

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **033900**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2019.12.06

(51) Int. Cl. *A61K 31/5395* (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)

(21) Номер заявки
201691484

(22) Дата подачи заявки
2015.02.20

(54) **СОЛЕВЫЕ И АМОРФНЫЕ ФОРМЫ 2-[(3R)-3-[4-АМИНО-3-(2-ФТОР-4-ФЕНОКСИФЕНИЛ)ПИРАЗОЛО[3,4-d]ПИРИМИДИН-1-ИЛ]ПИПЕРИДИН-1-КАРБОНИЛ]-4-МЕТИЛ-4-[4-(ОКСЕТАН-3-ИЛ)ПИПЕРАЗИН-1-ИЛ]ПЕНТ-2-ЕННИТРИЛА, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ИХ ОСНОВЕ И СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ПУЗЫРЧАТКИ ОБЫКНОВЕННОЙ И ПУЗЫРЧАТКИ ЛИСТОВИДНОЙ С ИХ ПРИМЕНЕНИЕМ**

(31) **61/943,262; 61/946,480; 62/096,468**

(56) **WO-A1-2012158764
WO-A1-2012021444
WO-A1-2014039899**

(32) **2014.02.21; 2014.02.28; 2014.12.23**

(33) **US**

(43) **2017.03.31**

(86) **PCT/US2015/016963**

(87) **WO 2015/127310 2015.08.27**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ПРИНСИПИА БИОФАРМА ИНК.
(US)**

(72) Изобретатель:
**Масджедизаде Мохаммад Реза, Гурли
Стивен (US)**

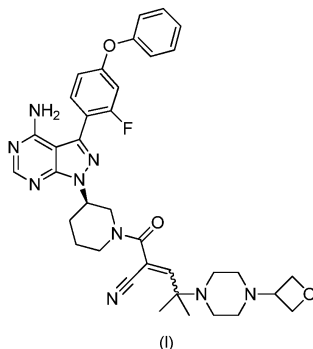
(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) В настоящем изобретении предложены соли и аморфные формы 2-[(3R)-3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (соединение (I)). Также в настоящем изобретении предложены фармацевтические композиции, содержащие такие соли и аморфные формы, и способы лечения заболевания, выбранного из пузырчатки обыкновенной и пузырчатки листовидной, с их применением.

B1**033900****033900****B1**

Область техники

В настоящем документе предложены соли и аморфные формы 2-[(3R)-3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (который также называется в настоящем описании соединением (I)), имеющего следующую структуру:



Линия  при атоме углерода алкена в соединении (I) означает, что соединение (I) или его фармацевтически приемлемая соль может представлять собой E-изомер, Z-изомер или смесь (E)- и (Z)-изомеров. Также в настоящем документе предложены фармацевтические композиции, содержащие такие соли и аморфные формы соединения (I) или их фармацевтически приемлемую соль. Соединение (I) и его фармацевтически приемлемые соли представляют собой эффективные ингибиторы тирозинкиназы Брутона (ВТК) и, соответственно, подходят для лечения заболевания, выбранного из пузырчатки обыкновенной и пузырчатки листовидной.

Уровень техники

Соединение (I) описано в примере 31 в заявке № PCT/US2013058614, поданной 6 сентября 2013 г. Описанный в указанной заявке способ получения обеспечивает получение соединения (I), для которого требуется очистка с помощью колоночной хроматографии, при этом при удалении растворителя образуется пена, которую можно измельчить с получением порошка.

Способ получения соединения, пригодного для применения в качестве терапевтического агента, должен подходить для производства и выделения в промышленных масштабах, и, кроме того, физические свойства соединения не должны оказывать негативного воздействия на эффективность и стоимость активного ингредиента в составе.

Краткое описание

Выделение соединения (I), описанное в заявке № PCT/US2013058614, не является оптимальным для получения и выделения в промышленном масштабе, и, следовательно, переработка конечного соединения и приготовление составов на его основе могут быть сопряжены с определенными сложностями. Кроме того, в случае выделения по способу, описанному в заявке № PCT/US2013058614, выделенное соединение (I) после сушки в вакууме при температуре окружающей среды содержит более высокий процент остаточного растворителя, чем допустимое значение, определенное в руководстве Международной конференции по гармонизации технических требований для регистрации лекарственных препаратов для человека ("ICH") (например, предельно допустимая концентрация растворителей 2 класса согласно нормам ICH колеблется от 50 до 3880 ppm и для растворителей 3 класса составляет <5000 ppm). Из-за термической нестабильности соединения (I) при проведении дополнительной сушки при повышенных температурах образуются примеси, связанные с соединением (I).

Кроме того, в недавнем доклиническом исследовании, проведенном авторами настоящего изобретения, в котором собаке, страдающей пузырчаткой листовидной (англ. pemphigus foliaceus (PF)), вводили (R,E)-2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4,4-диметилпент-2-еннитрил ингибитор ВТК - в качестве единственного агента, было неожиданно обнаружено, что ингибирование ВТК является эффективным и безопасным для лечения листовидной пузырчатки.

Также неожиданно было обнаружено, что проявление доклинического ответа при применении (R,E)-2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4,4-диметилпент-2-еннитрила было таким же быстрым и сравнимым с наблюдаемым при терапии системными кортикостероидами, при этом не наблюдались известные неблагоприятные последствия введения кортикостероидов у собак, такие как полиурия, полидипсия, полифагия или увеличение массы тела.

Соответственно, среди различных аспектов настоящего описания можно отметить некоторые фармацевтически приемлемые соли соединения (I) и аморфную форму фармацевтически приемлемой соли соединения (I). В настоящем описании также предложен способ лечения пузырчатки, такой как пузырчатка обыкновенная (англ. pemphigus vulgaris, PV) или пузырчатка листовидная (англ. pemphigus foli-

Вариант реализации (1а).

В одном варианте реализации в рамках варианта реализации настоящего описания (1a) указанная соль сульфоновой кислоты соединения (I) представляет собой соль моно- или диметансульфоновой кислоты, моно- или дибензенсульфоновой кислоты, моно- или дитолуолсульфоновой кислоты или этан-1,2-дисульфоновой кислоты соединения (I). В другом варианте реализации в рамках варианта реализации настоящего описания (1a) указанная соль сульфоновой кислоты соединения (I) представляет собой соль моно- или диметансульфоновой кислоты соединения (I). В другом варианте реализации в рамках варианта реализации настоящего описания (1a) указанная соль сульфоновой кислоты соединения (I) представляет собой соль диметансульфоновой кислоты соединения (I). В другом варианте реализации в рамках варианта реализации настоящего описания (1a) указанная соль сульфоновой кислоты соединения (I) представляет собой соль монометансульфоновой кислоты соединения (I).

В одном варианте реализации в рамках варианта реализации настоящего описания (1b) указанная соль карбоновой кислоты соединения (I) представляет собой соль фумаровой кислоты, щавелевой кислоты, винной кислоты, малеиновой кислоты, лимонной кислоты или малоновой кислоты соединения (I).

Вариант реализации (2а).

В одном варианте реализации настоящего описания (вариант реализации (2а)) согласно второму аспекту указанная аморфная форма представляет собой аморфную форму соли сульфоновой кислоты соединения (I).

В одном варианте реализации в рамках варианта реализации настоящего описания (2а) указанная аморфная форма представляет собой аморфную форму соли моно- или диметансульфоновой кислоты, моно- или дибензенсульфоновой кислоты, моно- или дитолуолсульфоновой кислоты или этан-1,2-дисульфоновой кислоты соединения (I). В другом варианте реализации в рамках варианта реализации настоящего описания (2а) указанная аморфная форма представляет собой аморфную форму соли моно- или диметансульфоновой кислоты соединения (I). В другом варианте реализации в рамках варианта реализации настоящего описания (2а) указанная соль сульфоновой кислоты представляет собой соль диметансульфоновой кислоты соединения (I). В другом варианте реализации в рамках варианта реализации настоящего описания (2а) указанная соль сульфоновой кислоты представляет собой соль монометансульфоновой кислоты соединения (I).

Вариант реализации (2b).

В другом варианте реализации настоящего описания (вариант реализации (2b)) согласно второму аспекту указанная аморфная форма представляет собой аморфную форму соли карбоновой кислоты соединения (I).

В одном варианте реализации в рамках варианта реализации настоящего описания (2b) указанная аморфная форма представляет собой аморфную форму соли фумаровой кислоты, щавелевой кислоты, винной кислоты, малеиновой кислоты, лимонной кислоты или малоновой кислоты соединения (I).

Вариант реализации (2с).

В другом варианте реализации настоящего описания (вариант реализации (2с)) согласно второму аспекту, в вариантах реализации настоящего описания (2а) и (2b) и вариантах реализации, содержащихся в них, указанная аморфная форма любой из вышеуказанных солей соединения (I) по существу свободна от любой кристаллической формы(форм).

- 2 -

форме.

Вариант реализации (3).

В другом варианте реализации настоящего описания (вариант реализации (3)) согласно первому аспекту, второму аспекту и вариантам реализации настоящего описания, содержащимся в них (т.е. (1a), (1b), (2a), (2b) и (2c) и вариантам реализации настоящего описания, содержащимся в них) указанная соль или указанная аморфная форма указанной соли соединения (I) представляет собой (E)-изомер или (Z)-изомер соединения (I).

В одном варианте реализации в рамках варианта реализации настоящего описания (3) по меньшей мере примерно 80% мас./мас. указанной соли соединения (I) или указанной аморфной формы указанной соли соединения (I) представляет собой E-изомер соединения (I) или по меньшей мере примерно 80% мас./мас. соли соединения (I) или аморфной формы соли соединения (I) представляет собой Z-изомер соединения (I). В другом варианте реализации в рамках варианта реализации настоящего описания (3) по меньшей мере примерно 85% мас./мас. указанной соли соединения (I) или указанной аморфной формы указанной соли соединения (I) представляет собой E-изомер соединения (I) или по меньшей мере примерно 85% мас./мас. соли соединения (I) или аморфной формы соли соединения (I) представляет собой Z-изомер соединения (I). В другом варианте реализации в рамках варианта реализации настоящего описания (3) по меньшей мере примерно 90% мас./мас. указанной соли соединения (I) или указанной аморфной формы указанной соли соединения (I) представляет собой E-изомер соединения (I) или по меньшей мере примерно 90% мас./мас. соли соединения (I) или аморфной формы соли соединения (I) представляет собой Z-изомер соединения (I). В другом варианте реализации в рамках варианта реализации настоящего описания (3) по меньшей мере примерно 95% мас./мас. указанной соли соединения (I) или указанной аморфной формы указанной соли соединения (I) представляет собой E-изомер соединения (I) или по меньшей мере примерно 95% мас./мас. соли соединения (I) или аморфной формы соли соединения (I) представляет собой Z-изомер соединения (I). В другом варианте реализации в рамках варианта реализации настоящего описания (3) по меньшей мере примерно 96% мас./мас. указанной соли соединения (I) или указанной аморфной формы указанной соли соединения (I) представляет собой E-изомер соединения (I) или по меньшей мере примерно 96% мас./мас. соли соединения (I) или аморфной формы соли соединения (I) представляет собой Z-изомер соединения (I). В другом варианте реализации в рамках варианта реализации настоящего описания (3) по меньшей мере примерно 97% мас./мас. указанной соли соединения (I) или указанной аморфной формы указанной соли соединения (I) представляет собой E-изомер соединения (I) или по меньшей мере примерно 97% мас./мас. соли соединения (I) или аморфной формы соли соединения (I) представляет собой Z-изомер соединения (I). В другом варианте реализации в рамках варианта реализации настоящего описания (3) по меньшей мере примерно 99% мас./мас. указанной соли соединения (I) или указанной аморфной формы указанной соли соединения (I) представляет собой E-изомер соединения (I) или по меньшей мере примерно 99% мас./мас. соли соединения (I) или аморфной формы соли соединения (I) представляет собой Z-изомер соединения (I). Соотношение E-изомера к Z-изомеру можно вычислить с помощью методов, хорошо известных в данной области техники. Одним из таких методов является метод внутренней нормализации ВЭЖХ.

В третьем аспекте в настоящем документе описана фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество любой указанной соли соединения (I) или аморфной формы любой указанной соли соединения (I), описанной в первом и втором аспектах, вариантах реализации настоящего описания, содержащихся в первом или втором аспекте (т.е. (1a), (1b), (2a), (2b), (2c), включая любые варианты реализации настоящего описания, описанные в них) или в варианте реализации настоящего описания (3) (включая любые варианты реализации настоящего описания, описанные в нем) и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Вариант реализации (4a).

В одном варианте реализации настоящего описания (вариант реализации (4a)) согласно третьему аспекту указанная фармацевтическая композиция является твердой. В одном варианте реализации в рамках варианта реализации настоящего описания указанный твердый состав представляет собой таблетку, капсулу или другую стандартную лекарственную форму, пригодную для перорального введения млекопитающему.

Вариант реализации (4b).

В другом варианте реализации настоящего описания (вариант реализации (4b)) согласно третьему аспекту указанная фармацевтическая композиция представляет собой эмульсию.

Вариант реализации (4c).

В другом варианте реализации настоящего описания (вариант реализации (4c)) согласно третьему аспекту указанная фармацевтическая композиция представляет собой раствор.

Вариант реализации (5a).

В одном варианте реализации настоящего описания (вариант реализации (5a)) согласно пятому аспекту указанная аморфная форма представляет собой аморфную форму соли сульфоновой кислоты соединения (I).

В одном варианте реализации в рамках варианта реализации настоящего описания (5a) указанная

В другом варианте реализации настоящего описания (вариант реализации (5b)) согласно пятому аспекту указанная аморфная форма представляет собой аморфную форму соли карбоновой кислоты соединения (I).

В одном варианте реализации в рамках варианта реализации настоящего описания (5b) указанная соль карбоновой кислоты соединения (I) представляет собой соль фумаровой кислоты, щавелевой кислоты, винной кислоты, малеиновой кислоты или малоновой кислоты соединения (I).

В другом варианте реализации настоящего описания (вариант реализации (5с)) согласно пятому аспекту, в вариантах реализации настоящего описания (5а) и (5б) и вариантах реализации, содержащихся в них, указанная аморфная форма любой из вышеуказанных солей соединения (I) по существу свободна от их любой кристаллической формы(форм).

В рамках варианта реализации настоящего описания (5с) по меньшей мере примерно 80% мас./мас. любой из указанных выше солей соединения (I) находятся в аморфной форме. В другом варианте реализации в рамках варианта реализации настоящего описания (5с) по меньшей мере примерно 85% мас./мас. любой из указанных выше солей соединения (I) находятся в аморфной форме. В другом варианте реализации в рамках варианта реализации настоящего описания (5с) по меньшей мере примерно 90% мас./мас. любой из указанных выше солей соединения (I) находятся в аморфной форме. В другом варианте реализации в рамках варианта реализации настоящего описания (5с) по меньшей мере примерно 95% мас./мас. любой из указанных выше солей соединения (I) находятся в аморфной форме. В другом варианте реализации в рамках варианта реализации настоящего описания (5с) по меньшей мере примерно 98% мас./мас. любой из указанных выше солей соединения (I) находятся в аморфной форме. В другом варианте реализации в рамках варианта реализации настоящего описания (5с) по меньшей мере примерно 99% мас./мас. любой из указанных выше солей соединения (I) находятся в аморфной форме.

В другом варианте реализации настоящего описания (вариант реализации (6)) согласно пятому аспекту и вариантам реализации настоящего описания, содержащимся в нем (т.е. (5a), (5b), (5c) и вариантам реализации настоящего описания, содержащимся в них) указанная аморфная форма соли соединения (I) представляет собой (E)-изомер или (Z)-изомер соединения (I).

[illegible]

указанной соли соединения (I) представляет собой Е-изомер соединения (I) или по меньшей мере примерно 97% мас./мас. указанной соли соединения (I) или указанной аморфной формы указанной соли соединения (I) представляет собой Z-изомер соединения (I). В другом варианте реализации в рамках варианта реализации настоящего описания (6) по меньшей мере примерно 99% мас./мас. указанной соли соединения (I) или указанной аморфной формы указанной соли соединения (I) представляет собой Е-изомер соединения (I) или по меньшей мере примерно 99% мас./мас. указанной соли соединения (I) или указанной аморфной формы указанной соли соединения (I) представляет собой Z-изомер соединения (I). Соотношение Е-изомера к Z-изомеру можно вычислить с помощью методов, хорошо известных в данной области техники. Одним из таких методов является метод внутренней нормализации ВЭЖХ.

В шестом аспекте предложен способ лечения аутоиммунного заболевания, выбранного из пузырчатки обыкновенной и пузырчатки листовидной, у млекопитающего (например, у человека), нуждающегося в таком лечении, причем указанный способ включает введение указанному млекопитающему фармацевтической композиции, содержащей соль сульфоновой кислоты или соль карбоновой кислоты соединения (I).

Вариант реализации (7a).

В одном варианте реализации настоящего описания (вариант реализации (7a)) согласно шестому аспекту указанная фармацевтическая композиция содержит соль сульфоновой кислоты соединения (I).

В одном варианте реализации в рамках варианта реализации настоящего описания (7a) указанная соль сульфоновой кислоты соединения (I) представляет собой соль моно- или диметансульфоновой кислоты, моно- или дибензенсульфоновой кислоты, моно- или дитолуолсульфоновой кислоты или этан-1,2-дисульфоновой кислоты соединения (I). В другом варианте реализации в рамках варианта реализации настоящего описания (7a) указанная соль сульфоновой кислоты соединения (I) представляет собой соль моно- или диметансульфоновой кислоты соединения (I). В другом варианте реализации в рамках варианта реализации настоящего описания (7a) указанная соль сульфоновой кислоты соединения (I) представляет собой соль диметансульфоновой кислоты соединения (I). В другом варианте реализации в рамках варианта реализации настоящего описания (7a) указанная соль сульфоновой кислоты соединения (I) представляет собой соль монометансульфоновой кислоты соединения (I).

Вариант реализации (7b).

В другом варианте реализации настоящего описания (вариант реализации (7b)) согласно шестому аспекту указанная фармацевтическая композиция содержит соль карбоновой кислоты соединения (I).

В одном варианте реализации в рамках варианта реализации настоящего описания (7b) указанная соль карбоновой кислоты представляет собой соль фумаровой кислоты, щавелевой кислоты, винной кислоты, малеиновой кислоты, лимонной кислоты или малоновой кислоты соединения (I).

В седьмом аспекте предложен способ лечения аутоиммунного заболевания, выбранного из пузырчатки обыкновенной и пузырчатки листовидной, у млекопитающего (например, у человека), нуждающегося в таком лечении, причем указанный способ включает введение указанному млекопитающему фармацевтической композиции, содержащей аморфную форму фармацевтически приемлемой соли соединения (I).

Вариант реализации (8a).

В одном варианте реализации настоящего описания (вариант реализации (8a)) согласно седьмому аспекту указанная аморфная форма представляет собой аморфную форму соли сульфоновой кислоты соединения (I).

В одном варианте реализации в рамках варианта реализации настоящего описания (8a) указанная аморфная форма представляет собой аморфную форму соли моно- или диметансульфоновой кислоты, моно- или дибензенсульфоновой кислоты, моно- или дитолуолсульфоновой кислоты или этан-1,2-дисульфоновой кислоты соединения (I). В другом варианте реализации в рамках варианта реализации настоящего описания (8a) указанная аморфная форма представляет собой аморфную форму соли моно- или диметансульфоновой кислоты соединения (I).

Вариант реализации (8b).

В другом варианте реализации настоящего описания (вариант реализации (8b)) согласно седьмому аспекту указанная аморфная форма представляет собой аморфную форму соли карбоновой кислоты соединения (I). В одном варианте реализации в рамках варианта реализации настоящего описания (8b) указанная аморфная форма представляет собой аморфную форму соли фумаровой кислоты, щавелевой кислоты, винной кислоты, малеиновой кислоты или малоновой кислоты соединения (I).

Вариант реализации (8c).

В другом варианте реализации настоящего описания (вариант реализации (8c)) согласно седьмому аспекту, в вариантах реализации настоящего описания (8a) и (8b) и вариантах реализации, содержащихся в них, указанная аморфная форма любой из вышеуказанных солей соединения (I) по существу свободна от их любой кристаллической формы(форм).

В одном варианте реализации в рамках варианта реализации настоящего описания (8c) по меньшей мере примерно 80% мас./мас. любой из указанных выше солей соединения (I) находятся в аморфной форме. В другом варианте реализации в рамках варианта реализации настоящего описания (8c) по мень-

шей мере примерно 85% мас./мас. любой из указанных выше солей соединения (I) находятся в аморфной форме. В другом варианте реализации в рамках варианта реализации настоящего описания (8с) по меньшей мере примерно 90% мас./мас. любой из указанных выше солей соединения (I) находятся в аморфной форме. В другом варианте реализации в рамках варианта реализации настоящего описания (8с) по меньшей мере примерно 95% мас./мас. любой из указанных выше солей соединения (I) находятся в аморфной форме. В другом варианте реализации в рамках варианта реализации настоящего описания (8с) по меньшей мере примерно 98% мас./мас. любой из указанных выше солей соединения (I) находятся в аморфной форме. В другом варианте реализации в рамках варианта реализации настоящего описания (8с) по меньшей мере примерно 99% мас./мас. любой из указанных выше солей соединения (I) находятся в аморфной форме.

Вариант реализации (8d).

В другом варианте реализации настоящего описания (вариант реализации (8d)) согласно пятому аспекту, седьмому аспекту и вариантам реализации настоящего описания, содержащимся в них (т.е. (7a), (7b), (8a), (8b) и (8с) и вариантам реализации настоящего описания, содержащимся в них) указанная соль соединения (I) или указанная аморфная форма указанной соли соединения (I) представляет собой (Е)-изомер или (Z)-изомер соединения (I).

В одном варианте реализации в рамках варианта реализации настоящего описания (8d) по меньшей мере примерно 80% мас./мас. указанной соли соединения (I) или указанной аморфной формы указанной соли соединения (I) представляет собой Е-изомер соединения (I) или по меньшей мере примерно 80% мас./мас. соли соединения (I) или аморфной формы соли соединения (I) представляет собой Z-изомер соединения (I). В другом варианте реализации в рамках варианта реализации настоящего описания (8d) по меньшей мере примерно 85% мас./мас. указанной соли соединения (I) или указанной аморфной формы указанной соли соединения (I) представляет собой Е-изомер соединения (I) или по меньшей мере примерно 85% мас./мас. соли соединения (I) или аморфной формы соли соединения (I) представляет собой Z-изомер соединения (I). В другом варианте реализации в рамках варианта реализации настоящего описания (8d) по меньшей мере примерно 90% мас./мас. указанной соли соединения (I) или указанной аморфной формы указанной соли соединения (I) представляет собой Е-изомер соединения (I) или по меньшей мере примерно 90% мас./мас. соли соединения (I) или аморфной формы соли соединения (I) представляет собой Z-изомер соединения (I). В другом варианте реализации в рамках варианта реализации настоящего описания (8d) по меньшей мере примерно 95% мас./мас. указанной соли соединения (I) или указанной аморфной формы указанной соли соединения (I) представляет собой Е-изомер соединения (I) или по меньшей мере примерно 95% мас./мас. соли соединения (I) или аморфной формы соли соединения (I) представляет собой Z-изомер соединения (I). В другом варианте реализации в рамках варианта реализации настоящего описания (8d) по меньшей мере примерно 96% мас./мас. указанной соли соединения (I) или указанной аморфной формы указанной соли соединения (I) представляет собой Е-изомер соединения (I) или по меньшей мере примерно 96% мас./мас. соли соединения (I) или аморфной формы соли соединения (I) представляет собой Z-изомер соединения (I). В другом варианте реализации в рамках варианта реализации настоящего описания (8d) по меньшей мере примерно 97% мас./мас. указанной соли соединения (I) или указанной аморфной формы указанной соли соединения (I) представляет собой Е-изомер соединения (I) или по меньшей мере примерно 97% мас./мас. соли соединения (I) или аморфной формы соли соединения (I) представляет собой Z-изомер соединения (I). В другом варианте реализации в рамках варианта реализации настоящего описания (8d) по меньшей мере примерно 99% мас./мас. указанной соли соединения (I) или указанной аморфной формы указанной соли соединения (I) представляет собой Е-изомер соединения (I) или по меньшей мере примерно 99% мас./мас. соли соединения (I) или аморфной формы соли соединения (I) представляет собой Z-изомер соединения (I). Соотношение Е-изомера к Z-изомеру можно вычислить с помощью методов, хорошо известных в данной области техники. Одним из таких методов является метод внутренней нормализации ВЭЖХ.

В одном варианте реализации настоящего описания согласно указанным шестому и седьмому аспектам и вариантам реализации настоящего описания, содержащимся в них (т.е. 7a, 7b, 8a, 8b, 8с и 8d и в вариантах реализации настоящего описания, содержащихся в них), указанное млекопитающее, нуждающееся в лечении, или для которого установлено, что оно нуждается в лечении, страдает аутоиммунным заболеванием, выбранным из пузырчатки обыкновенной и пузырчатки листовидной.

Настоящее описание также относится к указанным солям сульфоновых и карбоновых кислот соединения (I), описанным в первом аспекте, аморфной форме фармацевтически приемлемой соли соединения (I), описанной во втором аспекте, и к любому из вариантов реализации настоящего описания, приведенных выше, для применения в качестве лекарственного средства. В одном из вариантов реализации настоящего описания указанное применение представляет собой применение для лечения описанного выше заболевания.

Настоящее описание также относится к указанному применению указанных солей сульфоновой и карбоновой кислоты соединения (I), описанных в первом аспекте, или аморфной форме фармацевтически приемлемых солей соединения (I) (в том числе солей сульфоновых и карбоновых кислот соединения (I)), описанной во втором аспекте или в любом из вариантов реализации настоящего описания, приведенных

выше, для получения лекарственного средства для лечения описанных выше заболеваний.

В восьмом аспекте предложена аморфная форма монометансульфоновой или диметансульфоновой соли смеси примерно 9:1 (Е)-изомера соединения (I), которая характеризуется рентгенограммой, полученной методом порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), по существу такой, как показано на фиг. 4А и 4 соответственно.

В девятом аспекте предложен способ лечения пузырчатки обыкновенной или пузырчатки листовидной у млекопитающего, включающий введение указанному млекопитающему фармацевтической композиции, содержащей (Е)-изомер, (Z)-изомер или смесь (Е)- и (Z)-изомеров 2-[(3R)-3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила; или фармацевтически приемлемую соль любого из указанных выше соединений.

Вариант реализации (9).

В первом варианте реализации (вариант реализации 9) способа согласно девятому аспекту и в вариантах реализации, содержащихся в нем фармацевтическая композиция содержит по существу чистый (Е)-изомер или (Z)-изомер 2-[(3R)-3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила или его фармацевтически приемлемую соль, и указанное млекопитающее представляет собой человека.

В варианте реализации (9) согласно девятому аспекту в первом варианте реализации по меньшей мере примерно 85% мас./мас. 2-[(3R)-3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила или по меньшей мере примерно 85% мас./мас. его фармацевтически приемлемой соли представляет собой (Е)-изомер.

В варианте реализации (9) во втором варианте реализации по меньшей мере примерно 90% мас./мас. 2-[(3R)-3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила или по меньшей мере примерно 90% мас./мас. его фармацевтически приемлемой соли представляет собой (Е)-изомер.

В варианте реализации (9) в третьем варианте реализации по меньшей мере примерно 95% мас./мас. 2-[(3R)-3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила или по меньшей мере примерно 95% мас./мас. его фармацевтически приемлемой соли представляет собой (Е)-изомер.

В варианте реализации (9) и в вариантах реализации, содержащихся в нем, в одном варианте реализации указанное заболевание представляет собой пузырчатку обыкновенную, и указанную фармацевтическую композицию содержащую (Е)- или (Z)-изомеры или смесь (Е)- и (Z)-изомеров, содержащую 85, или 90, или 95% мас./мас. Е-изомера или смесь (Е)- и (Z)-изомеров, содержащую 85, или 90, или 95% мас./мас. Z-изомера 2-[(3R)-3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила или его фармацевтически приемлемой соли, вводят в комбинации с иммунодепрессантом, выбранным из интерферона-альфа, интерферона-гамма, циклофосфамида, такролимуса, микрофенолат мофетила, метотрексата, дапсона, сульфасалазина, азатиоприна, анти-CD20 агента (такого как ритуксимаб, офатумумаб, обинтузумаб или велтузумаб или их биоаналоги), анти-TNF-альфа агента (такого как этанерцепт, инфликсимаб, голилумаб, адалимумаб или цертолизумаб пегол или их биоаналоги), анти-IL6 агента к лиганду или его рецепторам (такого как тоцилизумаб, сарилумаб, олокизумаб, элсалилумаб или силтуксимаб), анти-IL17 агента к лиганду или его рецепторам (такого как сецикинумаб, устекинумаб, бродалумаб или иксекизумаб), анти-IL1 агента к лиганду или его рецепторам (такого как рилонацепт, канакинумаб или анакинра), анти-IL2 агента к лиганду или его рецепторам (такого как базиликсимаб или даклизумаб), анти-CD2 агента, такого как алефацепт, анти-CD3 агента, такого как муромонаб-cd3, анти-CD80/86 агента, такого как абатацепт или белатацепт, агента, модулирующего рецепторы сфингозина-1-фосфата, такого как финголимод, анти-C5 агента, такого как экулизумаб, анти-интегрин-альфа4 агента, такого как натализумаб, анти-mTOR агента, такого как сиролимус или эверолимус, антикальциневринового агента, такого как такролимус, или анти-BAFF/BLyS агента (такого как белилумаб, VAY736 или блисибимод), лефлуномида и терифлуномида. Предпочтительно указанную фармацевтическую композицию, содержащую (Е)-изомер, (Z)-изомер или смесь (Е)- и (Z)-изомеров, содержащую 85, или 90, или 95% мас./мас. Е-изомера, или смесь (Е)- и (Z)-изомеров, содержащую 85, или 90, или 95% мас./мас. Z-изомера 2-[(3R)-3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила или их фармацевтически приемлемую соль, вводят с ритуксимабом, офатумумабом, обинтузумабом или велтузумабом или с их биоаналогом.

Вариант реализации (10).

В десятом варианте реализации настоящего описания (вариант реализации 10) указанные (Е)-изомер, (Z)-изомер или смесь (Е)- и (Z)-изомеров 2-[(3R)-3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила или фармацевтически приемлемую соль любых указанных выше соединений вводят при острой пузырчатке обыкновенной (PV) или острой пузырчатке листовидной (PF) вместо или в ком-

бинации с кортикостероидами и необязательно в комбинации с иммунодепрессантом, выбранным из интерферона-альфа, интерферона-гамма, циклофосфамида, такролимуса, микофенолят мофетила, метотрексата, дапсона, сульфасалазина, азатиоприна, анти-CD20 агента (такого как ритуксимаб, офатумумаб, обинутумаб или велтузумаб или их биоаналоги), анти-TNF-альфа агента (такого как энтанерцепт, инфликсимаб, голилумаб, адалимумаб или цертолизумаб пегол или их биоаналоги), анти-IL6 агента к лиганду или его рецепторам (такого как тоцилизумаб, сарилумаб, олокизумаб, элсалилумаб или силтуксимаб), анти-IL17 агента к лиганду или его рецепторам (такого как сецкинумаб, устекинумаб, бродалумаб или иксекизумаб), анти-IL1 агента к лиганду или его рецепторам (такого как рилонцепт, цанакинумаб или анакинра), анти-IL2 агента к лиганду или его рецепторам (такого как базиликсимаб или даклизумаб), анти-CD2 агента, такого как алефацепт, анти-CD3 агента, такого как муromонаб-cd3, анти-CD80/86 агента, такого как абатацепт или белатацепт, агента, модулирующего рецепторы сфингазина-1-фосфата, такого как финголимод, анти-C5 агента, такой как экулизумаб, анти-интегрин-альфа-4 агента, такого как натализумаб, анти-mTOR агента, такого как сиролимус или эверолимус, антикальциневринового агента, такого как такролимус, или анти-BAFF/BLyS агента (например, белимунаб, VAY736 или блисибимод), лефлуномида и терифлуномида. Предпочтительно иммунодепрессант представляет собой ритуксимаб, офатумумаб, обинутумаб или велтузумаб или их биоаналоги.

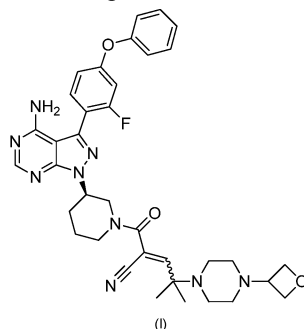
Вариант реализации (11).

В одиннадцатом варианте реализации настоящего описания (вариант реализации 11) указанные (Е)-изомер, (Z)-изомер или смесь (Е)- и (Z)-изомеров 2-[(3R)-3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила или его фармацевтически приемлемую соль любых указанных выше соединений вводят при острой пузырьчатке обыкновенной или острой пузырьчатке листовидной вместо кортикостероидов и необязательно вводят в комбинации с иммунодепрессантом, выбранным из интерферона-альфа, интерферона-гамма, циклофосфамида, такролимуса, микофенолят мофетила, метотрексата, дапсона, сульфасалазина, азатиоприна, анти-CD20 агента (такого как ритуксимаб, офатумумаб, обинутумаб или велтузумаб или их биоаналоги), анти-TNF-альфа агента (такого как энтанерцепт, инфликсимаб, голилумаб, адалимумаб или цертолизумаб пегол или их биоаналоги), анти-IL6 агента к лиганду или его рецепторам (такого как тоцилизумаб, сарилумаб, олокизумаб, элсалилумаб или силтуксимаб), анти-IL17 агента к лиганду или его рецепторам (такого как сецкинумаб, устекинумаб, бродалумаб или иксекизумаб), анти-IL1 агента к лиганду или его рецепторам (такого как рилонцепт, цанакинумаб или анакинра), анти-IL2 агента к лиганду или его рецепторам (такого как базиликсимаб или даклизумаб), анти-CD2 агента, такого как алефацепт, анти-CD3 агента, такого как муromонаб-cd3, анти-CD80/86 агента, такого как абатацепт или белтацепт, агента, модулирующего рецепторы сфингазина-1-фосфата, такого как финголимод, анти-C5 агента, такого как экулизумаб, анти-интегрин-альфа4 агента, такого как натализумаб, анти-mTOR агента, такого как сиролимус или эверолимус, антикальциневринового агента, такого как такролимус, или анти-BAFF/BLyS агента (например, белимунаб, VAY736 или блисибимод), лефлуномида и терифлуномида. Предпочтительно иммунодепрессант представляет собой ритуксимаб, офатумумаб, обинутумаб или велтузумаб или их биоаналоги.

Характерные преимущества вышеуказанных способов включают избавление пациента от активности заболевания без иммуносупрессии в течение длительных периодов, которая могла бы привести к серьезным побочным эффектам. Кроме того, чем дольше длятся обострения и острые фазы, тем более вероятно, что заболевание будет прогрессировать и вызовет серьезные осложнения. Таким образом, быстрая ремиссия острых фаз и обострений будет иметь положительное влияние на течение заболевания даже без дальнейшего введения или поддержания активных агентов.

Настоящее описание также включает варианты реализации 20-53, приведенные ниже.

20. Соль сульфоновой кислоты или соль карбоновой кислоты соединения (I)



21. Соль сульфоновой кислоты или соль карбоновой кислоты соединения (I) согласно варианту реализации настоящего описания 20, при этом указанная соль представляет собой соль сульфоновой кислоты.

22. Соль сульфоновой кислоты соединения (I) согласно варианту реализации настоящего описания 21, при этом указанная соль сульфоновой кислоты представляет собой соль моно- или диметансульфоно-

40. Соль сульфоновой кислоты или соль карбоновой кислоты соединения (I) согласно варианту реализации настоящего описания 35, при этом по меньшей мере примерно 80% мас./мас. указанной соли соединения (I) представляет собой Z-изомер.

41. Соль сульфоновой кислоты или соль карбоновой кислоты соединения (I) согласно варианту реализации настоящего описания 35, при этом по меньшей мере примерно 90% мас./мас. указанной соли соединения (I) представляет собой Z-изомер.

42. Соль сульфоновой кислоты или соль карбоновой кислоты соединения (I) согласно варианту реализации настоящего описания 35, при этом по меньшей мере примерно 95% мас./мас. указанной соли соединения (I) представляет собой Z-изомер.

43. Аморфная форма фармацевтически приемлемой соли соединения (I) согласно варианту реализации настоящего описания 36, при этом по меньшей мере примерно 80% мас./мас. указанной фармацевтически приемлемой соли соединения (I) представляет собой E-изомер.

44. Аморфная форма фармацевтически приемлемой соли соединения (I) согласно варианту реализации настоящего описания 36, при этом по меньшей мере примерно 90% мас./мас. указанной фармацевтически приемлемой соли соединения (I) представляет собой E-изомер.

45. Аморфная форма фармацевтически приемлемой соли соединения (I) согласно варианту реализации настоящего описания 36, при этом по меньшей мере примерно 95% мас./мас. указанной фармацевтически приемлемой соли соединения (I) представляет собой E-изомер.

46. Аморфная форма фармацевтически приемлемой соли соединения (I) согласно варианту реализации настоящего описания 36, при этом по меньшей мере примерно 80% мас./мас. указанной фармацевтически приемлемой соли соединения (I) представляет собой Z-изомер.

47. Аморфная форма фармацевтически приемлемой соли соединения (I) согласно варианту реализации настоящего описания 36, при этом по меньшей мере примерно 90% мас./мас. указанной фармацевтически приемлемой соли соединения (I) представляет собой Z-изомер.

48. Аморфная форма фармацевтически приемлемой соли соединения (I) согласно варианту реализации настоящего описания 36, при этом по меньшей мере примерно 95% мас./мас. указанной фармацевтически приемлемой соли соединения (I) представляет собой Z-изомер.

49. Аморфная форма моно- или димезилатной соли соединения (I) или (E)-изомер или (Z)-изомер указанных соединений, характеризующаяся порошковой рентгенограммой XRPD по существу такой, как показано на фиг. 4А и 4 соответственно.

50. Фармацевтическая композиция, содержащая соль сульфоновой кислоты или карбоновой кислоты соединения (I) согласно любому из вариантов реализации настоящего описания 20-24, 35 и 37-42 или аморфную форму фармацевтически приемлемой соли соединения (I) согласно любому из вариантов реализации настоящего описания 25-34, 36 и 43-48.

51. Способ лечения аутоиммунного заболевания, выбранного из пузырчатки обыкновенной и пузырчатки листовидной, у млекопитающего, нуждающегося в таком лечении, включающий введение указанному млекопитающему фармацевтической композиции согласно варианту реализации настоящего описания 50.

52. Способ согласно варианту реализации настоящего описания 51, при этом указанное млекопитающее представляет собой человека, нуждающегося в таком лечении.

53. Способ согласно варианту реализации настоящего описания 51 или 52, при этом указанное аутоиммунное заболевание представляет собой пузырчатку обыкновенную.

Краткое описание графических материалов

На фиг. 1А ниже представлен характерный пик ВЭЖХ соединения (I), полученного в соответствии с примером 1, представляющий разделение E и Z-изомеров соединения (I), полученных в соответствии с примером 1.

На фиг. 1В ниже представлена характерная рентгенограмма (XRPD) аморфной формы соединения (I), полученной в соответствии с примером 1, где соотношение E/Z составляет примерно 9/1.

На фиг. 2А ниже представлена характерная рентгенограмма (XRPD) соли геме- H_2SO_4 соединения (I), полученной в соответствии с примером 2, где соотношение E/Z составляет примерно 9/1.

На фиг. 2В ниже представлена характерная рентгенограмма (XRPD) соли H_2SO_4 из этилацетата соединения (I), полученной в соответствии с примером 2, где соотношение E/Z составляет примерно 9/1.

На фиг. 3 ниже представлена характерная рентгенограмма (XRPD) аморфной формы соли моно- HCl соединения (I), полученной в соответствии с примером 3, где соотношение E/Z составляет примерно 9/1.

На фиг. 3А представлен характерный ^1H -ЯМР спектр соли моно- HCl , полученной в DMSO-d_6 в соответствии с примером 3, где соотношение E/Z, составляет примерно 9/1.

На фиг. 4 ниже представлена характерная рентгенограмма (XRPD) соли диметансульфоновой кислоты соединения (I), полученного в МТВЕ в соответствии с примером 4, с соотношением E/Z, составляющим примерно 9/1.

На фиг. 4А ниже представлена характерная рентгенограмма (XRPD) соли монометансульфоновой кислоты соединения (I), полученного в МТВЕ в соответствии с примером 4, где соотношением E/Z составляет примерно 9/1.

На фиг. 4В ниже представлен характерный ^1H -ЯМР спектр димезилатной соли соединения (I), полученной в циклогексане в CDCl_3 в соответствии с примером 4, где соотношение E/Z составляет примерно 9/1.

На фиг. 4С ниже представлен характерный ^1H -NMR спектр соли метансульфоновой кислоты соединения (I), полученной в циклогексане в CDCl_3 в соответствии с примером 4, где соотношение E/Z составляет примерно 9/1.

На фиг. 5 ниже представлена характерная рентгенограмма (XRPD) соли щавелевой кислоты соединения (I), полученной в изопропилацетате в соответствии с примером 5, где соотношение E/Z составляет примерно 9/1.

На фиг. 5А ниже представлен характерный ^1H -ЯМР спектр возможной (1:1) соли щавелевой кислоты соединения (I), полученной в соответствии с примером 5, где соотношение E/Z составляет примерно 9/1.

На фиг. 6 ниже представлена характерная рентгенограмма (XRPD) соли лимонной кислоты соединения (I), полученной в соответствии с примером 6, где соотношение E/Z составляет примерно 9/1.

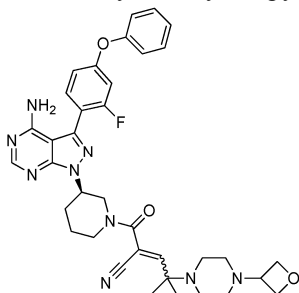
На фиг. 7 и 8 ниже показаны результаты исследования листовидной пузырчатки у собак, проведенного в соответствии с примером 7.

Определения

Если не указано иное, следующие термины, используемые в настоящем описании и формуле изобретения, определены для целей данного патента и имеют следующее значение. Все неопределенные технические и научные термины, используемые в настоящем описании, имеют значение, которое обычно понятно среднему специалисту в области техники, к которой принадлежит настоящее описание.

Термин "аморфная форма" означает твердое вещество, которое не обладает различной кристаллической решеткой, и в котором молекулярное расположение молекул не характеризуется длинным порядком, присущим кристаллам. В частности, аморфным называют материал, который не демонстрирует резких пиков при брэгговской дифракции.

При использовании в настоящем описании термин "соединение (I)" означает, если не указано иное, (E)-изомер, (Z)-изомер или смесь (E)- и (Z)-изомеров 2-[(3R)-3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила, имеющего указанную структуру:



При использовании в настоящем описании термин "млекопитающее" означает домашних животных (например, собак, кошек и лошадей) и людей. В одном варианте реализации настоящего описания млекопитающее представляет собой человека.

При использовании в настоящем описании термин "фармацевтически приемлемая соль" означает кислотно-аддитивную соль, которая является фармацевтически приемлемой и которая обладает требуемой фармакологической активностью соединения, из которого получена соль (далее его иногда называют "исходное соединение"). Такие соли включают соли, образованные с неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, фосфорная кислота и подобными; или образованными с органическими кислотами, такими как муравьиная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, гексановая кислота, молочная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 1,2-этандисульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, 4-толуолсульфоновая кислота и подобными.

Термин "фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество" означает носитель или вспомогательное вещество, которые применяют при получении фармацевтической композиции, которые в целом безопасны и ни биологически, ни иным образом не являются нежелательными, и данный термин включает носитель или вспомогательное вещество, которые являются приемлемыми для фармацевтического применения у млекопитающих.

Термины "лечить" или "лечение" заболевание означают:

(1) предотвращение заболевания, т.е. в результате клинические симптомы заболевания не развиваются у млекопитающего, которое может подвергаться или быть предрасположенным к заболеванию, но еще не испытывает или не проявляет симптомов заболевания;

(2) подавление заболевания, т.е. остановку или ослабление развития заболевания или его клиниче-

ских симптомов; или

(3) ослабление заболевания, т.е. регрессию заболевания или его клинических симптомов.

Термин "терапевтически эффективное количество" означает количество соединения согласно настоящему описанию, которое при введении в организм млекопитающего, нуждающегося в лечении, или для которого установлено, что оно нуждается в лечении, является достаточным для осуществления такого лечения заболевания. Термин "терапевтически эффективное количество" будет варьироваться в зависимости от соединения, заболевания и его тяжести, а также от возраста, веса и т.д. млекопитающего, которое нуждается в лечении.

"Антирастворитель" представляет собой растворитель, в котором соединение согласно настоящему описанию является менее растворимым.

Для всех аналитических данных, обсуждаемых в настоящем описании, следует отметить, что конкретные значения зависят от многих факторов, например, конкретного инструмента, подготовки образца и конкретного специалиста. Данные, полученные с помощью конкретной методики анализа из различных экспериментов, "по существу одинаковы" тогда, когда характеристические данные, полученные с применением одинаковых методов проведения анализа (но которые могут быть получены при различных условиях или с применением различных инструментов), варьируются в пределах ± 10 , ± 5 или $\pm 1\%$. Специалисту с обычной квалификацией в данной области техники будут понятны данные характеристические данные для каждой конкретной аналитической методики, когда данному специалисту предоставят данные, полученные с помощью указанного анализа. Например, рентгенограммам (XRPD) присущи резкие пики для кристаллического твердого вещества и аморфное гало для аморфного твердого вещества.

При использовании в настоящем описании термин "по существу свободный" относится к соединению (или его соли), такому как соединение (I), где по меньшей мере примерно 70% по массе соединения (или его соли) присутствует в форме твердого вещества. Например, фраза "аморфная форма соли соединения (I) по существу свободна от его любой кристаллической формы (форм)" относится к твердой форме соли соединения (I), в которой более чем примерно 70% по массе соли соединения (I) находится в аморфной форме, а остаток присутствует в кристаллической форме. В одном варианте реализации настоящего описания такие композиции содержат по меньшей мере примерно 80% по массе соли соединения (I), находящегося в аморфной форме. В другом варианте реализации настоящего описания меньшей мере примерно 85% по массе соли соединения (I) находится в аморфной форме. В другом варианте реализации настоящего описания меньшей мере примерно 90% по массе соли соединения (I) находится в аморфной форме. В другом варианте реализации настоящего описания меньшей мере примерно 95% по массе соли соединения (I) находится в аморфной форме. В другом варианте реализации настоящего описания меньшей мере примерно 97% по массе или примерно 98% по массе соли соединения (I) находится в аморфной форме. В другом варианте реализации настоящего описания меньшей мере примерно 99% по массе соли соединения (I) находится в аморфной форме. При использовании в настоящем описании термин "примерно" означает отклонение в $\pm 5\%$ от указанной величины. Например, композиция, содержащая примерно 70% по массе компонента, может содержать от 66,5 до 73,5% по массе указанного компонента.

Относительные количества кристаллической и/или аморфной форм в смеси твердого вещества можно определить с помощью методов, хорошо известных в данной области техники. Например, рентгеновская дифракция предоставляет удобные и практические средства для количественного определения относительных количеств кристаллических и/или аморфных форм в твердых смесях. Рентгеновскую дифракцию можно использовать для количественных измерений, поскольку интенсивности дифракционных пиков конкретного соединения в смеси пропорциональны доле соответствующего порошка в смеси. Несмотря на то, что все соли соединения (I) являются аморфными, если любая кристаллическая форма соединения (I) (или его соли) присутствует в смеси, можно определить количество в процентах кристаллического соединения (I) (или его соли) в неизвестной композиции. Предпочтительно измерения проводят на твердом порошке соединения (I) (или его соли). Порошковые дифракционные рентгенограммы неизвестной композиции можно сравнить с известными количественными стандартами, содержащими чистые кристаллические формы, если таковые имеются, соединения (I) (или его соли), для определения процентного соотношения конкретной кристаллической формы. Если аморфная форма является основной частью композиции, то количество можно дополнительно сравнить с общей массой твердого вещества, подлежащего анализу. Это делают путем сравнения относительных интенсивностей пиков в рентгенограмме неизвестной твердой порошковой композиции с калибровочной кривой, полученной на основе дифракционных рентгенограмм известных чистых образцов. Кривую можно откалибровать на основании порошковой дифракционной рентгенограммы для самого интенсивного пика чистого образца кристаллических форм соединения (I) (или его соли). Калибровочную кривую можно получить методом, известным специалистам в данной области техники. Например, можно приготовить пять или более искусственных смесей кристаллических форм соединения (I) (или его соли), в различных количествах. В качестве неограничивающего примера такие смеси могут содержать, 2, 5, 7, 8 и 10% соединения (I) (или его соли) для каждой кристаллической формы. Затем получают дифракционные рентгенограммы для каждой искусственной смеси с применением стандартных методов дифракционной рентгенографии. Незначительные изменения в положениях пиков, если таковые имеются, можно учесть путем корректиров-

ки положения измеряемого пика. Интенсивности выбранного характерного пика(пиков) для каждой из искусственных смесей затем отображают в виде зависимости от известных массовых процентов кристаллической формы. Полученный в результате график представляет собой калибровочную кривую, которая позволяет определить количество кристаллических форм соединения (I) (или его соли) в неизвестном образце. Для неизвестной смеси кристаллических и аморфных форм соединения (I) (или его соли) можно использовать интенсивности выбранного характеризующего пика(пиков) в смеси относительно интенсивности этого пика в калибровочной смеси для определения процента данной кристаллической формы в композиции, при этом остаток определяют как аморфный материал. Общую степень кристалличности можно определить следующим образом:

$$\% \text{ Кристалличности} = (C/A + C - B) \times 100,$$

где С представляет собой область под кристаллическими пиками,

А представляет собой площадь под аморфным гало и

В представляет собой фоновый шум, обусловленный воздушным рассеиванием, флуоресценцией и т.д.

При использовании в настоящем описании термин "по существу чистый" по отношению к геометрической или полиморфной изомерной форме относится к соединению (или его соли или аморфной форме его соли), такому как соединение (I), при этом более 70% по массе соединения (или его соли или аморфной формы его соли) присутствует в виде определенной изомерной формы. Например, фраза "указанная соль или аморфная форма указанной соли соединения (I) представляет собой по существу чистый (E)-изомер соединения (I)" относится к указанной соли или аморфной форме указанной соли соединения (I), содержащей по меньшей мере примерно 70% по массе указанной соли или аморфной формы указанной соли соединения (I), находящихся в изомерной форме (E), а фраза "указанная соль или аморфная форма указанной соли соединения (I) представляет собой по существу чистый (Z)-изомер соединения (I)" относится к указанной соли или аморфной форме указанной соли соединения (I), содержащей по меньшей мере примерно 70% по массе указанной соли или аморфной формы указанной соли соединения (I), находящихся в изомерной форме (Z). В одном варианте реализации настоящего описания по меньшей мере примерно 80% по массе указанной соли или аморфной формы указанной соли соединения (I) находится в изомерной форме (E) или по меньшей мере примерно 80% по массе указанной соли или аморфной формы указанной соли соединения (I) присутствует в изомерной форме (Z). В другом варианте реализации настоящего описания по меньшей мере примерно 85% по массе указанной соли или аморфной формы указанной соли соединения (I) присутствует в изомерной форме (E) или по меньшей мере примерно 85% по массе указанной соли или аморфной формы указанной соли соединения (I) присутствует в изомерной форме (Z). В другом варианте реализации настоящего описания по меньшей мере примерно 90% по массе указанной соли или аморфной формы указанной соли соединения (I) присутствует в изомерной форме (E) или по меньшей мере примерно 90% по массе указанной соли или аморфной формы указанной соли соединения (I) присутствует в изомерной форме (Z). В другом варианте реализации настоящего описания по меньшей мере примерно 95% по массе указанной соли или аморфной формы указанной соли соединения (I) присутствует в изомерной форме (E) или по меньшей мере примерно 95% по массе указанной соли или аморфной формы указанной соли соединения (I) присутствует в изомерной форме (Z). В другом варианте реализации настоящего описания по меньшей мере примерно 97% по массе или примерно 98% по массе указанной соли или аморфной формы указанной соли соединения (I) присутствует в изомерной форме (E) или по меньшей мере примерно 97% по массе или примерно 98% по массе указанной соли или аморфной формы указанной соли соединения (I) присутствует в изомерной форме (Z). В другом варианте реализации настоящего описания по меньшей мере примерно 99% по массе указанной соли или аморфной формы указанной соли соединения (I) присутствует в изомерной форме (E) или по меньшей мере примерно 99% по массе указанной соли или аморфной формы указанной соли соединения (I) присутствует в изомерной форме (Z). Аналогичный анализ будет применяться, когда соединение (I) присутствует в виде по существу чистого E-изомера или Z-изомера. При использовании в настоящем описании термин "примерно" означает отклонение в $\pm 5\%$ от указанной величины. Например, композиция, содержащая примерно 70% по массе компонента, может содержать от 66,5 до 73,5% по массе указанного компонента. Относительные количества E-изомера и Z-изомера в виде смеси твердого вещества можно определить с помощью методов, хорошо известных в данной области техники. Один из таких методов приведен в настоящем описании ниже.

При использовании в настоящем описании термин "острый" означает заболевание с быстрым началом и/или короткой продолжительностью.

Выбор лечения часто следует формальным или неформальным алгоритмическим принципам. Варианты лечения часто можно ранжировать или распределять по степени приоритетности в линии терапии: терапию первой линии, терапию второй линии, терапию третьей линии и т.д. Терапия первой линии представляет собой первую терапию, которую будут использовать. Обычно ее приоритет по сравнению с другими вариантами: (1) формально рекомендован на основании данных клинических испытаний благодаря наилучшему имеющемуся сочетанию эффективности, безопасности и/или переносимости препарата, или (2) устанавливается исходя из клинического опыта лечащего врача. Если терапия первой линии

не в состоянии решить проблему или дает неприемлемые побочные явления, то переходят к дополнительной терапии (второй линии), которая может заменять или дополнять схему лечения, а затем следует третья линия терапии и т.д. Соответственно, при использовании в настоящем описании термин терапия "первой линии" означает терапию, которую обычно назначают в том случае, когда кому-то установлен диагноз конкретного заболевания или состояния, и которую можно классифицировать как стандарт медицинской помощи.

При использовании в настоящем описании термин "поддерживающая терапия" означает терапию, терапевтический режим или курс терапии, который вводят после курса начальной терапии, назначенной пациенту с заболеванием. Поддерживающую терапию может использовать для того, чтобы остановить, замедлить или даже обратить вспять прогрессирование заболевания, для поддержания улучшения здоровья, достигнутого при начальном лечении и/или чтобы улучшить успехи, достигнутые при помощи начальной терапии.

При использовании в настоящем описании термин "обострение" означает обострение хронического заболевания. Обострение, которое иногда также называют внезапным обострением заболевания (англ. flare-up), случается, когда симптомы заболевания, которое присутствует некоторое время, внезапно ухудшаются. Например, при многих артритных состояниях суставы могут испытать обострение заболевания с ухудшением в тугоподвижности, боли и отеках.

Специалисту обычной квалификации в данной области техники будет понятно, что когда соединения обозначают как стереоизомер (R) (например, соединение (I)), оно может содержать соответствующий стереоизомер (S) в качестве примеси т.е. стереоизомер (S) может присутствовать в количестве менее чем примерно 5%, предпочтительно менее чем 2% по массе.

Введение и фармацевтическая композиция

В целом указанные соединения согласно настоящему описанию вводят в терапевтически эффективном количестве любым из общепринятых способов введения для агентов, которые имеют аналогичное применение. Терапевтически эффективные количества соединений, описанных в настоящем документе, могут составлять от примерно 0,01 до примерно 500 мг на 1 кг массы тела млекопитающего в сутки, которые можно вводить в виде одной или нескольких доз. Подходящий уровень дозировки может составлять примерно от 0,01 до примерно 250 мг/кг в сутки, от примерно 0,05 до примерно 100 мг/кг в сутки или от примерно 0,1 до примерно 50 мг/кг в сутки. В пределах этого диапазона указанная доза может составлять от примерно 0,05 до примерно 0,5, от примерно 0,5 до примерно 5 или примерно от 5 до примерно 50 мг/кг в сутки. В пределах этого диапазона указанная доза может составлять от примерно 200 до примерно 350 мг два раза в сутки или от 500 до 650 мг ежедневно. Для перорального введения композицию можно обеспечивать в форме таблеток, содержащих от примерно 1,0 до примерно 1000 мг активного ингредиента, в частности, примерно 1,5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900 и 1000 мг активного ингредиента. Фактическое количество вводимого соединения согласно настоящему описанию, т.е. соединения (I), указанной соли сульфоновой кислоты соединения (I), указанной соли карбоновой кислоты соединения (I) или аморфной формы фармацевтически приемлемой соли соединения (I) и любые его варианты, описанные выше, будут зависеть от множества факторов, таких как тяжесть заболевания, подлежащего лечению, возраст и относительное состояние здоровья указанного млекопитающего, активность применяемого соединения и/или его фармацевтически приемлемой соли, путь введения и форма введения и от других факторов.

В целом соединения согласно настоящему описанию будут вводиться в виде фармацевтических композиций любым из следующих путей: перорально, системно (например, трансдермально, интраназально или с помощью суппозитория), наружно или парентерально (например, внутримышечно, внутривенно или подкожно). Предпочтительным способом введения является пероральный с применением обычной суточной схемы приема лекарственного средства, которая может быть скорректирована в соответствии с тяжестью заболевания. Композиции могут быть в форме таблеток, капсул, мягких лекарственных форм, порошков, препаратов с замедленным высвобождением, препаратов с энтеросолюбильным покрытием или с отсроченным высвобождением, растворов, суспензий, эликсиров, аэрозолей или любых других подходящих композиций.

Выбор состава зависит от различных факторов, таких как порядок введения лекарственного средства (например, для перорального введения предпочтительны составы в форме таблеток, пилюль или капсул) и биодоступности лекарственного вещества. В последнее время специально для лекарственных средств, которые демонстрируют плохую биологическую доступность, разрабатывают фармацевтические составы на том принципе, что биологическую доступность можно увеличить путем увеличения площади поверхности, т.е. при уменьшении размера частиц. Например, в патенте США 4107288 описана фармацевтическая композиция, содержащая частицы с размером в диапазоне от 10 до 1000 нм, в которых активный материал поддерживается на поперечно сшитой матрице макромолекул. В патенте США 5145684 описано получение фармацевтической композиции, в которой лекарственное вещество измельчают до наночастиц (средний размер частиц 400 нм) в присутствии модификатора поверхности и затем диспергируют в жидкой среде с получением фармацевтического состава, который обладает удивительно высокой биодоступностью.

Обычно указанные композиции состоят из соединения, описанного в настоящем документе, в сочетании с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, таким как связующие агенты, поверхностно-активные вещества, разбавители, буферные агенты, антиадгезивные агенты, скользкие вещества, гидрофильные или гидрофобные полимеры, замедляющие агенты, стабилизирующие агенты или стабилизаторы, разрыхлители или суперразрыхлители, антиоксиданты, средства, предупреждающие пенообразование, наполнители, ароматизаторы, красители, смазывающие агенты, сорбенты, консерванты, пластификаторы и подсластители. Приемлемые вспомогательные вещества являются нетоксичными, способствуют введению и не оказывают негативного воздействия на терапевтическое действие соединения, описанного в настоящем документе. Такое вспомогательное вещество может представлять собой любое твердое, жидкое, полутвердое или, в случае аэрозольной композиции, газообразное вспомогательное вещество, которые в целом доступны специалистам в данной области техники.

Твердые фармацевтические вспомогательные вещества включают крахмал, целлюлозу, тальк, глюкозу, лактозу, сахарозу, желатин, солод, рис, муку, мел, силикагель, стеарат магния, стеарат натрия, моностеарат глицерина, хлорид натрия, сухое обезжиренное молоко и подобные. Жидкие и полутвердые вспомогательные вещества могут быть выбраны из глицерина, пропиленгликоля, воды, этанола и различных масел, включая полученные из нефти, животного происхождения, растительного или синтетического происхождения, например, арахисовое масло, соевое масло, минеральное масло, кунжутное масло и прочие. Жидкие носители, в частности для инъекционных растворов, включают воду, физиологический раствор, водную декстрозу и гликоли.

Указанные соединения согласно настоящему описанию можно вводить интраназально. Интраназальные композиции известны в данной области техники, например, см. патенты США № 4476116, 5116817 и 6391452, каждый из которых включен в настоящее описание посредством ссылки. Выбор вспомогательных веществ будет зависеть от природы назальной лекарственной формы, например, растворы, суспензии или порошки. Для введения с помощью ингаляции соединения согласно настоящему изобретению могут быть в виде растворов, суспензий и порошков. Эти составы вводят в виде аэрозоля, мелкодисперсного аэрозоля (англ. mist) или порошка и могут быть доставлены из упаковок под давлением или небулайзеров с подходящим пропеллентом, таким как дихлордифторметан, трихлорфторметан, азот, углекислый газ и т.д. В случае аэрозоля под давлением лекарственную дозу можно отмерить с помощью клапана для доставки отмеренного количества. Капсулы и картриджи для применения в ингаляторе могут содержать порошковую смесь соединения, описанного в настоящем документе, и подходящую порошковую основу, такую как лактоза или крахмал.

Состав для местного введения может представлять собой жидкости, суспензии, эмульсии и тому подобное, и может быть получен способами, хорошо известными в данной области техники. Состав содержит в массовых процентах (мас.%): от примерно 0,01 до примерно 99,99 мас.% соединения и/или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящем документе от общей массы композиции, при этом остальное представляет собой один или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, и состав можно вводить в виде одной или нескольких доз. Подходящие вспомогательные вещества включают полимеры, поверхностно-активные вещества, буферные агенты или агенты, регулирующие pH, тонические агенты и осмотический агент(агенты), консерванты и диспергирующие агенты.

Другие подходящие фармацевтические вспомогательные вещества и их составы описаны в Remington's Pharmaceutical Sciences, под редакцией E. W. Martin (Mack Publishing Company, 20th ed., 2000).

Количество соединения в композиции может варьироваться в пределах всего диапазона, применяемого специалистами в данной области техники. Обычно состав содержит в массовых процентах (% мас.) от примерно 0,01 до примерно 99,99 мас.% соединения, описанного в настоящем документе от общей массы композиции, при этом остальное представляет собой одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

Соединения согласно настоящему описанию можно применять в комбинации с одним или несколькими другими лекарственными средствами при лечении заболеваний или состояний, для которых соединения согласно настоящему описанию или другие лекарственные средства могут быть полезны в тех случаях, когда сочетание лекарственных средств более безопасно или более эффективно, чем каждое из лекарственных средств по отдельности. Такое другое лекарственное средство (средства) можно вводить тем же путем и в том же количестве, которые применяемы обычно, одновременно или последовательно с соединением согласно настоящему описанию. Когда соединение согласно настоящему описанию применяют одновременно с одним или несколькими другими лекарственными средствами, то предпочтительна фармацевтическая композиция в виде стандартной лекарственной формы, содержащая такие другие лекарственные средства и соединение согласно настоящему описанию. Однако комбинированная терапия может также включать терапии, при которых соединение согласно настоящему описанию и одно или более других лекарственных средств вводят в разных накладываемых режимах. Также предполагается, что при применении в комбинации с одним или несколькими другими активными ингредиентами соединения согласно настоящему описанию и другие активные ингредиенты можно использовать в более низких дозировках, чем когда каждое применяется отдельно.

Соответственно, указанные фармацевтические композиции согласно настоящему описанию также включают такие фармацевтические композиции, которые содержат один или более других активных ингредиентов в дополнение к соединению согласно настоящему описанию.

Приведенные выше комбинации включают комбинации соединения согласно настоящему описанию не только с одним другим активным соединением, но также с двумя или более другими активными соединениями. Также соединения согласно настоящему описанию можно применять в комбинации с другими лекарственными средствами, которые применяются для профилактики, лечения, контроля, уменьшения интенсивности или снижения риска заболеваний или состояний, для которых применимы соединения согласно настоящему описанию. Такие другие лекарственные средства можно вводить обычно применяемым путем и в обычно применяемом количестве одновременно или последовательно с соединением согласно настоящему описанию. Когда соединение согласно настоящему изобретению применяют одновременно с одним или несколькими другими лекарственными средствами, предпочтительна фармацевтическая композиция, содержащая такие другие лекарственные средства в дополнение к соединению согласно настоящему описанию. Соответственно, указанные фармацевтические композиции согласно настоящему описанию также включают те, которые также содержат один или более других активных ингредиентов в дополнение к соединению согласно настоящему описанию. Массовое соотношение соединения по настоящему описанию ко второму активному ингредиенту может варьироваться и будет зависеть от эффективной дозы каждого ингредиента. Обычно будет применяться эффективная доза каждого из них.

В случае, когда млекопитающее страдает или подвержено риску заболевания аутоиммунным заболеванием, соединение согласно настоящему описанию можно применять с одним или несколькими из следующих терапевтических агентов в любой комбинации: иммунодепрессантами (например, циклоспорином, 36-этилстильбом, рапамицином, метотрексатом, циклофосфамидом, азатиоприном, меркаптопурином, мофетилем или FTY720), глюкокортикоидами (например, преднизолоном, кортизон ацетатом, преднизолоном, метилпреднизолоном, дексаметазоном, бетаметазоном, триамцинолоном, беклометазоном, флуонокортизона ацетатом, дезоксикортикостерона ацетатом, альдостероном), нестероидными противовоспалительными лекарственными средствами (например, салицилатами, арилалкановыми кислотами, 2-арилпропионовыми кислотами, N-ариламинобензойными кислотами, оксикамами, коксиками или сульфоналидами), Cox-2-специфическими ингибиторами (например, вальдекоксибом, целекоксибом или рофекоксибом), лефлуномидом, ауротиоглюкозой, ауротиомалатом, ауорофином, сульфасалазином, гидроксихлорхином, миноциклином, TNF-альфа связывающими белками (например, инфликсимабом, этанерцептом или адалимумабом), абатацептом, анакинрой, бета-интерфероном, гамма-интерфероном, интерлейкином-2, противоаллергическими вакцинами, антигистаминными средствами, антилейкотриенами, бета-агонистами, теофиллином и антихолинергическими средствами.

Примеры натуральных продуктов, применяемых в комбинации с соединением, описанным в настоящем документе, включают, но не ограничиваются ими, алкалоиды барвинка (например, 41-этилстил, винкристин), эпиподофиллотоксины (например, этопозид), антибиотики (например, даунорубин, доксорубин, блеомицин), ферменты (например, L-аспарагиназа) или модификаторы биологического ответа (например, интерферон-альфа).

Примеры алкилирующих агентов, которые можно применять в комбинации с соединением, описанным в настоящем документе, включают, но не ограничиваются ими, азотистые иприты (например, мелхлорэтимин, циклофосфамид, хлорамбуцил, мелфалан и т.д.), этиленимин и метилмеламины (например, гексаметилмеламин, тиотепа), алкилсульфонаты (например, бусульфан), нитрозомочевины (например, кармустин, ломустин, семустин, стрептозоцин, и т.д.), или триазены (декарбазин и т.д.). Примеры антиметаболитов включают, но не ограничиваются ими, аналог фолиевой кислоты (например, метотрексат) или аналоги пиримидина (например, фторурацил, флоксуридин, цитарабин), аналоги пурина (например, меркаптопурин, тиогуанин, пентостатин).

Примеры гормонов и антагонистов, полезных в комбинации с соединением, описанным в настоящем документе, включают, но не ограничиваются ими, адреностероиды (например, преднизон), прогестины (например, гидроксипрогестерона капроат, мегестрола ацетат, медроксипрогестерона ацетат), эстрогены (например, 41-этилстилбестрол, этинилэстрадиол), антиэстрогены (например, тамоксифен), андрогены (например, тестостерона пропионат, флюоксиместерон), антиандрогены (например, флутамид), аналог гормона, выпускающего гонадотропин (например, лейпролид).

Эксперименты

Методы анализа.

Съемку ¹H-ЯМР осуществляли на спектрометре Bruker AV400 (частота ¹H: 400 МГц). Эксперименты ¹H-ЯМР для каждого образца выполняли в DMSO-d₆ или CDCl₃, при этом каждый образец подготавливали в концентрации примерно 5 мг/мл.

Ионную хроматографию проводили на ионном хроматографическом оборудовании Dionex ICS-3000 с Dionex Ionpac AS11-HC, 4×250 мм колонках с защитной колонкой AG11-HC при 1,5 мл/мин при 30°C. В качестве элюента применяли 5 mM NaOH. Обнаружение ионов проводили с помощью детектора проводимости.

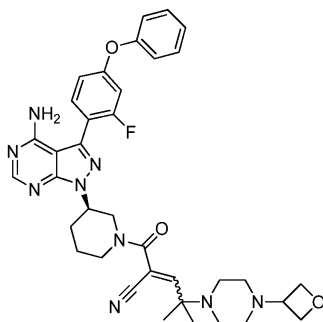
Анализ XRPD проводили на дифрактометре Siemens D5000, сканируя образцы от 3 до 30° 2-тета (от 3 до 50° 2-тета при анализе входных материалов) с медным источником К-альфа излучения. Материал незначительно прижимали к стеклянному диску, вставленному в держатель образца XRPD. Затем образцы загружали в дифрактометр, работающий в режиме отражения, и анализировали.

Высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ) проводили на устройстве Agilent 1100, снабженном нагревателем колонки, с возможностью градиентного элюирования, с автоматическим аппликатором образцов и УФ детектором. Применяли колонку Zorbax SB-Phenyl при 40°C, элюировали градиентом вода/метанол с 0,1% метансульфокислоты и детекцией УФ при 225 нм. Общее время работы составило 8 мин. Применяли следующий градиент (А представлял собой воду и В представлял собой метанол):

Минуты	%А	%В
0,0	40	60
5,0	20	80
7,0	20	80
7,25	40	60
8,0	40	60

Пример 1.

Синтез 2-[(3R)-3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила



Стадия 1.

К раствору 3-[(3R)-3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]-3-оксо-пропаннитрила (15 г, 3,12 ммоль) добавляли 2-метил-2-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пропанол (794,25 мг, 3,74 ммоль) в DCM (40 мл), пирролидин (1,54 мл, 18,71 ммоль) при 0-5°, с последующим добавлением TMS-Cl (1,58 мл, 12,47 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 0-5°C в течение 3 ч и гасили 1 М калий-фосфатным буфером (pH 3). Слои разделяли, и органический слой промывали еще один раз 1 М калий-фосфатным буфером (pH 3). Органический слой экстрагировали 1 М калий-фосфатным буфером при pH 1,5. Слои разделяли. Водная фаза содержала целевой продукт, в то время как примеси оставались в органической фазе. Водную фазу нейтрализовывали 1 М калий-фосфатным буфером (pH 7) и экстрагировали изопропилацетатом (10 объемов). При концентрировании получали 2-[(3R)-3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрил в виде пены с чистотой по ВЭЖХ >99%. МС (позитивный ионный) m/z: 666 (M+1).

Указанную пену с высоким содержанием остаточного растворителя растворяли в 2 М HCl и полученный раствор помещали в вакуум для удаления остаточных органических растворителей. pH раствора доводили до ~7, полученную пасту фильтровали и сушили в вакууме без нагрева. В результате выделения был получен 2-[(3R)-3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрил, содержащий до 10% остаточной воды. Сушка под вакуумом без нагрева снижала уровень воды, но приводила к образованию примесей.

Стадия 1А.

Аналогично, указанный раствор изопропилацетата 2-[(3R)-3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила можно концентрировать до 4 объемов и добавлять к гептану (20 объемов) при температуре 0°C. Полученную суспензию перемешивали при 0°C в течение ночи и продукт фильтровали, дважды промывали гептаном и сушили при 45°C в течение 2 дней под вакуумом с получением 2-[(3R)-3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила с выходом в 85-90% в виде свободно текучего твердого продукта. Тем не менее, твердые частицы, полученные этим способом, содержали много остаточных растворителей (3,9% массы изопропилацетата и 1,7% массы гептана). Кроме того, указанная форма свободного основания не была стабильна, поскольку в процессе сушки при темпера-

туре ниже 45°C наблюдались продукты распада.

Получение соли.

Пример 2.

Получение гемисульфатной и сульфатной соли 2-[(3R)-3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила.

Гемисульфат.

К раствору 2-[(3R)-3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (4,2 г) в EtOAc (60 мл, 15 об.) добавляли серную кислоту (0,31 г, 0,17 мл, 0,5 экв) в EtOAc (20 мл, 5 об.) при комнатной температуре. Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение ~2 ч и затем при 40°C в течение 4 ч и затем при температуре окружающей среды в течение по меньшей мере 1 ч. После фильтрации и сушки при температуре окружающей среды в вакууме получали 1,5 г белого порошка. Растворимость гемисульфата при температуре окружающей среды составляла >100 мг/мл в воде.

Сульфатная соль.

К раствору 2-[(3R)-3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (810 мг) в EtOAc (8 мл, 10 об.) добавляли серную кислоту (0,06 мл, 1,0 экв) в EtOAc (2,5 мл, 5 об.) при комнатной температуре. Полученную суспензию перемешивали при 40°C в течение 2 ч и затем охлаждали до температуры окружающей среды в течение по меньшей мере 1 ч. После фильтрации твердое вещество сушили с помощью отсасывания в атмосфере аргона в течение 1 ч с получением белого порошка (0,68 г) с выходом 69%.

Солевая форма	Растворитель	XRD	¹ H ЯМР;
H ₂ SO ₄	EtOAc	Аморфный	В соответствии со структурой
0,5 H ₂ SO ₄	EtOAc	Аморфный	В соответствии со структурой

Пример 3.

Получение гидрохлорида 2-[(3R)-3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила.

К раствору 2-[(3R)-3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (100 мг, 0,15 ммоль) в CH₂Cl₂ (1 мл) при комнатной температуре добавляли 2 экв. HCl (0,3 ммоль, 0,15 мл 2 М HCl в соотношении 1:1 диоксан:CH₂Cl₂). Полученный гомогенный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и добавляли по каплям к 15 объемам этилацетата (по сравнению с CH₂Cl₂), что приводило к образованию твердого вещества белого цвета. Указанные смеси выдерживали при температуре окружающей среды в течение 1 ч и выдерживали при температуре 2-8°C в течение 19 ч. После фильтрования и промывки осадка на фильтре этилацетатом и сушки получали твердое вещества белого цвета. Анализ с помощью XRPD показал образование аморфного твердого вещества. Оба анализа ¹H-ЯМР и ИС показали образование соли. Анализ ИС показал образование соли моно-HCl.

Солевая форма	Растворитель	Антирастворитель	XRPD	¹ H ЯМР
HCl	CH ₂ Cl ₂	EtOAc	Аморфный	В соответствии со структурой

Пример 4.

Основной способ получения моно- или димезилатной соли 2-[(3R)-3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила.

К раствору 2-[(3R)-3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (100 мг, 0,15 ммоль) в CH₂Cl₂ (1 мл) при температуре окружающей среды добавляли 1 экв. метансульфоновой кислоты (0,15 ммоль, 0,2 мл 74 мг/мл раствора в CH₂Cl₂) или 2 экв. метансульфоновой кислоты (0,3 ммоль, 0,4 мл 74 мг/мл раствора в CH₂Cl₂). Полученный гомогенный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и добавляли по каплям к 10 объемам антирастворителей (этилацетат, метил-трет-бутиловый эфир (МТБЭ) или циклогексан) (10 мл по сравнению с CH₂Cl₂), что приводило к образованию твердого вещества белого цвета. Указанную смесь выдерживали при температуре окружающей среды в течение 1 ч и выдерживали при температуре 2-8°C в течение 19 ч. После фильтрования и промывки осадка на фильтре антирастворителем и сушки получали твердое вещество белого цвета. Анализ с помощью XRPD показал образование аморфного твердого вещества. Оба анализа ¹H-ЯМР и ИС по-

казали образование соли, а также соотношение противоионов.

Аналогично, 2-[(3R)-3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила можно растворять в 4 объемах изопропилацетата и добавлять к 2 экв. метансульфоновой кислоты в 6 объемах изопропилацетата при температуре 0°C для получения димезилатной соли.

Солева я форма	Раство ритель	Антираствори тель	XRPD	IC- Содержание мезилата ¹	¹ H-ЯМР
2MSA	CH ₂ Cl ₂	EtOAc	Аморфный	ND	В соответствии с 2:1 соли
MSA	CH ₂ Cl ₂	EtOAc	Аморфный	12,5%	В соответствии с 1:1 соли
2MSA	CH ₂ Cl ₂	МТБЭ	Аморфный	22,8%	В соответствии с 2:1 соли
MSA	CH ₂ Cl ₂	МТБЭ	Аморфный	14,8%	В соответствии с 1:1 соли
2MSA	CH ₂ Cl ₂	Циклогексан	Аморфный	21,8%	В соответствии с 2:1 соли
MSA	CH ₂ Cl ₂	Циклогексан	Аморфный	13,9%	В соответствии с 1:1 соли
2MSA	IPAC	_____		ND	В соответствии с 2:1 соли

¹ Теоретическое содержание мезилата, мономезилат=12,6% и димезилат=22,4%;
ND=не определено.

Пример 5.

Основной способ получения карбоксилатной соли.

Примерно 20 мг соединения (I) растворяли в минимальном количестве предназначенной для этого системы растворителя. Затем их смешивали с соответствующим количеством эквивалентов противоионов, растворенных или взвешенных в предназначенном растворителе.

Если соединение (I) был нерастворимо в выбранном растворителе, после добавления 300 мкл использовали суспензию образца.

Если кислота была нерастворима в выбранном растворителе, после добавления 300 мкл использовали суспензию кислоты.

Если кислота была жидкой, то кислоту добавляли к растворенному/суспендированному соединению (I) из исходного раствора в предназначенном растворителе.

Указанные суспензию/осадки получали из смесей соединения (I), при этом температуру меняли в диапазоне между температурой окружающей среды (примерно 22°C) и 40°C при 4-часовых циклах в течение примерно 48 ч (скорость охлаждения/нагрева после каждого 4-часового периода составляла примерно 1°C/мин). Смеси визуально проверяли и любые присутствующие твердые вещества выделяли и высушивали в условиях окружающей среды перед проведением анализа. Там, где не присутствовало твердое вещество, образцам давали испариться при температуре окружающей среды. Образцы, которые давали аморфный материал, после описанной выше обработки были повторно растворены и осаждены с помощью способов добавления антирастворителя (трет-бутилметилэфира) в условиях окружающей среды (примерно при 22°C), т.е. выбранный антирастворитель добавляли к каждому раствору до тех пор, пока визуально не наблюдали отсутствие осаждения или до тех пор, пока не стало невозможно добавить больше антирастворителя. Растворители, применяемые в данном способе получения, представляли собой ацетонитрил, ацетон, изопропилацетат, ТГФ и МТБЭ. Из кислот применяли щавелевую кислоту, L-аспарагиновую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, L-винную кислоту и фумаровую кислоту.

Пример 6.

Основной способ для получения гемицитратной соли 2-[(3R)-3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила.

К раствору 2-[(3R)-3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила (5 г, 7,5 ммоль) в этаноле (50 мл) добавляли винную кислоту (720,5 мг, 3, 76 ммоль), растворенную в 2 мл воды. Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 мин, добавляли дополнительные 0,5 мл воды и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч, концентрировали в вакууме до смолы. Добавляли этанол и смесь концентрировали. Этот процесс повторяли еще два раза и затем к смеси добавляли

CH_2Cl_2 . При концентрировании получали твердое вещество белого цвета, которое сушили в барабанном сушильнике при пониженном давлении при температуре 40°C в течение 4 ч и затем в вакуумной печи в течение 19 ч с получением 5,4 г твердого вещества. Анализ с помощью XRD показал образование аморфного твердого вещества.

Пример 7. Исследование пузырчатки листовидной у собак.

Собаке породы доберман весом 30 кг с характерными первыми проявлениями пузырчатки листовидной на носу и лапах ежедневно вводили пероральную дозу, составляющую 500 мг ингибитора ВТК (R,E)-2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4,4-диметилпент-2-еннитрила, вместо обычного лечения пузырчатки высокими дозами кортикостероидов (обычно 1-2 мг/кг). Эта доза привела к уровню захвата ВТК через 24 ч после каждой дозы приблизительно в 70%, что подтверждал анализ крови, взятой через 24 ч после введения первой дозы.

Собака продемонстрировала клинический ответ на препарат в виде монотерапии в течение трех дней в виде улучшения в питании и передвижении, что было отмечено владельцем. При последующем контрольном визите через одну неделю как владелец собаки, так и наблюдающий ветеринарный врач сообщили об улучшении общего состояния здоровья и начале исцеления от поражения пузырчаткой. Наблюдающий ветеринар отметил, что улучшение было "таким же, как с применением кортикостероидов" и рекомендовал не начинать терапию кортикостероидами. Не было отмечено ничего из хорошо известных неблагоприятных эффектов кортикостероидов у собак, таких как полиурия, полидипсия, полифагия или увеличение веса.

После двух недель лечения общее состояние здоровья указанной собаки было отличным, повреждения кожи продолжали улучшаться. На четвертую неделю поражения кожи были полностью вылечены (см. фиг. 7 и 8).

Неожиданное заключение этого эксперимента состоит в том, что адекватные дозы ингибитора ВТК являются эффективными и безопасными в качестве лечения острой листовидной пузырчатки у собаки, заменяя необходимость в терапии кортикостероидами.

Как показано в таблице далее, PF у собак и PV у человека имеют много схожих характеристик, поэтому выводы о результатах лечения заболевания у человека, сделанные на основе наблюдения заболевания у собаки, заслуживают доверия.

Сравнение пузырчатки листовидной (PF) у собаки и пузырчатки обыкновенной (PV) у человека

Встречающиеся в природе аутоиммунные заболевания пузырчаткой	PF у собак	PV у человека
Аутоантигены к эпидермальным белкам	✓	✓
Никогда не проходит спонтанно	✓	✓
Основное направление лечения высокими дозами кортикостероидов	✓	✓
Ранний ответ заболевания на кортикостероиды 1-2 недели	✓	✓
Полный контроль заболевания кортикостероидами занимает 4-12 недель	✓	✓
Без поддерживающей терапии возникают рецидивы	✓	✓
Высокая смертность в первый год, отчасти предположительно из-за высоких доз кортикостероидов	✓	✓

Кроме того, способность (R,E)-2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4,4-диметилпент-2-еннитрила быстро брать под контроль PF у собак предполагает, что адекватными дозами ингибитора ВТК можно заменить кортикостероиды не только при PV у человека, но и при других заболеваниях, при которых активно применяются кортикостероиды.

Примеры композиций

Ниже представлены репрезентативные фармацевтические композиции, содержащие соединение, описанное в настоящем документе.

Парентеральная композиция.

Для приготовления парентеральной фармацевтической композиции, подходящей для введения путем инъекции, 100 мг соединения, описанного в настоящем документе, растворяли в 2% НРМС, 1% Tween-80 в деионизированной воде, pH 2,2 с MSA, достаточное количество до по меньшей мере 20 мг/мл. Смесь вводили в стандартную лекарственную форму, пригодную для введения путем инъекции.

Пероральная композиция.

Для получения фармацевтической композиции, предназначенной для перорального введения, 400 мг соединения, описанного в настоящем документе, и следующие ингредиенты тщательно смешивали и прессовали в таблетки с насечкой.

Состав таблетки.

Следующие ингредиенты тщательно смешивали и прессовали в таблетки с насечкой.

Ингредиент	Количество на таблетку
	<u>мг</u>
Соединение по настоящему описанию	400
кукурузный крахмал	50
кроскармеллоза натрия	25
лактоза	120
<u>стеарат магния</u>	<u>5</u>

Состав капсул.

Следующие ингредиенты тщательно перемешивали и загружали в желатиновую капсулу с твердой оболочкой.

Ингредиент	Количество на капсулу
	<u>мг</u>
Соединение по настоящему описанию	200
высушенная распылением лактоза	148
<u>стеарат магния</u>	<u>5</u>

Композиция для ингаляции.

Для получения фармацевтической композиции, предназначенной для доставки при помощи ингаляции, 20 мг соединения, описанного в настоящем описании, смешивали с 50 мг безводной лимонной кислоты и 100 мл 0,9% раствора хлорида натрия. Смесь вводили в блок доставки для ингаляции, такой как небулайзер, который подходит для введения путем ингаляции.

Гелевая композиция для местного применения.

Для получения фармацевтической гелевой композиции для местного введения 100 мг соли соединения, описанного в настоящем описании, смешивали с 1,75 г гидроксипропилцеллюлозы, 10 мл пропиленгликоля, 10 мл изопропилмиристата и 100 мл очищенного спирта USP. Затем полученную гелевую смесь помещали в контейнеры, такие как тубы, которые подходят для местного введения.

Композиция офтальмологического раствора.

Для получения фармацевтической композиции офтальмологического раствора 100 мг соединения, описанного в настоящем описании, смешивали с 0,9 г NaCl в 100 мл очищенной воды и фильтровали с применением 0,2-микронного фильтра. Полученный изотонический раствор затем помещали в контейнеры для офтальмологической доставки, такие как контейнеры для капель для глаз, которые подходят для офтальмологического введения.

Раствор назального спрея.

Для получения фармацевтического раствора назального спрея 10 г соединения, описанного в настоящем изобретении, смешивали с 30 мл 0,05 М фосфатного буферного раствора (pH 4,4). Раствор помещали в контейнер, предназначенный для назальной доставки, доставляющий 100 мкл спрея при каждом применении.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения заболевания, выбранного из пузырьчатки обыкновенной и пузырьчатки листовидной, у млекопитающего, включающий введение указанному млекопитающему фармацевтической композиции, содержащей

по меньшей мере одно соединение, выбранное из (E)-изомера, (Z)-изомера и смеси (E)- и (Z)-изомеров 2-[(3R)-3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила, и/или

по меньшей мере одну фармацевтически приемлемую соль любого из указанных выше соединений, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что лечение указанного заболевания включает лечение начальных проявлений или вспышек пузырьчатки обыкновенной или пузырьчатки листовидной, при этом указанную фармацевтическую композицию вводят вместо или в комбинации с терапией кортикостероидами,

необязательно, в комбинации с по меньшей мере одним некортикостероидным иммуносупрессивным и/или противовоспалительным агентом.

3. Способ по п.1, отличающийся тем, что указанную фармацевтическую композицию вводят вместо или в комбинации с поддерживающей терапией кортикостероидами, и необязательно, в комбинации с по меньшей мере одним некортикостероидным иммуносупрессивным и/или противовоспалительным аген-

том.

4. Способ по п.1, отличающийся тем, что указанная фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере одно соединение, представляющее собой (Е)-изомер или (Z)-изомер 2-[(3R)-3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила, и/или

по меньшей мере одну фармацевтически приемлемую соль любого из указанных соединений и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество; при этом указанное млекопитающее представляет собой человека.

5. Способ по п.4, отличающийся тем, что по меньшей мере 85% мас./мас. 2-[(3R)-3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила или по меньшей мере 85% мас./мас. фармацевтически приемлемой соли 2-[(3R)-3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила представляет собой (Е)-изомер.

6. Способ по п.1, отличающийся тем, что указанное млекопитающее представляет собой человека.

7. Способ по п.2, отличающийся тем, что указанную фармацевтическую композицию вводят в комбинации с по меньшей мере одним иммуносупрессивным агентом, выбранным из интерферона-альфа, интерферона-гамма, циклофосфида, такролимуса, микофенолят мофетила, метотрексата, дапсона, сульфасалазина, азатиоприна, анти-CD20 агента, анти-TNF-альфа агента, анти-IL6 агента к лиганду или его рецепторам, анти-IL17 агента к лиганду или его рецепторам, анти-IL1 агента к лиганду или его рецепторам, анти-IL2 агента к лиганду или его рецепторам, анти-CD2 агента, анти-CD3 агента, анти-CD80/86 агента, агента, модулирующего рецепторы сфингозин-1-фосфата, анти-C5 агента, анти-mTOR агента, антикальциневринового агента, анти-BAFF/BLyS агента, лефлуномида и терифлуномида.

8. Способ по п.1, отличающийся тем, что указанную фармацевтическую композицию вводят в комбинации с ритуксимабом, офатумумабом, обинтузумабом или велтузумабом.

9. Способ по п.1, отличающийся тем, что указанная по меньшей мере одна фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль сульфоновой кислоты или карбоновой кислоты соединения, выбранного из (Е)-изомера, (Z)-изомера и смеси (Е)- и (Z)-изомеров 2-[(3R)-3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила.

10. Способ по п.1, отличающийся тем, что указанная по меньшей мере одна фармацевтически приемлемая соль представляет собой аморфную форму фармацевтически приемлемой соли соединения, выбранного из (Е)-изомера, (Z)-изомера и смеси (Е)- и (Z)-изомеров 2-[(3R)-3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила.

11. Способ по п.1, отличающийся тем, что указанное заболевание представляет собой пузырчатку обыкновенную.

12. Соль сульфоновой кислоты или карбоновой кислоты соединения, выбранного из (Е)-изомера, (Z)-изомера и смеси (Е)- и (Z)-изомеров 2-[(3R)-3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила.

13. Соль по п.12, отличающаяся тем, что указанная соль указанного соединения представляет собой (Е)- или (Z)-изомер.

14. Соль по п.13, отличающаяся тем, что по меньшей мере 80% мас./мас. указанной соли указанного соединения составляет (Е)-изомер.

15. Аморфная форма фармацевтически приемлемой соли соединения, выбранного из (Е)-изомера, (Z)-изомера и смеси (Е)- и (Z)-изомеров 2-[(3R)-3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]-4-метил-4-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пент-2-еннитрила.

16. Аморфная форма по п.15, отличающаяся тем, что указанная фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль сульфоновой кислоты или соль карбоновой кислоты.

17. Аморфная форма по п.15, отличающаяся тем, что указанная аморфная форма по существу не содержит какой-либо кристаллической формы(форм) указанной фармацевтически приемлемой соли указанного соединения.

18. Аморфная форма по п.15, отличающаяся тем, что указанная фармацевтически приемлемая соль указанного соединения представляет собой (Е)- или (Z)-изомер.

19. Аморфная форма по п.18, отличающаяся тем, что по меньшей мере 80% мас./мас. указанной фармацевтически приемлемой соли указанного соединения представляет собой (Е)-изомер.

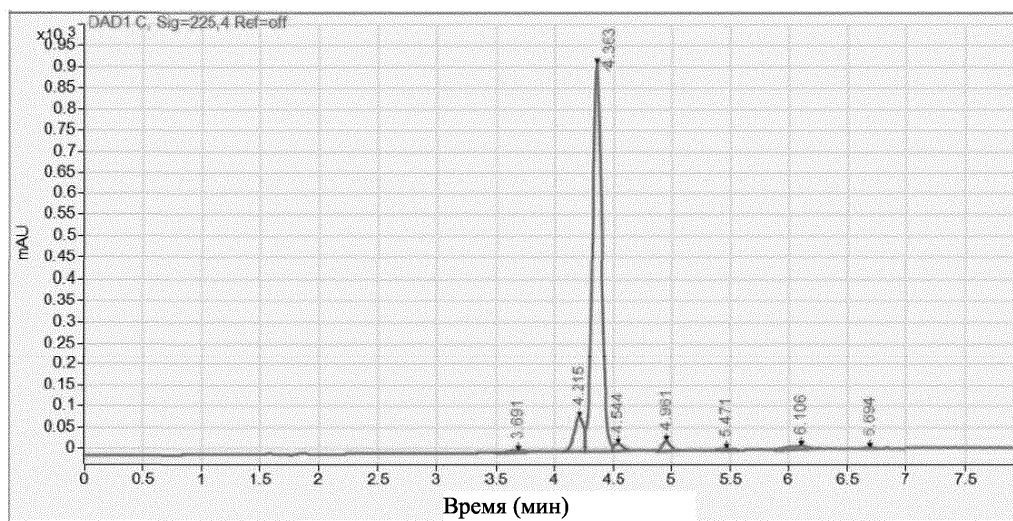
20. Фармацевтическая композиция для лечения заболевания, выбранного из пузырчатки обыкновенной и пузырчатки листовидной, у млекопитающего, содержащая соль по п.12 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

21. Фармацевтическая композиция для лечения заболевания, выбранного из пузырчатки обыкновенной и пузырчатки листовидной, у млекопитающего, содержащая аморфную форму по п.15 и по

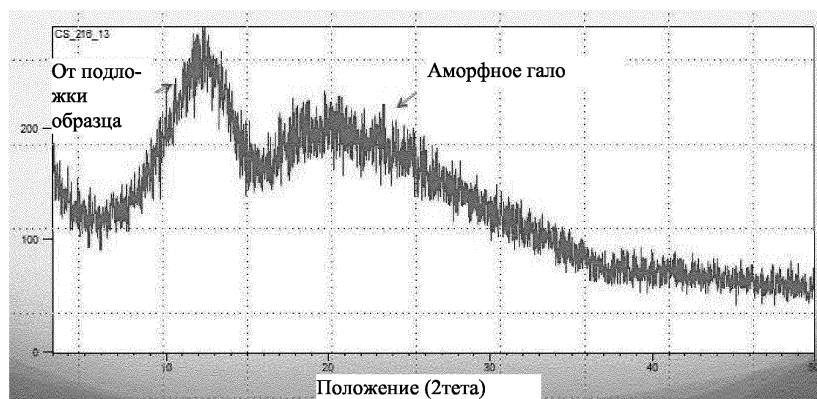
меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

22. Фармацевтическая композиция по п.20, отличающаяся тем, что указанное заболевание представляет собой пузырчатку обыкновенную.

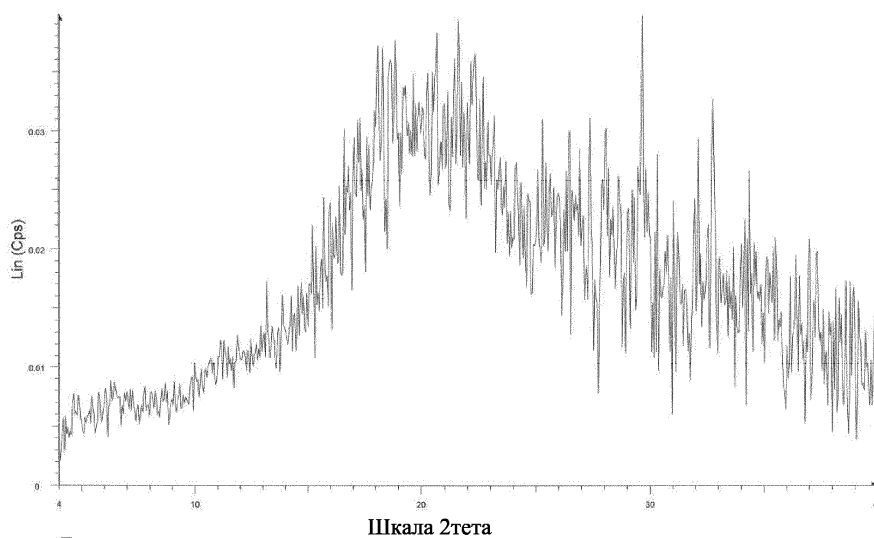
23. Фармацевтическая композиция по п.21, отличающаяся тем, что указанное заболевание представляет собой пузырчатку обыкновенную.



Фиг. 1А

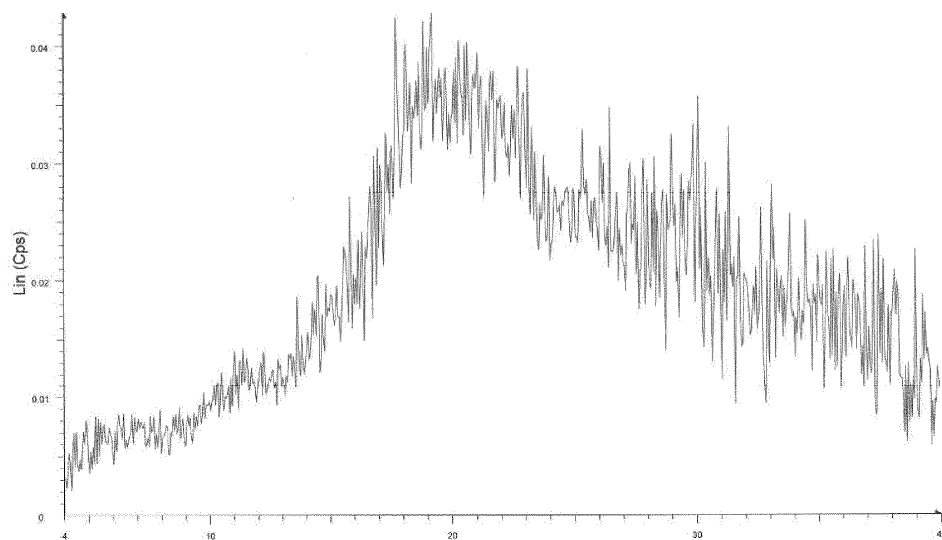


Фиг. 1В



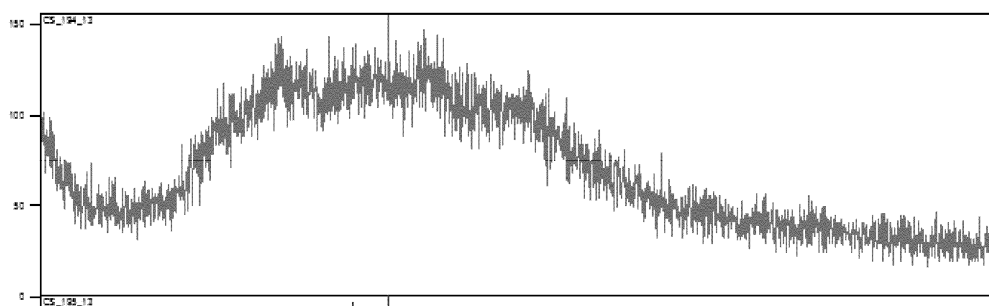
Фиг. 2А

033900

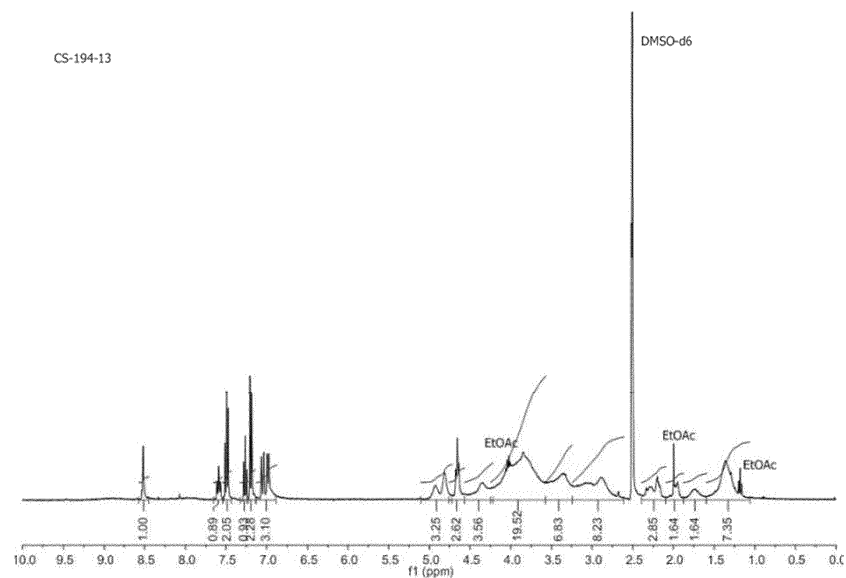


Шкала 2тета

Фиг. 2В

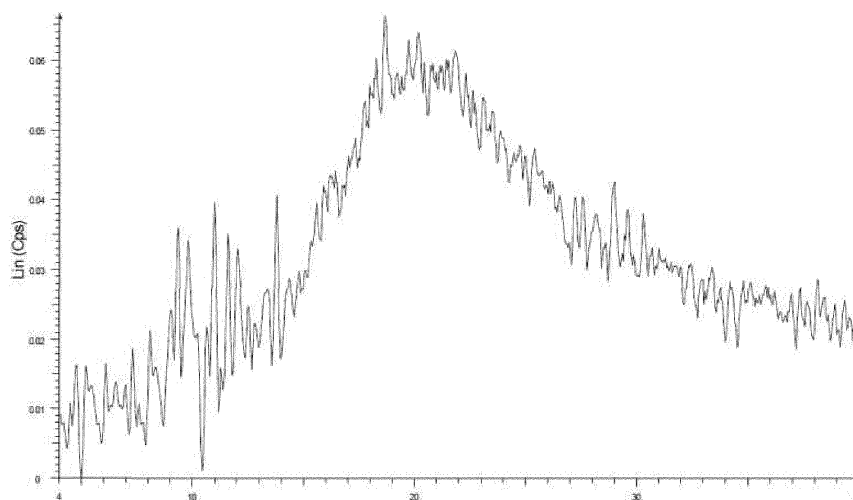


Фиг. 3

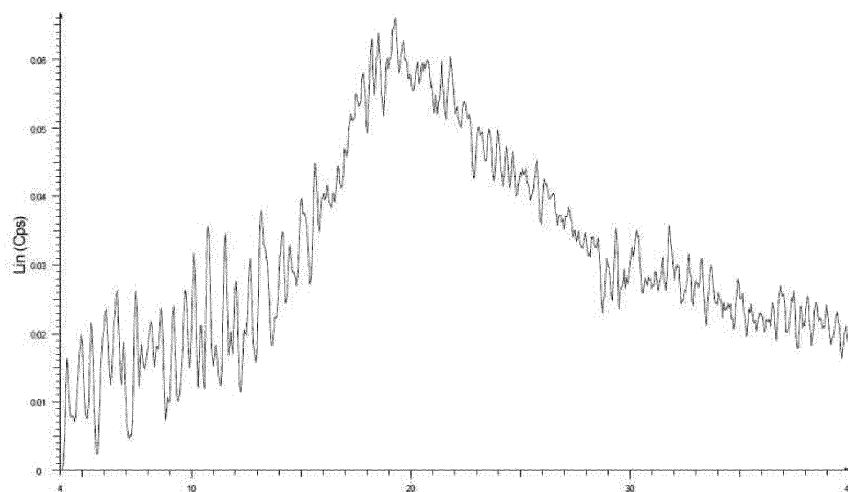


Фиг. 3А

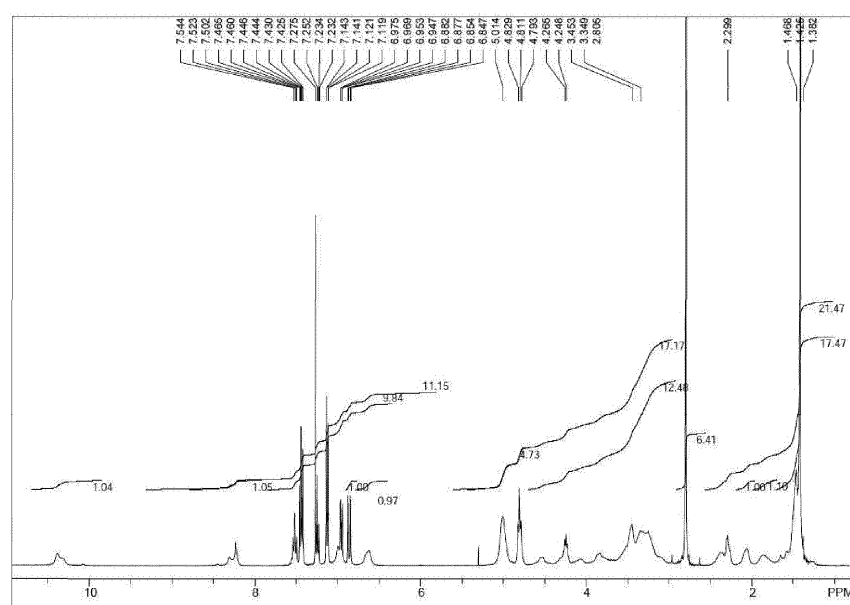
033900



Шкала 2тета
ФИГ. 4

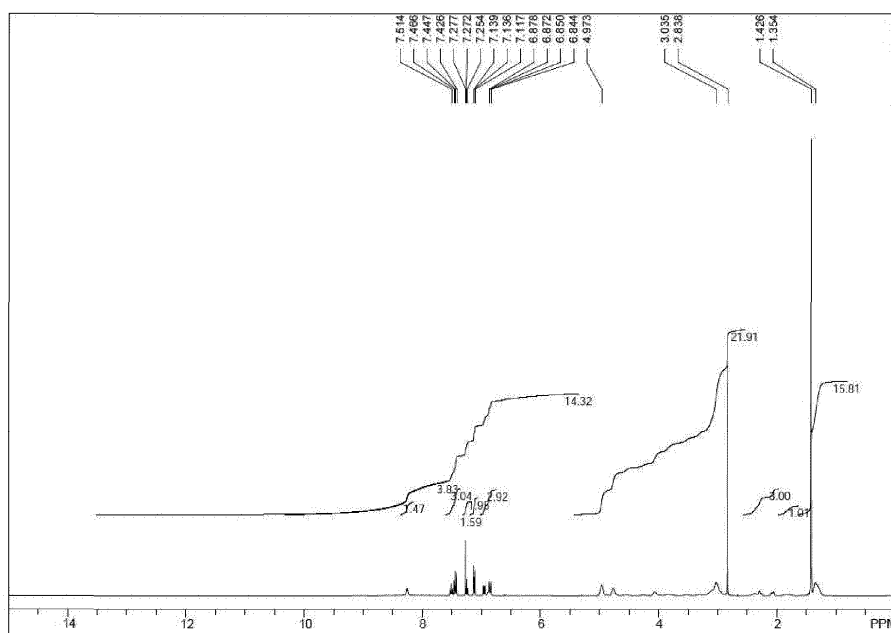


Шкала 2тета
Фиг. 4А

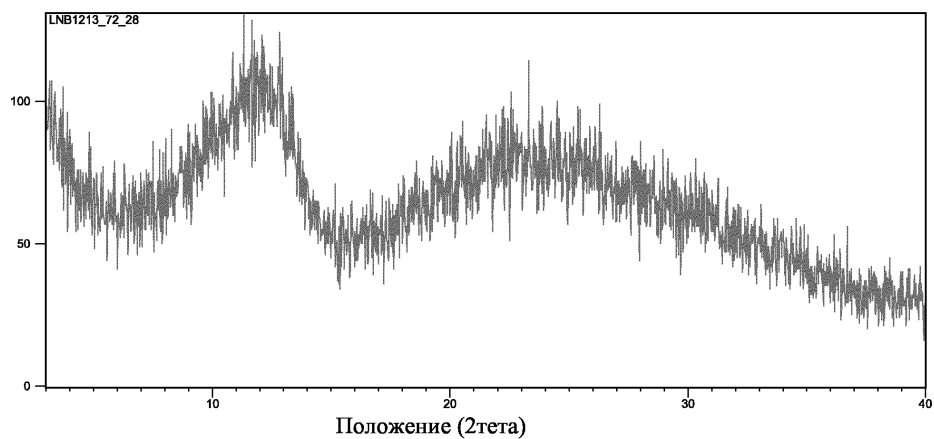


ФИГ. 4В

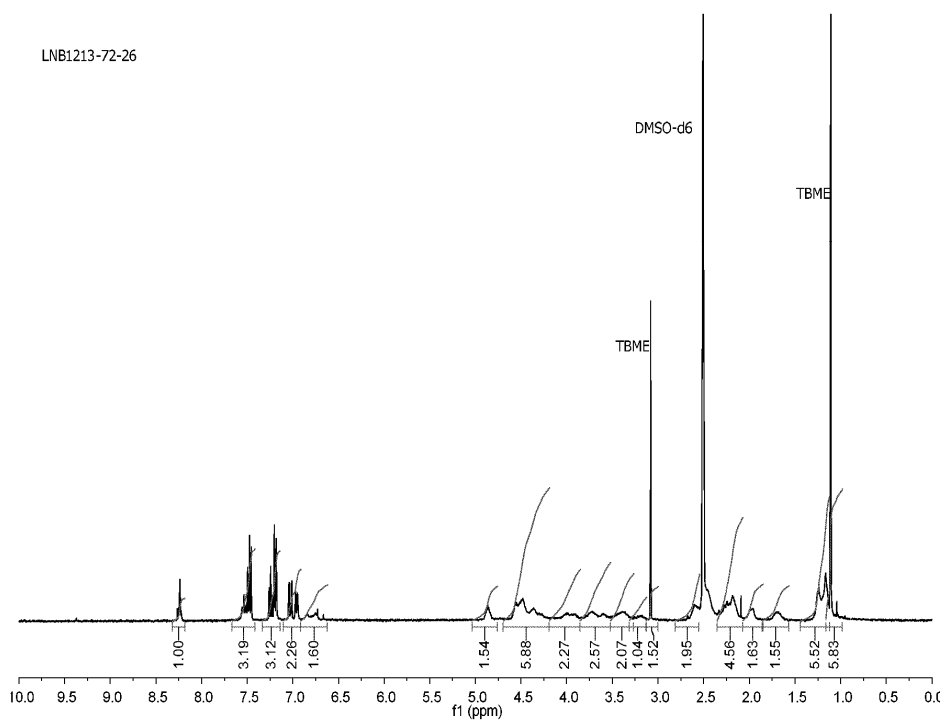
033900



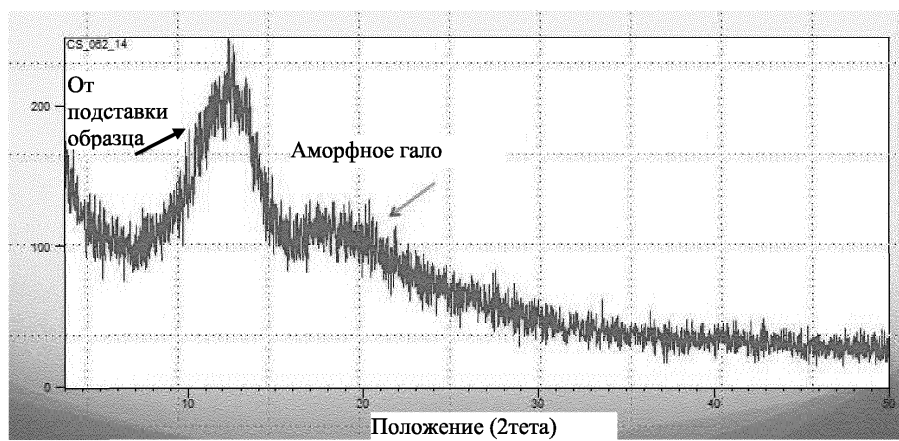
Фиг. 4С



Фиг. 5



Фиг. 5А



Фиг. 6

Нос полностью очищен после 28 дней лечения



До лечения



Через 28 дней после лечения

Фиг. 7

**Полное излечение после 28 дней лечения: нормальные подушечки стоп
(нормальная походка возобновилась в течение нескольких дней)**



До лечения



Через 28 дней после лечения

Фиг. 8



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2
