сокристаллических форм ВТК-I и другого коформера. В другом варианте осуществления данного аспекта в настоящем документе описана фармацевтическая композиция, содержащая менее примерно 10% по массе других сокристаллических форм ВТК-I и другого коформера. В другом варианте осуществления данного аспекта в настоящем документе описана

фармацевтическая композиция, содержащая менее примерно 5% по массе других сокристаллических форм ВТК-I и другого коформера.

В другом аспекте в настоящем документе описан способ лечения рака у нуждающегося в этом пациента, включающий введение эффективного количества сокристалла или его фармацевтической композиции настоящего изобретения. В одном варианте осуществления данного аспекта в настоящем документе описан способ лечения ассоциированного с ВТК рака у нуждающегося в этом пациента, включающий введение сокристаллической формы ВТК-I и геми-адипиновой кислоты и ВТК-I. В другом варианте осуществления данного аспекта в настоящем документе описан способ лечения ассоциированного с ВТК рака у нуждающегося в этом пациента, включающий введение сокристаллической формы ВТК-I и моно-камфорной кислоты. В другом варианте осуществления данного аспекта, описанном в настоящем документе, ассоциированный с ВТК рак выбран из группы, состоящей из В-клеточной неоплазии, В-клеточной лимфомы, MZL, DLBCL, CLL, SLL, неходжкинской лимфомы, лимфомы Беркитта, MCL, FL, волосатоклеточного лейкоза, В-клеточной неходжкинской лимфомы, WM, В-клеточного пролимфоцитарного лейкоза и MM. В другом варианте осуществления данного аспекта, описанном в настоящем документе, ассоциированный с ВТК рак представляет собой MCL. В другом варианте осуществления данного аспекта, описанном в настоящем документе, ассоциированный с ВТК рак представляет собой CLL. В другом варианте осуществления данного аспекта, описанном в настоящем документе, ассоциированный с ВТК рак представляет собой SLL. В другом варианте осуществления данного аспекта, описанном в настоящем документе, ассоциированный с ВТК рак представляет собой FL. В другом варианте осуществления данного аспекта, описанном в настоящем документе, ассоциированный с ВТК рак представляет собой MZL. В другом варианте осуществления данного аспекта, описанном в настоящем документе, MZL представляет собой селезеночную, узловую или внеузловую MZL. В другом варианте осуществления данного аспекта, описанном в настоящем документе, ассоциированный с ВТК рак представляет собой DLBCL. В другом варианте осуществления данного аспекта, описанном в настоящем документе, ассоциированный с ВТК рак представляет собой: В-клеточную неходжкинскую лимфому, MCL, CLL или SLL. В другом варианте осуществления данного аспекта, описанном в настоящем документе, ассоциированный с ВТК рак выбран из группы, состоящей из: MCL, CLL, SLL, WM, FL и MZL.

В другом аспекте в настоящем документе описан способ ингибирования тирозинкиназы Брутона у нуждающегося в этом пациента, включающий введение

пациенту эффективного количества сокристалла или его фармацевтической композиции настоящего изобретения.

В другом аспекте в настоящем документе описан способ лечения MS у нуждающегося в этом пациента, включающий введение эффективного количества сокристалла или его фармацевтической композиции настоящего изобретения.

В другом аспекте в настоящем документе описан способ лечения артрита, более конкретно RA, у нуждающегося в этом пациента, включающий введение эффективного количества сокристалла или его фармацевтической композиции настоящего изобретения.

В другом аспекте в настоящем документе описан сокристалл или его фармацевтическая композиция настоящего изобретения для применения в терапии. В одном варианте осуществления данного аспекта в настоящем документе описан сокристалл или его фармацевтическая композиция настоящего изобретения для применения в лечении рака. В другом варианте осуществления данного аспекта в настоящем документе описана сокристаллическая форма ВТК-I и геми-адипиновой кислоты для применения в лечении ассоциированного с ВТК рака. В другом варианте осуществления данного аспекта в настоящем документе описана сокристаллическая форма ВТК-I и моно-камфорной кислоты для применения в лечении ассоциированного с ВТК рака. В другом варианте осуществления данного аспекта, описанном в настоящем документе, ассоциированный с ВТК рак выбран из группы, состоящей из В-клеточной неоплазии, В-клеточной лимфомы, MZL, DLBCL, CLL, SLL, неходжкинской лимфомы, лимфомы Беркитта, MCL, FL, волосатоклеточного лейкоза, В-клеточной неходжкинской лимфомы, WM, В-клеточного пролимфоцитарного лейкоза и MM. В другом варианте осуществления данного аспекта, описанном в настоящем документе, ассоциированный с ВТК рак представляет собой MCL. В другом варианте осуществления данного аспекта, описанном в настоящем документе, ассоциированный с ВТК рак представляет собой CLL. В другом варианте осуществления данного аспекта, описанном в настоящем документе, ассоциированный с ВТК рак представляет собой SLL. В другом варианте осуществления данного аспекта, описанном в настоящем документе, ассоциированный с ВТК рак представляет собой FL. В другом варианте осуществления данного аспекта, описанном в настоящем документе, ассоциированный с ВТК рак представляет собой MZL. В другом варианте осуществления данного аспекта, описанном в настоящем документе, MZL представляет собой селезеночную, узловую или внеузловую MZL. В другом варианте осуществления данного аспекта, описанном в настоящем документе, ассоциированный с ВТК рак представляет собой DLBCL. В другом варианте осуществления данного аспекта, описанном в настоящем документе, ассоциированный с ВТК рак представляет собой В-

клеточную неходжкинскую лимфому, MCL, CLL или SLL. В другом варианте осуществления данного аспекта, описанном в настоящем документе, ассоциированный с ВТК рак выбран из группы, состоящей из: MCL, CLL, SLL, WM, FL и MZL.

В другом аспекте в настоящем документе описан сокристалл или его фармацевтическая композиция настоящего изобретения для применения в ингибировании тирозинкиназы Брутона.

В другом аспекте в настоящем документе описан сокристалл или его фармацевтическая композиция для применения в лечении MS.

В другом аспекте в настоящем документе описан сокристалл или его фармацевтическая композиция для применения в лечении артрита, в частности RA.

В другом аспекте в настоящем документе описано применение сокристалла или его фармацевтической композиции настоящего изобретения в производстве лекарственного средства для лечения рака. В одном варианте осуществления данного аспекта в настоящем документе описано применение сокристаллической формы ВТК-I и геми-адипиновой кислоты в производстве лекарственного средства для лечения ассоциированного с ВТК рака. В другом варианте осуществления данного аспекта в настоящем документе описано применение сокристаллической формы ВТК-I и моно-камфорной кислоты в производстве лекарственного средства для лечения ассоциированного с ВТК рака. В другом варианте осуществления данного аспекта, описанном в настоящем документе, ассоциированный с ВТК рак выбран из группы, состоящей из В-клеточной неоплазии, В-клеточной лимфомы, MZL, DLBCL, CLL, SLL, неходжкинской лимфомы, лимфомы Беркитта, MCL, FL, волосатоклеточного лейкоза, В-клеточной неходжкинской лимфомы, WM, В-клеточного пролимфоцитарного лейкоза и MM. В другом варианте осуществления данного аспекта, описанном в настоящем документе, ассоциированный с ВТК рак представляет собой MCL. В другом варианте осуществления данного аспекта, описанном в настоящем документе, ассоциированный с ВТК рак представляет собой CLL. В другом варианте осуществления данного аспекта, описанном в настоящем документе, ассоциированный с ВТК рак представляет собой SLL. В другом варианте осуществления данного аспекта, описанном в настоящем документе, ассоциированный с ВТК рак представляет собой FL. В другом варианте осуществления данного аспекта, описанном в настоящем документе, ассоциированный с ВТК рак представляет собой MZL. В другом варианте осуществления данного аспекта, описанном в настоящем документе, MZL представляет собой селезеночную, узловую или внеузловую MZL. В другом варианте осуществления данного аспекта, описанном в настоящем документе, ассоциированный с ВТК рак представляет собой DLBCL. В другом варианте осуществления данного аспекта, описанном в

настоящем документе, ассоциированный с ВТК рак представляет собой: В-клеточную неходжкинскую лимфому, MCL, CLL или SLL. В другом варианте осуществления данного аспекта, описанном в настоящем документе, ассоциированный с ВТК рак выбран из группы, состоящей из: MCL, CLL, SLL, WM, FL и MZL.

5 В другом аспекте в настоящем документе описано применение сокристалла или его фармацевтической композиции настоящего изобретения в производстве лекарственного средства для ингибирования тирозинкиназы Брутона.

В другом аспекте в настоящем документе описано применение сокристалла или его фармацевтической композиции в производстве лекарственного средства для лечения MS.

10 В другом аспекте в настоящем документе описано применение сокристалла или его фармацевтической композиции в производстве лекарственного средства для лечения артрита, в частности RA.

В другом аспекте в настоящем документе описан способ получения сокристаллической формы ВТК-I и геми-адипиновой кислоты, включающий стадии суспендирования и частичного растворения адипиновой кислоты в растворителе для сокристаллической формы ВТК-I и геми-адипиновой кислоты, добавления ВТК-I и перемешивания при нагреве и выделения сокристаллической формы ВТК-I и геми-адипиновой кислоты. В одном варианте осуществления данного аспекта в настоящем документе описан способ, в котором стадия выделения осуществляется посредством 15 фильтрования в условиях вакуума с последующей сушкой под потоком азота. В другом варианте осуществления данного аспекта в настоящем документе описан способ, в котором нагрев осуществляется при примерно 55 °С. В другом варианте осуществления данного аспекта в настоящем документе описан способ, в котором стадия перемешивания осуществляется при примерно 500 об/мин. В другом варианте осуществления данного 20 аспекта в настоящем документе описан способ, в котором стадия перемешивания при нагреве осуществляется в течение примерно одного часа. В другом варианте осуществления данного аспекта в настоящем документе описан способ, в котором растворитель для сокристаллической формы ВТК-I и геми-адипиновой кислоты выбран из группы, состоящей из этилацетата, циклопентилметилового эфира, изопропилового 25 спирта и ацетонитрила. В другом варианте осуществления данного аспекта в настоящем документе описан способ, в котором растворитель для сокристаллической формы ВТК-I и геми-адипиновой кислоты представляет собой этилацетат.

В другом аспекте в настоящем документе описан способ получения сокристаллической формы ВТК-I и моно-камфорной кислоты, включающий стадии суспендирования ВТК-I в насыщенном камфорной кислотой растворителе для 35

сокристаллической формы ВТК-I и моно-камфорной кислоты, перемешивания при нагреве с последующим перемешиванием без нагрева; и выделения сокристаллической формы ВТК-I и моно-камфорной кислоты. В одном варианте осуществления данного аспекта в настоящем документе описан способ, в котором стадия выделения

5 осуществляется посредством фильтрования в условиях вакуума. В другом варианте осуществления данного аспекта в настоящем документе описан способ, в котором нагрев осуществляется при примерно 50 °С. В другом варианте осуществления данного аспекта в настоящем документе описан способ, в котором стадия перемешивания осуществляется при примерно 800 об/мин. В другом варианте осуществления данного аспекта в

10 настоящем документе описан способ, в котором стадия перемешивания при нагреве осуществляется в течение примерно двух часов. В другом варианте осуществления данного аспекта в настоящем документе описан способ, в котором стадия перемешивания без нагрева осуществляется в течение более двух часов. В другом варианте осуществления данного аспекта в настоящем документе описан способ, в котором растворитель для

15 сокристаллической формы ВТК-I и моно-камфорной кислоты представляет собой циклопентилметилловый эфир.

В другом аспекте в настоящем документе описана сокристаллическая форма ВТК-I, которая может быть получена любым из способов настоящего изобретения.

#### 20 Краткое описание графических материалов

На Фиг. 1 показано наложение рентгеновских порошковых дифрактограмм свободной кристаллической формы ВТК-I (низ), сокристаллической формы ВТК-I и гемиадипиновой кислоты (середина) и сокристаллической формы ВТК-I и камфорной кислоты (верх).

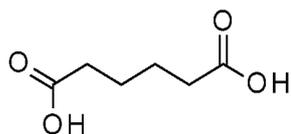
25

#### Определения

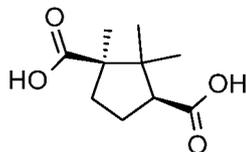
Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют значение, общеизвестное специалистам в области, к которой относится настоящее описание. Используемые в настоящем документе следующие

30 термины имеют значения, приведенные для них ниже, если не указано иное.

Адипиновая кислота, также известная как гександиовая кислота, имеет структуру, изображенную в приведенной ниже формуле:

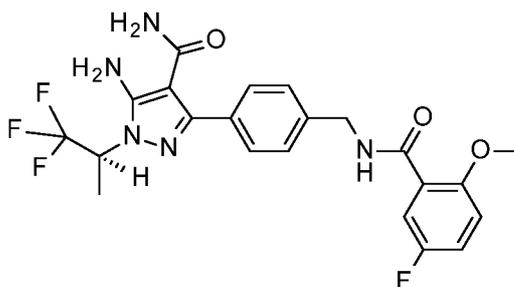


Камфорная кислота, также известная как *rel*-(1*R*,3*S*)-1,2,2-триметилциклопентан-1,3-дикарбоновая кислота или (1*R*,3*S*)-*rel*-1,2,2-триметилциклопентан-1,3-дикарбоновая кислота, имеет структуру, изображенную в приведенной ниже формуле:



5

Соединение ВТК-I, также известное как 5-амино-3-[4-[[5-фтор-2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1-[(1*S*)-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]пиразол-4-карбоксамид или (*S*)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1*H*-пиразол-4-карбоксамид, имеет изображенную ниже структуру:



10

ВТК-I может быть получено, как описано в патенте США номер 10,342,780.

Термины «лечение», «лечить», «лечащий» и т. п. включают в себя замедление, остановку или изменение направления прогрессирования расстройства. Данные термины также включают в себя облегчение, улучшение, ослабление, устранение или снижение одного или более симптомов расстройства или состояния, даже если расстройство или состояние фактически не устранено и даже если прогрессирование расстройства или состояния само по себе не замедлено, не остановлено или не изменено его направление.

Термин «эффективное количество» означает количество соединения, которое способно обеспечить терапевтический эффект нуждающемуся в этом пациенту. На эффективное количество для конкретного пациента могут влиять такие факторы, как введение соединения или его соли; размер, возраст, пол и общее состояние здоровья пациента; стадия и/или степень тяжести рака, недомогания или заболевания; чувствительность отдельного пациента к предшествующей терапии; наличие у пациента рецидива заболевания, недомогания или рака после предшествующей терапии; режим

20

введения; характеристики биодоступности вводимого препарата; выбранная схема дозирования; и применение других сопутствующих лекарственных средств.

Термин «терапевтический эффект» означает улучшение выживаемости, ослабление симптомов, восстановление функциональной способности или снижение вероятности развития хронического состояния. Показатели таких терапевтических эффектов включают в себя увеличение общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования, времени до прогрессирования, выживаемости без признаков заболевания, бессобытийной выживаемости, времени до констатации неэффективности лечения, времени до назначения следующего лечения, продолжительность клинического эффекта, продолжительность ответа, частоту объективного ответа, полный ответ, полный патологический ответ, частоту контроля заболевания, частоту клинического эффекта, связанное с состоянием здоровья качество жизни и выживаемость через заданный промежуток времени. См. A. Delgado and A. K. Guddati, **Clinical Endpoints in Oncology – a Primer**, *Am J Cancer Res*, 2021; 11(4): 1121-1131.

Используемый в настоящем документе термин «пациент» относится к человеку.

Для обеспечения более краткого описания некоторые количественные выражения в настоящем документе указаны в виде диапазона от примерно величины X до примерно величины Y. Следует понимать, что при указании диапазона этот диапазон не ограничивается указанными верхним и нижним пределами, а включает в себя полный диапазон от примерно величины X до примерно величины Y или любой входящий в него диапазон.

«Комнатная температура» или «комн. темп.» относится к температуре окружающей среды типичной лаборатории, которая, как правило, составляет примерно 25 °C.

Используемый в настоящем документе термин «эксципиент» относится к любому веществу, необходимому для составления композиции в требуемой форме. Например, приемлемые эксципиенты включают в себя, без ограничений, разбавители или наполнители, связующие вещества, или гранулирующие агенты, или адгезивы, разрыхлители, смазывающие вещества, антиадгезивы, скользящие вещества, диспергирующие или смачивающие агенты, замедлители или ускорители растворения, адсорбенты, буферы, хелатирующие агенты, консерванты, красители, вкусоароматические добавки и подсластители.

«Фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или эксципиент» представляет собой среду, общепринятую в данной области для доставки биологически активных агентов людям. Термин «фармацевтически приемлемый носитель» или «фармацевтически приемлемый эксципиент» включает в себя любые и все растворители,

сорастворители, комплексообразующие агенты, дисперсионные среды, покрытия, пленки, антибактериальные и противогрибковые агенты, изотонические и замедляющие абсорбцию агенты и т. п., которые не являются биологически или иным образом нежелательными. Применение таких сред и агентов для фармацевтически активных веществ хорошо известно в данной области. За исключением случаев, когда какие-либо обычные среды или агенты несовместимы с активным ингредиентом, предусматривается их применение в терапевтических составах. Составы могут также включать дополнительные активные ингредиенты. Дополнительно могут быть включены различные эксципиенты, такие как обычно применяемые в данной области. Эти и другие подобные соединения описаны в литературе, например в Merck Index, Merck & Company, г. Рауэй, штат Нью-Джерси. Соображения относительно включения различных компонентов в фармацевтические композиции описаны, например, в Gilman et al. (Eds.) (2010); Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Ed., The McGraw-Hill Companies.

Используемые в настоящем документе формы единственного числа включают ссылки на множественное число, если из контекста четко не следует иное.

Используемые в настоящем документе диапазоны и количества могут быть выражены как «примерно» некоторого значения или диапазона, в частности «примерно» означает в пределах 5% или 10% от числового значения. «Примерно» также включает точное количество. Таким образом, «примерно 5 грамм» означает «примерно 5 грамм» и также «5 грамм». Также следует понимать, что представленные в настоящем документе диапазоны включают в себя целые числа в пределах диапазонов и их дробные значения. Например, диапазон от 5 грамм до 20 грамм включает в себя целочисленные значения, такие как 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 и 22 грамма, и входящие в диапазон дробные значения, включая, без ограничений, 4,5, 4,75, 5,25, 6,5, 8,75, 11,95 и 21,95 грамма.

Используемый в настоящем документе термин «необязательный» или «необязательно» означает, что описанное далее событие или условие осуществляется или не осуществляется и что описание включает в себя случаи, когда указанное событие или условие осуществляется, и случаи, когда оно не осуществляется. Например, реакционная смесь, которая «необязательно включает в себя катализатор» означает, что реакционная смесь содержит катализатор или она не содержит катализатора.

Используемая в настоящем документе «относительная интенсивность» означает процентную величину любого пика относительно самого высокого пика в соответствующем спектре.

Следует понимать, что определенные признаки описания, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть предложены в комбинации в одном варианте осуществления. И наоборот, различные признаки описания, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут быть предложены отдельно или в любой приемлемой подкомбинации.

Все комбинации вариантов осуществления, относящиеся к аспектам, описанным в настоящем документе, конкретно охвачены настоящим описанием, как если бы каждая комбинация была по отдельности явно описана, в той степени, в которой такие комбинации охватывают возможные аспекты. Дополнительно все подкомбинации вариантов осуществления, содержащихся в аспектах, описанных в настоящем документе, а также все подкомбинации вариантов осуществления, содержащихся во всех других аспектах, описанных в настоящем документе, также конкретно охвачены настоящим описанием, как если бы каждая подкомбинация всех вариантов осуществления была явно описана в настоящем документе.

Представленные ниже примеры дополнительно иллюстрируют описание.

XRPD-дифрактограммы получены на приборах, описанных в примере 1 и примере 2. Для каждого из них сухой порошок выкладывали на кварцевый держатель образца и получали гладкую поверхность с использованием предметного стекла. Дифрактограммы кристаллических форм записывали при температуре и относительной влажности окружающей среды. Положения пиков кристалла определяли при помощи MDI-Jade после полного сдвига дифрактограммы относительно внутреннего стандарта NIST 675 с пиками при  $8,853$  и  $26,774$   $2\theta^\circ$ .

Для любой заданной кристаллической формы, как хорошо известно в области кристаллографии, относительные интенсивности дифракционных пиков могут изменяться вследствие предпочтительной ориентации, вызванной такими факторами, как морфология и габитус кристалла. При наличии эффекта предпочтительной ориентации, интенсивности пиков изменяются, но положения характеристических пиков форм не меняются. См., например, *The United States Pharmacopeia #23, National Formulary #18, pages 1843-1844, 1995*. Кроме того, в области кристаллографии хорошо известно, что для любой данной кристаллической формы угловые положения пиков могут незначительно изменяться. Например, положения пиков могут смещаться вследствие изменения температуры, при которой анализируют образец, смещения образца или наличия или отсутствия внутреннего стандарта. В данном случае погрешность положения пика, составляющая  $\pm 0,2$   $2\theta^\circ$ , учитывает данные возможные изменения, не препятствуя точному определению

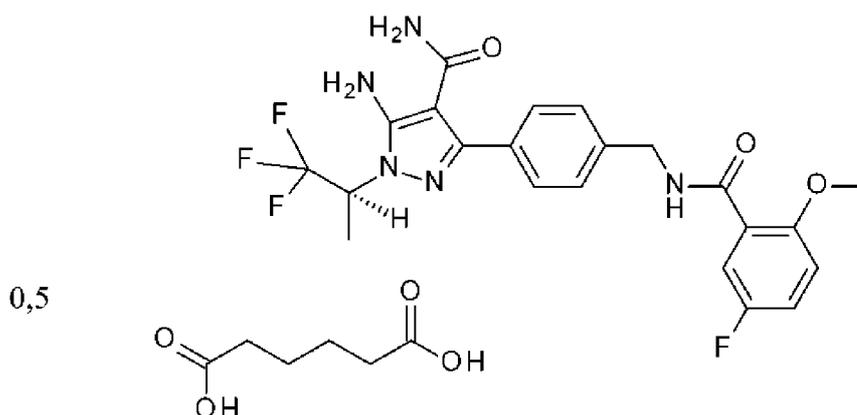
указанной кристаллической формы. Подтверждение кристаллической формы может быть сделано на основании любой уникальной комбинации отличительных пиков.

Спектры твердотельного ЯМР записывали на Bruker Avance III HD с магнитом Bruker Ultrashield 400WB Plus, работающем на частоте 100,6 МГц. В качестве зонда использовали Bruker MAS 4 BL CP BB DVT N-P/H. Использовали следующие параметры записи спектра: 31 104 сканирования, время записи 34 мс, задержка между импульсами 4,6 с, частота вращения MAS 10 кГц, время контакта 1,5 мс и схема развязки SPINAL64. В качестве внешнего стандарта для данных использовали адамантан, 29,5 м.д. ± 0,2 м.д.

10

### Пример 1

(S)-5-Амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид («ВТК-I»), сокристаллическая форма с геми-адипиновой кислотой («сокристаллическая форма ВТК-I и геми-адипиновой кислоты»)



15

Адипиновую кислоту (2,42 г, 16,56 ммоль) суспендировали и частично растворяли в этилацетате (60 мл) и нагревали смесь до 55 °С. Добавляли (S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид (15,08 г, 31,45 ммоль) и перемешивали смесь при 500 об/мин при 55 °С.

20

Твердые вещества полностью не растворялись, но в течение нескольких минут суспензия поменяла цвет со светло-золотистого на ярко-белый. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа и убирали подогрев. Белое твердое вещество отделяли на нейлоновом фильтре в условиях вакуума и сушили под потоком азота в течение 15 минут. Твердое вещество сушили в вакуумном сушильном шкафу при 65 °С в течение 48 часов с

25

получением указанного в заголовке соединения (16,3 г, 94,3%). Спектр твердотельного ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц) для сокристаллической формы ВТК-I и геми-адипиновой кислоты включает в себя пики на δ 174,6, 167,6, 166,8, 166,1, 157,5, 155,5, 152,7, 150,9, 150,3, 141,1,

140,4, 132,1, 130,1, 129,3, 127,7, 126,6, 123,6, 120,7, 120,2, 118,5, 116,5, 114,1, 112,8, 91,2, 63,6, 58,6, 56,8, 52,2, 44,0, 34,5, 33,2, 25,1, 24,7, 13,8, 13,2.

5

ХRPD сокристаллической формы ВТК-I и геми-адипиновой кислоты

ХRPD-дифрактограмму твердых веществ сокристаллической формы ВТК-I и геми-адипиновой кислоты получали на рентгеновском порошковом дифрактометре Bruker D4 Endeavor, оснащенном источником  $\text{CuK}\alpha$  (1,5418 Å) и детектором Vantec, работающем при 35 кВ и 50 мА. Образец сокристаллической формы ВТК-I и геми-адипиновой кислоты сканировали от 4 до 40  $2\theta^\circ$  с шагом 0,008  $2\theta^\circ$  и скоростью сканирования 0,5 секунд/шаг и с использованием щели расходимости 1,0 мм, неподвижной антирассеивающей щели 6,6 мм и детекторной щели 11,3 мм.

15

ХRPD сокристаллической формы ВТК-I и геми-адипиновой кислоты

Полученный образец сокристаллической формы ВТК-I и геми-адипиновой кислоты был охарактеризован при помощи ХRPD-дифрактограммы с использованием излучения  $\text{CuK}\alpha$  и имел дифракционные пики (в значениях 2-тета), как описано ниже в таблице 1, и в частности имел пик при 18,7 в комбинации с одним или более пиками, выбранными из группы, состоящей из 14,2, 17,0 и 21,6; причем погрешность углов дифракции составляет  $\pm 0,2$  градуса.

Таблица 1. Пики ХRPD для примера 1

Пик	Угол ( $2\text{-тета}$ ) $\pm 0,2^\circ$	Относительная интенсивность (% от самого интенсивного пика)
1	8,1	4,8
2	10,4	15,7
3	11,7	11,5
4	12,1	100,0
5	14,2	12,5
6	15,1	6,4
7	17,0	15,9
8	17,3	10,0
9	18,1	7,1
10	18,7	34,2
11	19,2	10,4
12	19,9	5,8
13	20,4	6,3
14	20,9	15,2

15	21,6	66,1
16	22,1	25,9
17	23,7	49,7
18	24,3	13,7
19	24,8	15,0
20	25,5	6,1
21	26,1	3,8
22	27,2	15,5
23	27,4	21,0
24	28,3	10,5
25	29,8	13,2

### Альтернативный пример 1

#### Сокристаллическая форма ВТК-I и геми-адипиновой кислоты

5 Альтернативно сокристаллическую форму ВТК-I и геми-адипиновой кислоты можно получить с использованием растворителей, отличных от этилацетата, например в качестве растворителя можно использовать изопропиловый спирт, как представлено далее: (S)-5-Амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид (1,75 г, 3,65 ммоль) и адипиновую

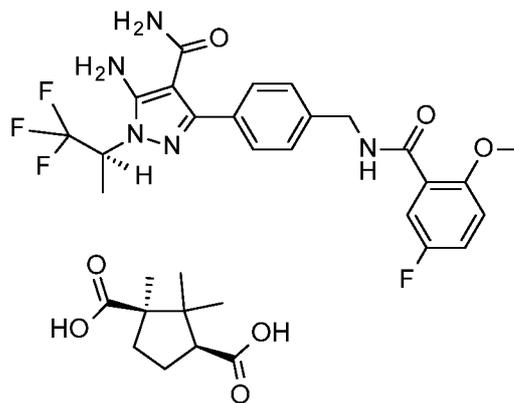
10 кислоту (0,266 г, 1,82 ммоль) суспендировали в изопропиловом спирте (20 мл). Суспензию нагревали до 80 °С. Все твердые вещества растворились. Раствор охлаждали до 65 °С и затем внесли в качестве зародышей 1% масс. сокристалла. Смесь охлаждали до 55 °С в течение 8 часов с использованием линейного профиля охлаждения. Перемешивание осуществляли при 200 об/мин. Отделили твердые вещества на фильтре Whatman® № 1 с

15 использованием вакуумной фильтрации с получением указанного в заголовке соединения (1,37 г, 68,3%).

### Пример 2

(S)-5-Амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, (1R,3S)-1,2,2-триметилциклопентан-1,3-дикарбоновая

20 кислота («камфорная кислота») («сокристаллическая форма ВТК-I и моно-камфорной кислоты»)



(S)-5-Амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-  
трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид (466 мг, 0,97 ммоль) суспендировали в  
насыщенном камфорной кислотой циклопентилметиловом эфире (20 мл), перемешивая  
5 при 800 об/мин при 50 °С. Реакционная смесь превратилась в суспензию белого твердого  
вещества (исходно была светло-золотистого цвета). Смесь перемешивали в виде  
суспензии в течение двух часов при 50 °С. Нагрев убрали и перемешивали смесь при  
комнатной температуре в течение ночи. Белое твердое вещество отделяли фильтрованием  
в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (564 мг, выход  
10 87,4%).

#### XRPD сокристаллической формы ВТК-I и моно-камфорной кислоты

XRPD-дифрактограмму твердых веществ сокристаллической формы ВТК-I и моно-  
15 камфорной кислоты получали на рентгеновском порошковом дифрактометре Bruker D8  
Endeavor, оснащенный источником CuK $\alpha$  (1,5418 Å) и детектором Linxeye, работающем  
при 40 кВ и 40 мА. Образец сокристаллической формы ВТК-I и моно-камфорной кислоты  
сканировали от 4 до 42 2 $\theta$ ° с шагом 0,009 2 $\theta$ ° и скоростью сканирования 0,5 секунд/шаг и  
с использованием размера первичной щели 0,3° и размера щели позиционно-  
20 чувствительного детектора (PSD) 3,9°.

#### XRPD для ВТК-I, (1R,3S)-1,2,2-триметилциклопентан-1,3-дикарбоновой кислоты

Полученный образец ВТК-I, (1R,3S)-1,2,2-триметилциклопентан-1,3-дикарбоновой  
25 кислоты был охарактеризован при помощи XRPD-дифрактограммы с использованием  
излучения CuK $\alpha$  и имел дифракционные пики (в значениях 2-тета), как описано в таблице  
2, и в частности имел пик при 17,7 в комбинации с одним или более пиками, выбранными

из группы, состоящей из 7,2, 14,5 и 16,7; причем погрешность углов дифракции составляет  $\pm 0,2$  градуса.

Таблица 2. Пики XRPD для примера 2

Пик	Угол ( $^{\circ}2\text{-тета}$ ) $\pm 0,2^{\circ}$	Относительная интенсивность (% от самого интенсивного пика)
1	7,2	28,2%
2	8,3	28,2%
3	10,2	21,2%
4	11,7	37,2%
5	11,9	49,4%
6	12,6	14,0%
7	13,4	12,6%
8	13,8	15,6%
9	14,5	65,1%
10	15,6	22,5%
11	15,8	13,7%
12	16,7	22,0%
13	17,7	100,0%
14	19,0	18,0%
15	20,4	14,9%
16	21,1	25,4%
17	23,6	35,5%
18	25,5	11,6%
19	26,1	10,8%
20	27,2	13,6%

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Сокристаллическая форма (S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид и коформера, выбранного из группы, состоящей из адипиновой кислоты и камфорной кислоты.
2. Сокристаллическая форма по п. 1, содержащая (S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид и адипиновую кислоту.
3. Сокристаллическая форма по п. 2, в которой соотношение (S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид к адипиновой кислоте составляет примерно 2 : 1.
4. Сокристаллическая форма по п. 3, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой при использовании излучения  $\text{CuK}\alpha$ , имеющей дифракционный пик при угле дифракции 2-тета  $18,7^\circ$  в сочетании с одним или более пиками, выбранными из группы, состоящей из  $10,4^\circ$ ,  $14,2^\circ$ ,  $15,1^\circ$ ,  $17,0^\circ$  и  $21,6^\circ$ ; причем погрешность углов дифракции составляет  $\pm 0,2$  градуса.
5. Сокристаллическая форма по любому из пп. 1–3, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой при использовании излучения  $\text{CuK}\alpha$ , имеющей дифракционный пик при угле дифракции 2-тета  $18,7^\circ$  в сочетании с одним или более пиками, выбранными из группы, состоящей из  $14,2^\circ$ ,  $17,0^\circ$  и  $21,6^\circ$ ; причем погрешность углов дифракции составляет  $\pm 0,2$  градуса.
6. Сокристаллическая форма по любому из пп. 1–3, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой при использовании излучения  $\text{CuK}\alpha$ , имеющей дифракционный пик при угле дифракции 2-тета  $18,7^\circ$  в сочетании с одним или более пиками, выбранными из группы, состоящей из  $17,0^\circ$  и  $21,6^\circ$ ; причем погрешность углов дифракции составляет  $\pm 0,2$  градуса.
7. Сокристаллическая форма по любому из пп. 1–3, характеризующаяся спектром твердотельного ЯМР  $^{13}\text{C}$ , который содержит пики относительно высокопольного резонанса адамантана при  $174,6$ ,  $167,6$ ,  $166,1$ ,  $157,5$ ,  $155,5$ ,  $152,7$ ,  $150,9$ ,  $150,3$ ,  $141,1$ ,  $140,4$ ,  $130,1$ ,  $129,3$ ,  $127,7$ ,  $126,6$ ,  $123,6$ ,  $120,7$ ,  $120,2$ ,  $118,5$ ,  $116,5$ ,  $114,1$ ,  $112,8$ ,  $91,2$ ,  $63,6$ ,  $58,6$ ,  $56,8$ ,  $52,2$ ,  $44,0$ ,  $34,5$ ,  $33,2$ ,  $25,1$ ,  $24,7$ ,  $13,8$  и  $13,2$  м.д., причем погрешность составляет  $\pm 0,2$  м.д.
8. Сокристаллическая форма по любому из пп. 1–3, характеризующаяся спектром твердотельного ЯМР  $^{13}\text{C}$ , который содержит пики относительно высокопольного

резонанса адамантана при 174,6, 91,2, 44,0, 13,8 и 13,2 м.д., причем погрешность составляет  $\pm 0,2$  м.д.

9. Сокристаллическая форма по п. 1, содержащая (S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид и камфорную кислоту.

10. Сокристаллическая форма по п. 9, в которой соотношение (S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид к камфорной кислоте составляет примерно 1 : 1.

11. Сокристаллическая форма по п. 10, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой при использовании излучения  $\text{CuK}\alpha$ , имеющей дифракционный пик при угле дифракции 2-тета  $17,7^\circ$  в сочетании с одним или более пиками, выбранными из группы, состоящей из  $7,2^\circ$ ,  $8,3^\circ$ ,  $12,6^\circ$ ,  $14,5^\circ$  и  $16,7^\circ$ ; причем погрешность углов дифракции составляет  $\pm 0,2$  градуса.

12. Сокристаллическая форма по любому из пп. 1 или 9–10, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой при использовании излучения  $\text{CuK}\alpha$ , имеющей дифракционный пик при угле дифракции 2-тета  $17,7^\circ$  в сочетании с одним или более пиками, выбранными из группы, состоящей из  $7,2^\circ$ ,  $14,5^\circ$  и  $16,7^\circ$ ; причем погрешность углов дифракции составляет  $\pm 0,2$  градуса

13. Сокристаллическая форма по любому из пп. 1 или 9–10, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой при использовании излучения  $\text{CuK}\alpha$ , имеющей дифракционный пик при угле дифракции 2-тета  $17,7^\circ$  в сочетании с одним или более пиками, выбранными из группы, состоящей из  $7,2^\circ$  и  $14,5^\circ$ ; причем погрешность углов дифракции составляет  $\pm 0,2$  градуса.

14. Фармацевтическая композиция, содержащая сокристаллическую форму по любому из пп. 1–13 и дополнительно содержащая один или более полимеров и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или эксципиент.

15. Фармацевтическая композиция по п. 14, в которой один или более полимеров выбраны из: PVP-VA, НРМС и НРМСАС.

16. Фармацевтическая композиция по п. 15, в которой НРМСАС представляет собой НРМСАС-L, НРМСАС-M или НРМСАС-H.

17. Фармацевтическая композиция по п. 16, в которой НРМСАС представляет собой НРМСАС-M.

18. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 14–17, содержащая примерно 90 массовых частей полимера и примерно 10 массовых частей сокристаллической формы, примерно 80 массовых частей полимера и примерно 20

массовых частей сокристаллической формы, примерно 70 массовых частей полимера и примерно 30 массовых частей сокристаллической формы или примерно 50 массовых частей сокристаллической формы и примерно 50 массовых частей полимера.

19. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 14–17, в которой сокристаллическая форма составляет примерно 20 массовых частей и при этом один или более полимеров составляют примерно 80 массовых частей.

20. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 14–17, содержащая менее примерно 20% по массе других сокристаллических форм ВТК-I и другого коформера.

21. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 14–17, содержащая менее примерно 10% по массе других сокристаллических форм ВТК-I и другого коформера.

22. Способ лечения ассоциированного с ВТК рака у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту эффективного количества сокристаллической формы по любому из пп. 1–13 или фармацевтической композиции по любому из пп. 14–21.

23. Способ по п. 22, причем ассоциированный с ВТК рак выбран из группы, состоящей из: В-клеточной неоплазии, В-клеточной лимфомы, лимфомы маргинальной зоны, диффузной В-крупноклеточной лимфомы, хронического лимфоцитарного лейкоза, мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы, неходжкинской лимфомы, лимфомы Беркитта, мантийноклеточной лимфомы, фолликулярной лимфомы, волосатоклеточного лейкоза, В-клеточной неходжкинской лимфомы, В-клеточного пролимфоцитарного лейкоза, макроглобулинемии Вальденстрема и множественной миеломы.

24. Способ по п. 23, причем ассоциированный с ВТК рак выбран из группы, состоящей из: мантийноклеточной лимфомы, хронического лимфоцитарного лейкоза, мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы, макроглобулинемии Вальденстрема, фолликулярной лимфомы и лимфомы маргинальной зоны.

25. Способ лечения рассеянного склероза у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту эффективного количества сокристаллической формы по любому из пп. 1–13 или фармацевтической композиции по любому из пп. 14–21.

26. Способ лечения артрита у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту эффективного количества сокристаллической формы по любому из пп. 1–13 или фармацевтической композиции по любому из пп. 14–21.

27. Способ по п. 26, причем артрит представляет собой ревматоидный артрит.

28. Сокристаллическая форма по любому из пп. 1–13 или фармацевтическая композиция по любому из пп. 14–21 для применения в терапии.

29. Сокристаллическая форма по любому из пп. 1–13 или фармацевтическая композиция по любому из пп. 14–21 для применения в лечении ассоциированного с ВТК рака.

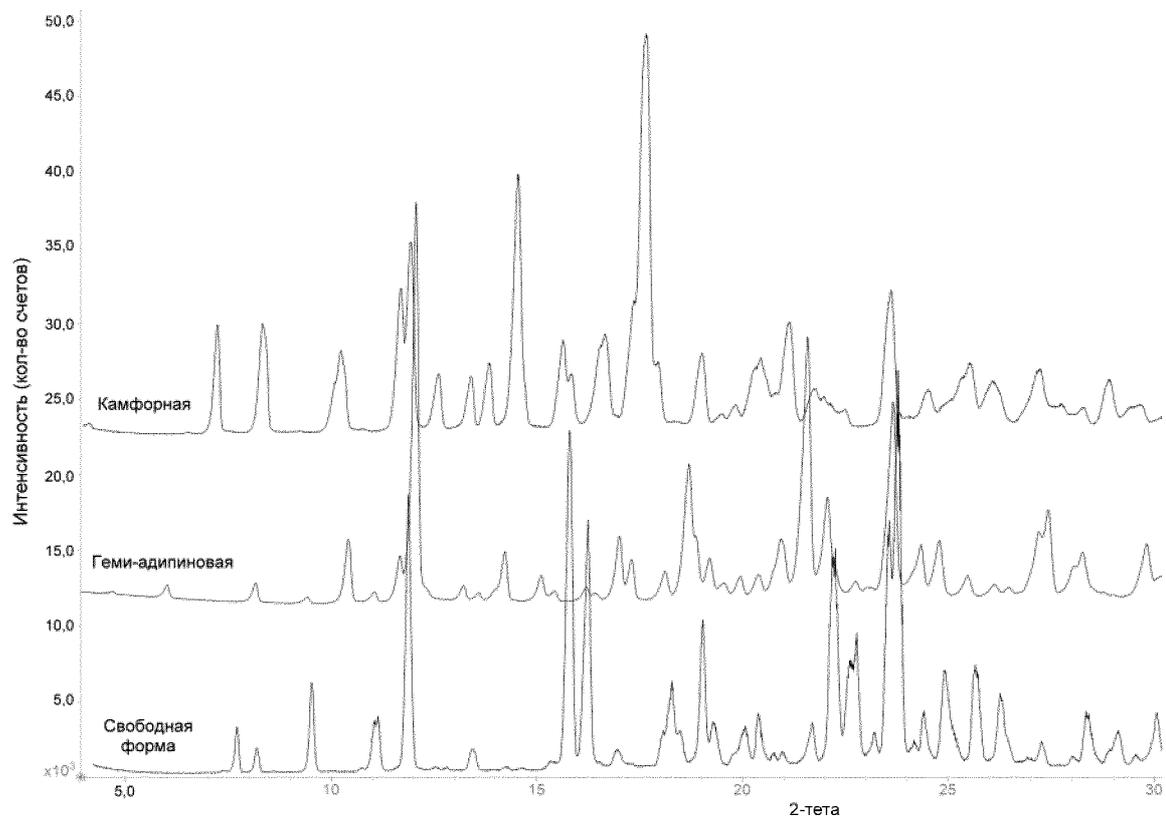
5 30. Сокристаллическая форма или фармацевтическая композиция для применения по п. 29, причем ассоциированный с ВТК рак выбран из группы, состоящей из: В-клеточной неоплазии, В-клеточной лимфомы, лимфомы маргинальной зоны, диффузной В-крупноклеточной лимфомы, хронического лимфоцитарного лейкоза, мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы, неходжкинской лимфомы, лимфомы Беркитта, мантийноклеточной лимфомы, фолликулярной лимфомы, волосатоклеточного  
10 лейкоза, В-клеточной неходжкинской лимфомы, В-клеточного пролимфоцитарного лейкоза, макроглобулинемии Вальденстрема и множественной миеломы.

31. Сокристаллическая форма или фармацевтическая композиция для применения по п. 30, причем ассоциированный с ВТК рак выбран из группы, состоящей из: мантийноклеточной лимфомы, хронического лимфоцитарного лейкоза,  
15 мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы, макроглобулинемии Вальденстрема, фолликулярной лимфомы и лимфомы маргинальной зоны.

32. Сокристаллическая форма по любому из пп. 1–13 или фармацевтическая композиция по любому из пп. 14–21 для применения в лечении рассеянного склероза.

20 33. Сокристаллическая форма по любому из пп. 1–13 или фармацевтическая композиция по любому из пп. 14–21 для применения в лечении артрита.

34. Сокристаллическая форма или фармацевтическая композиция для применения по п. 33, причем артрит представляет собой ревматоидный артрит.



Фиг. 1