

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **044230**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- (45) Дата публикации и выдачи патента **2023.08.02**
- (21) Номер заявки **202191534**
- (22) Дата подачи заявки **2019.12.05**
- (51) Int. Cl. **C07D 495/04 (2006.01)**  
**A61P 35/00 (2006.01)**  
**A61P 37/00 (2006.01)**  
**A61K 31/519 (2006.01)**

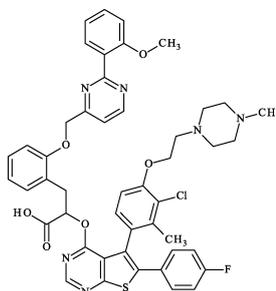
---

**(54) НОВЫЕ КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ MCL-1 ИНГИБИТОРА, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И СОДЕРЖАЩИЕ ИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ**


---

- (31) **18306634.9**
- (32) **2018.12.06**
- (33) **EP**
- (43) **2021.10.27**
- (86) **PCT/EP2019/083773**
- (87) **WO 2020/115183 2020.06.11**
- (71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬЕ (FR);**  
**ВЕРНАЛИС (P&D) ЛИМИТЕД (GB)**
- (56) **WO-A1-2015097123**  
**WO-A1-2016207225**  
CAIRA ED - MONTCHAMP JEAN-LUC:  
"Crystalline Polymorphism of Organic Compounds",  
TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY; [TOPICS IN  
CURRENT CHEMISTRY], SPRINGER, BERLIN,  
DE, vol. 198, 1 January 1998 (1998-01-01), pages  
163-208, XP008166276, ISSN: 0340-1022 page 165,  
last paragraph - page 166, paragraph 1
- (72) Изобретатель:  
**Де Ба Эмили, Овре Жюльен, Линч**  
**Майкл, Леблан Николя (FR)**
- (74) Представитель:  
**Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,**  
**Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов**  
**А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,**  
**Кузнецова Т.В. (RU)**

- 
- (57) Кристаллические формы соединения А:



охарактеризованные с помощью диаграммы порошковой рентгеновской дифракции, спектра твердотельной <sup>13</sup>C ЯМР, спектра MIR и спектра комбинационного рассеяния света Рамана, и фармацевтические композиции, содержащие их.

**B1****044230****044230****B1**

### Область техники

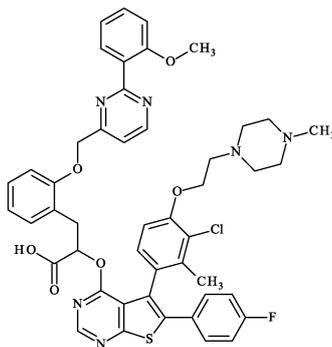
Настоящее изобретение относится к новым кристаллическим формам 2-{{5-{{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]окси}-3-(2-{{2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}-фенил)пропановой кислоты, которую в данном описании называют соединение А. В данном описании раскрыты кристаллические формы 2-{{5-{{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]окси}-3-(2-{{2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}-фенил)пропановой кислоты, которые также называют кристаллические формы А и М. Кроме того, в данном описании раскрыты две другие кристаллические формы 2-{{5-{{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]окси}-3-(2-{{2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}-фенил)пропановой кислоты, которые называют кристаллические формы М<sub>Н</sub> и М<sub>НД</sub>.

Настоящее изобретение дополнительно раскрывает способ получения указанных кристаллических форм 2-{{5-{{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]окси}-3-(2-{{2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}-фенил)пропановой кислоты.

Настоящее изобретение дополнительно раскрывает фармацевтические композиции, содержащие указанные кристаллические формы 2-{{5-{{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]окси}-3-(2-{{2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}-фенил)пропановой кислоты, и применение указанных композиций для лечения рака, заболеваний иммунной системы и аутоиммунных заболеваний.

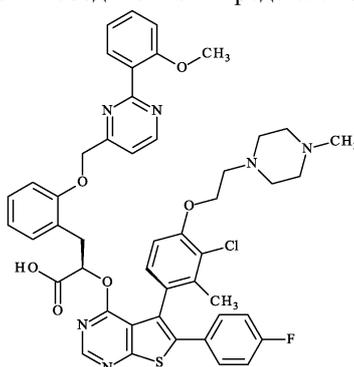
### Предпосылки создания изобретения

2-{{5-{{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]окси}-3-(2-{{2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}-фенил)пропановая кислота,



представляет собой Мсl-1 ингибитор, полезный для лечения рака, заболеваний иммунной системы и аутоиммунных заболеваний, получение, применение и фармацевтические композиции которого ранее описаны в WO 2015/097123, содержание которого включено в данное описание путем ссылки. Его получение специально раскрыто в примере 30 патентной заявки WO 2015/097123.

В конкретном варианте воплощения соединения А представляет собой



(211)-2-{{(5S<sub>a</sub>)-5-{{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]окси}-3-(2-{{2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}-фенил)пропановую кислоту. В дополнительном варианте воплощения соединения А, используемое в композиции, описанной в данной заявке, представляет собой свободную молекулу (не ее соль).

Хотя соединение А является очень многообещающим лекарственным средством, его сложно приготовить. В воде его растворимость ниже 0,001 мг/мл (при рН 7,5). Поскольку химическое вещество может проявлять различные физические свойства, находясь в той или иной кристаллической форме, этот полиморфизм молекулы лекарственного средства может влиять на срок хранения, растворимость, рецептурные свойства, технологические свойства и действие лекарственного средства. Кроме того, разные полиморфы могут иметь разные скорости поглощения в организме, что приводит к более низкой или более

высокой биологической активности, чем желательна. В крайних случаях нежелательный полиморф может даже проявлять токсичность. Таким образом, понимание и контроль полиморфизма дает явное преимущество в выводе на рынок новых лекарственных средств, которые могут быть более активными, более стабильными или более дешевыми в производстве. Однако несмотря на то, что полиморфизм был предметом интенсивных исследований, понимание и контроль этого явления представляет собой серьезную научную проблему. Трудно предсказать, будет ли данная молекула кристаллизоваться в одной или нескольких кристаллических формах, и найти условия, приводящие к такой кристаллизации.

С промышленной точки зрения крайне важно иметь возможность синтезировать соединение с превосходной чистотой, особенно в идеально воспроизводимой форме, обладающее ценными характеристиками растворения, фильтрации, сушки, простотой приготовления и стабильностью, позволяющей его длительное хранение без особых требований к уровням температуры, света, влажности или кислорода.

Настоящее изобретение относится к новым кристаллическим формам соединения А с вышеупомянутыми преимуществами, а также описывает способы получения соединения А в четко определенной, идеально воспроизводимой кристаллической форме (в частности, в форме А или форме М), имеющей очень хорошую стабильность, что совместимо с промышленными ограничениями приготовления, особенно фильтрации и хранения фармацевтических композиций.

#### Краткое описание фигур

На фиг. 1 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма (XRPD) соединения А, кристаллическая форма М.

На фиг. 2 показано увеличенное изображение дифрактограммы XRPD соединения А, кристаллическая форма М.

На фиг. 3 показан профиль сорбции воды (ДСП) соединения А, кристаллическая форма М.

На фиг. 4 показан спектр твердотельной спектроскопии <sup>13</sup>С ЯМР соединения А, кристаллическая форма М.

На фиг. 5 показан спектр средней ИК области (MIR) соединения А, кристаллическая форма М.

На фиг. 6 показано увеличенное изображение спектра MIR соединения А, кристаллическая форма М.

На фиг. 7 показан спектр комбинационного рассеяния света Рамана соединения А, кристаллическая форма М.

На фиг. 8 показано увеличенное изображение спектра комбинационного рассеяния света Рамана соединения А, кристаллическая форма М.

На фиг. 9 показан ORTEP рисунок соединения А, кристаллическая форма М.

На фиг. 10 показана дифрактограмма XRPD соединения А, кристаллическая форма А.

На фиг. 11 показаны профили дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) и термогравиметрического анализа (ТГА) соединения А, кристаллическая форма М.

На фиг. 12 показана дифрактограмма XRPD соединения А, кристаллическая форма М<sub>Н</sub>.

На фиг. 13 показана дифрактограмма XRPD соединения А, кристаллическая форма М<sub>НД</sub>.

#### Подробное описание изобретения

Соединение А означает 2-{{5-{{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил}окси}}-3-(2-{{2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил}метокси}}фенил)пропановую кислоту, более предпочтительно (2R)-2-{{(5S<sub>a</sub>)-5-{{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил}окси}}-3-(2-{{2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил}метокси}}фенил)пропановую кислоту.

Используемый в данном описании термин "содержащий" означает "включающий" и не подразумевает исключения присутствия какого-либо дополнительного компонента, если контекст не предполагает иное, например, когда сумма компонентов вместе составляет 100%.

"Рак" означает класс заболевания, при котором группа клеток демонстрирует неконтролируемый рост. Типы рака включают гематологический рак (лимфома и лейкемия) и солидные опухоли, включая карциному, саркому или бластому. "Рак" включает рак мочевого пузыря, рак мозга, рак молочной железы, рак матки, хронические лимфоидные лейкозы, колоректальный рак, рак пищевода, рак печени, лимфобластные лейкозы, острый миелоидный лейкоз, лимфомы (например, неходжкинская В-клеточная лимфома или диффузная В-крупноклеточная лимфома), меланомы, злокачественные болезни крови (например, миелодиспластический синдром), миеломы (например, множественная миелома), рак яичников, немелкоклеточный рак легких, рак простаты, рак поджелудочной железы и мелкоклеточный рак легких.

"Свободная молекула" и "свободное основание" используются в данном описании взаимозаменяемо и относятся к соединению А, если оно не находится в форме соли.

"По сути чистый", когда используется для кристаллической формы соединения А, означает имеющий чистоту более 90 мас.%, предпочтительно более 95 мас.%, более предпочтительно более 97 мас.%, еще более предпочтительно более 99 мас.%, а также включая чистоту, которая равняется примерно 100 мас.% соединения А в пересчете на массу соединения.

"ICH" означает Международный совет по гармонизации технических требований к фармацевтическим препаратам для человека.

#### Варианты осуществления изобретения

Ниже описан ряд вариантов осуществления изобретения.

Е1. Кристаллическая Форма М 2-[[5-{{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил}окси]-3-(2-{{2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил}метокси}фенил)пропановой кислоты (соединение А).

Е2. Кристаллическая форма М соединения А в соответствии с Е1 находится по сути в чистой форме.

Е3. Кристаллическая форма М соединения А в соответствии с Е1 или Е2 характеризуется тем, что она имеет диаграмму порошковой рентгеновской дифракции, показывающую по крайней мере следующие дифракционные линии (Брэгговский угол 2 тета, выраженный в градусах  $\pm 0,2^\circ$ ): 8,94 и 18,24.

Е4. Кристаллическая форма М соединения А в соответствии с Е1 или Е2 характеризуется тем, что она имеет диаграмму порошковой рентгеновской дифракции, показывающую по крайней мере 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или все из следующих дифракционных линий (Брэгговский угол 2 тета, выраженный в градусах  $\pm 0,2^\circ$ ): 6,27; 8,94; 9,09; 12,16; 13,67; 14,75; 15,06; 16,97; 17,22; 17,44; 18,24; 19,16; 19,93; 20,91; 25,88.

Е5. Кристаллическая форма М соединения А в соответствии с Е4 характеризуется тем, что она имеет диаграмму порошковой рентгеновской дифракции, содержащую следующие дифракционные линии (Брэгговский угол 2 тета, выраженный в градусах  $\pm 0,2^\circ$ ): 8,94; 13,67; 14,75; 17,22; 18,24.

Е6. Кристаллическая форма М соединения А в соответствии с Е4 характеризуется тем, что она имеет диаграмму порошковой рентгеновской дифракции, содержащую следующие дифракционные линии (Брэгговский угол 2 тета, выраженный в градусах  $\pm 0,2^\circ$ ): 6,27; 8,94; 9,09; 12,16; 13,67; 14,75; 15,06; 16,97; 17,22; 17,44; 18,24; 19,16; 19,93; 20,91; 25,88.

Е7. Кристаллическая форма М соединения А в соответствии с Е6 характеризуется тем, что она имеет следующую диаграмму порошковой рентгеновской дифракции, измеренную в трансмиссионном режиме спиннера (spinner transmission mode) с помощью дифрактометра Empyrean фирмы PANalytical с детектором PIXCel 1D и выраженную с помощью положения линий (Брэгговский угол 2 тета, выраженный в градусах  $\pm 0,2^\circ$ ) и межплоскостного расстояния d (выраженное в Å):

Линия №	Угол 2-тета (градусы)	Межплоскостное расстояние (Å)
1	6,27	14,10
2	8,94	9,89
3	9,09	9,73
4	12,16	7,28
5	13,67	6,48
6	14,75	6,00
7	15,06	5,88
8	16,97	5,22
9	17,22	5,15
10	17,44	5,08
11	18,24	4,86
12	19,16	4,63
13	19,93	4,45
14	20,91	4,25
15	25,88	3,44

Е8. Кристаллическая форма М соединения А, в соответствии с любым из Е1-Е7, характеризуется тем, что она имеет спектр твердотельной спектроскопии  $^{13}\text{C}$  CP/MAS ЯМР, содержащий следующие пики (выраженные в ppm  $\pm 0,2$  ppm): 175,1, 153,7, 134,8, 108,9, 71,4 и 35,1.

Е9. Кристаллическая форма М соединения А, в соответствии с любым из Е1-Е7, характеризуется тем, что она имеет спектр твердотельной спектроскопии  $^{13}\text{C}$  CP/MAS ЯМР, содержащий следующие пики (выраженные в ppm  $\pm 0,2$  ppm): 175,1, 168,5, 167,4, 164,6, 162,6, 157,5, 156,3, 153,7, 135,5, 134,8, 130,4, 129,9, 128,4, 126,8, 120,9, 119,9, 118,5, 116,9, 112,5, 111,1, 108,9, 78,7, 71,4, 54,9, 42,1, 35,1 и 18,2.

Е10. Кристаллическая форма М соединения А, в соответствии с любым из Е1-Е7, характеризуется тем, что она имеет спектр комбинационного рассеяния света Рамана, содержащий следующие пики (выраженные в  $\text{cm}^{-1}$ ): 1516,0, 1220,0, 770,0, 752,0, 380,0.

Е11. Кристаллическая форма М соединения А, в соответствии с любым из Е1-Е7, характеризуется тем, что она имеет спектр комбинационного рассеяния света Рамана, содержащий следующие пики (выраженные в  $\text{cm}^{-1}$ ): 1602,0, 1544,0, 1518,0, 1478,0, 1376,0, 1286,0, 1220,0, 1164,0, 1130,0, 1048,0, 1034,0, 988,0, 812,0, 770,0, 752,0, 634,0, 566,0, 508,0, 414,0, 380,0, 254,0.

Е12. Фармацевтическая композиция, содержащая в качестве активного ингредиента кристаллическую форму М соединения А в соответствии с любым из Е1-Е11 в сочетании с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, глидантами, разбавителями, наполнителями или стабилизаторами.

Е13. Фармацевтическая композиция в соответствии с Е12 для применения в лечении рака, аутоиммунных заболеваний и заболеваний иммунной системы.

Е14. Фармацевтическая композиция для применения в соответствии с Е13, где рак выбран из рака

мочевого пузыря, рака мозга, рака молочной железы, рака матки, хронических лимфоидных лейкозов, колоректального рака, рака пищевода, рака печени, лимфобластных лейкозов, острого миелоидного лейкоза, лимфом (например, неходжкинская В-клеточная лимфома или диффузная В-крупноклеточная лимфома), меланом, злокачественных болезней крови (например, миелодиспластический синдром), миелом (например, множественная миелома), рака яичников, немелкоклеточного рака легких, рака простаты, рака поджелудочной железы и мелкоклеточного рака легких.

E15. Кристаллическая форма М соединения А в соответствии с любым из E1-E11 для применения в качестве лекарственного средства.

E16. Кристаллическая форма М соединения А в соответствии с любым из E1-E11 для применения в лечении рака, аутоиммунных заболеваний и заболеваний иммунной системы.

E17. Кристаллическая форма М соединения А для применения в соответствии с E16, где рак выбран из рака мочевого пузыря, рака мозга, рака молочной железы, рака матки, хронических лимфоидных лейкозов, колоректального рака, рака пищевода, рака печени, лимфобластных лейкозов, острого миелоидного лейкоза, лимфом (например, неходжкинская В-клеточная лимфома или диффузная В-крупноклеточная лимфома), меланом, злокачественных болезней крови (например, миелодиспластический синдром), миелом (например, множественная миелома), рака яичников, немелкоклеточного рака легких, рака простаты, рака поджелудочной железы и мелкоклеточного рака легких.

E18. Способ получения кристаллической формы М соединения А в соответствии с любым из E1-E11, где соединение А кристаллизуют в растворителе, выбранном из толуола, 2-метилтетрагидрофурана (Me-ТГФ) или смеси толуола и метил-трет-бутилового эфира (МТБЭ), более предпочтительно толуола или смеси толуола и МТБЭ.

E19. Способ получения кристаллической формы М соединения А в соответствии с E18, где растворитель представляет собой смесь толуола и МТБЭ, предпочтительно 75/25 мас./мас. смесь толуол/МТБЭ.

E20. Способ получения кристаллической формы М соединения А в соответствии с E18, где концентрация Соединения А в растворителе составляет от 5 до 15% мас./мас. предпочтительно от 7 до 13% мас./мас. более предпочтительно от 10 до 12,5% мас./мас.

E21. Способ получения кристаллической формы М соединения А в соответствии с любым из E18-E20, где суспензию соединения А в растворителе, полученную в процессе, фильтруют и сушат в вакууме при температуре от 20 до 80°C, предпочтительно от 20 до 75°C, более предпочтительно от 35 до 75°C.

E22. Способ получения кристаллической формы М соединения А в соответствии с E19, где суспензию соединения А в растворителе, полученную в процессе, фильтруют и сушат в два этапа, включающих:

первый этап, в котором отфильтрованное твердое вещество сушат в вакууме при 20°C до достижения ИСН предела остаточного растворителя для МТБЭ, и

второй этап, в котором твердое вещество, полученное на первом этапе, сушат в вакууме при 70°C до достижения ИСН предела остаточного растворителя для толуола.

E23. Способ получения кристаллической формы М соединения А в соответствии с любым из E18-E22, в котором кристаллизацию вызывают введением затравки, используя очень маленькое количество кристаллической формы М соединения А, в частности кристаллизацию вызывают введением затравки, используя 0,5-5% мас./мас. кристаллической формы М соединения А, предпочтительно 0,5-3%.

E24. Способ получения кристаллической формы М соединения А в соответствии с E23, в котором кристаллизацию вызывают введением затравки при температуре от 20 до 60°C.

E25. Способ получения кристаллической формы М соединения А в соответствии с E24, в котором кристаллизацию вызывают введением затравки при температуре от 30 до 45°C.

E26. Кристаллическая форма А 2- $\{[5-\{3\text{-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]окси\}-3-(2-\{[2-(2\text{-метоксифенил})пиримидин-4-ил]метокси\}фенил)пропановой кислоты (соединение А).$

E27. Кристаллическая форма А соединения А в соответствии с E26 находится по сути в чистой форме.

E28. Кристаллическая форма А соединения А в соответствии с E26 или E27 характеризуется тем, что она имеет диаграмму порошковой рентгеновской дифракции, показывающую по крайней мере следующие дифракционные линии (Брэгговский угол 2 тета, выраженный в градусах  $\pm 0,2^\circ$ ): 7,52 и 16,61.

E29. Кристаллическая форма А соединения А в соответствии с E26 или E27 характеризуется тем, что она имеет диаграмму порошковой рентгеновской дифракции, показывающую по крайней мере 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 или все из следующих дифракционных линий (Брэгговский угол 2 тета, выраженный в градусах  $\pm 0,2^\circ$ ): 7,52; 8,89; 9,58; 10,35; 11,25; 13,08; 14,44; 16,61; 17,07; 17,71; 19,10; 20,60; 20,80; 21,69; 22,14; 23,63; 27,36.

E30. Кристаллическая форма А соединения А в соответствии с E29 характеризуется тем, что она имеет диаграмму порошковой рентгеновской дифракции, показывающую следующие дифракционные линии (Брэгговский угол 2 тета, выраженный в градусах  $\pm 0,2^\circ$ ): 7,52; 8,89; 10,35; 16,61; 19,10.

E31. Кристаллическая форма А соединения А в соответствии с E29 характеризуется тем, что она имеет диаграмму порошковой рентгеновской дифракции, показывающую следующие дифракционные

линии (Брэгговский угол  $2\theta$ , выраженный в градусах  $\pm 0,2^\circ$ ): 7,52; 8,89; 9,58; 10,35; 11,25; 13,08; 14,44; 16,61; 17,07; 17,71; 19,10; 20,60; 20,80; 21,69; 22,14; 23,63; 27,36.

Е32. Кристаллическая форма А соединения А в соответствии с Е31 характеризуется тем, что она имеет следующую диаграмму порошковой рентгеновской дифракции, измеренную в трансмиссионном режиме спиннера с помощью дифрактометра Empyrean фирмы PANalytical с детектором PIXCel 1D и выраженную с помощью положения линий (Брэгговский угол  $2\theta$ , выраженный в градусах  $\pm 0,2^\circ$ ) и межплоскостного расстояния  $d$  (выраженное в Å):

Линия №	Угол $2\theta$ -та (градусы)	Межплоскостное расстояние (Å)
1	7,52	11,76
2	8,89	9,95
3	9,58	9,23
4	10,35	8,55
5	11,25	7,87
6	13,08	6,77
7	14,44	6,13
8	16,61	5,34
9	17,07	5,19
10	17,71	5,01
11	19,10	4,64
12	20,60	4,31
13	20,80	4,27
14	21,69	4,10
15	22,14	4,02
16	23,63	3,77
17	27,36	3,25

Е33. Фармацевтическая композиция, содержащая в качестве активного ингредиента кристаллическую форму М соединения А в соответствии с любым из Е26-Е32 в сочетании с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, глидантами, разбавителями, наполнителями или стабилизаторами.

Е34. Фармацевтическая композиция в соответствии с Е33 для применения в лечении рака, аутоиммунных заболеваний и заболеваний иммунной системы.

Е35. Фармацевтическая композиция для применения в соответствии с Е34, где рак выбран из рака мочевого пузыря, рака мозга, рака молочной железы, рака матки, хронических лимфоидных лейкозов, колоректального рака, рака пищевода, рака печени, лимфобластных лейкозов, острого миелоидного лейкоза, лимфом (например, неходжкинская В-клеточная лимфома или диффузная В-крупноклеточная лимфома), меланом, злокачественных болезней крови (например, миелодиспластический синдром), миелом (например, множественная миелома), рака яичников, немелкоклеточного рака легких, рака простаты, рака поджелудочной железы и мелкоклеточного рака легких.

Е36. Способ получения кристаллической формы А соединения А в соответствии с любым из Е26-Е32, соединение А кристаллизуют в растворителе, выбранном из диметокси-1,2-этана (ДМЭ) или смеси диметокси-1,2-этана и ди-изопропилового эфира (ДИПЭ).

Е37. Способ получения кристаллической формы М соединения А в соответствии с Е18, в котором соединение А представляет собой кристаллическую форму А соединения А.

Е38. Кристаллическая форма  $M_H$  2- $\{5\text{-}\{3\text{-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}\text{-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил}\}\text{окси}\}\text{-3-(2-}\{[2\text{-метоксифенил]пиримидин-4-ил}\}\text{метокси}\}\text{фенил}\}$ пропановой кислоты (соединение А).

Е39. Кристаллическая форма  $M_H$  соединения А в соответствии с Е38 находится по сути в чистой форме.

Е40. Кристаллическая форма  $M_H$  соединения А в соответствии с Е38 или Е39, характеризуется тем, что она имеет диаграмму порошковой рентгеновской дифракции, показывающую по крайней мере следующие дифракционные линии (Брэгговский угол  $2\theta$ , выраженный в градусах  $\pm 0,2^\circ$ ): 11,05 и 20,04.

Е41. Кристаллическая форма  $M_H$  соединения А в соответствии с Е38 или Е39, характеризуется тем, что она имеет диаграмму порошковой рентгеновской дифракции, показывающую по крайней мере 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 или все из следующих дифракционных линий (Брэгговский угол  $2\theta$ , выраженный в градусах  $\pm 0,2^\circ$ ): 6,29, 7,26, 7,92, 8,35, 10,11, 11,05, 11,49, 12,74, 16,72, 17,36, 18,47, 20,04, 20,53, 21,07, 21,58, 22,22, 23,15, 24,41.

Е42. Кристаллическая форма  $M_H$  соединения А в соответствии с Е41 характеризуется тем, что она имеет диаграмму порошковой рентгеновской дифракции, имеющую следующие дифракционные линии (Брэгговский угол  $2\theta$ , выраженный в градусах  $\pm 0,2^\circ$ ): 7,26, 7,92, 11,05, 12,74, 20,04, 20,53, 24,41.

Е43. Кристаллическая форма  $M_H$  соединения А в соответствии с Е41 характеризуется тем, что она имеет диаграмму порошковой рентгеновской дифракции, имеющую следующие дифракционные линии (Брэгговский угол  $2\theta$ , выраженный в градусах  $\pm 0,2^\circ$ ): 6,29, 7,26, 7,92, 8,35, 10,11, 11,05, 11,49, 12,74,

16,72, 17,36, 18,47, 20,04, 20,53, 21,07, 21,58, 22,22, 23,15, 24,41.

Е44. Кристаллическая форма  $M_H$  соединения А в соответствии с Е43 характеризуется тем, что она имеет следующую диаграмму порошковой рентгеновской дифракции, измеренную в трансмиссионном режиме спиннера с помощью дифрактометра Empyrean фирмы PANalytical с детектором PIXCel 1D и выраженную с помощью положения линий (Брэгговский угол  $2\theta$ , выраженный в градусах  $\pm 0,2^\circ$ ) и межплоскостного расстояния  $d$  (выраженное в Å):

Линия №	Угол $2\theta$ (градусы)	Межплоскостное расстояние (Å)
1	6,29	14,056
2	7,26	12,181
3	7,92	11,170
4	8,35	10,594
5	10,11	8,751
6	11,05	8,008
7	11,49	7,699
8	12,74	6,949
9	16,72	5,304
10	17,36	5,109
11	18,47	4,805
12	20,04	4,431
13	20,53	4,326
14	21,07	4,216
15	21,58	4,118
16	22,22	4,001
17	23,15	3,841
18	24,41	3,647

Е45. Фармацевтическая композиция, содержащая в качестве активного ингредиента кристаллическую форму  $M_H$  соединения А в соответствии с любым из Е38-Е44 в сочетании с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, глидантами, разбавителями, наполнителями или стабилизаторами.

Е46. Фармацевтическая композиция в соответствии с Е45 для применения в лечении рака, аутоиммунных заболеваний и заболеваний иммунной системы.

Е47. Фармацевтическая композиция для применения в соответствии с Е46, где рак выбран из рака мочевого пузыря, рака мозга, рака молочной железы, рака матки, хронических лимфоидных лейкозов, колоректального рака, рака пищевода, рака печени, лимфобластных лейкозов, остро миелоидного лейкоза, лимфом (например, неходжкинская В-клеточная лимфома или диффузная В-крупноклеточная лимфома), меланом, злокачественных болезней крови (например, миелодиспластический синдром), миелом (например, множественная миелома), рака яичников, немелкоклеточного рака легких, рака простаты, рака поджелудочной железы и мелкоклеточного рака легких.

Е48. Кристаллическая форма  $M_{HD}$  2- $\{[5-\{3\text{-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}\}-6-(4\text{-фторфенил})\}тиено[2,3-d]пиримидин-4\text{-ил}\}окси\}-3-(2-\{2-(2\text{-метоксифенил})пиримидин-4\text{-ил}\}метокси\}фенил\}пропановой кислоты (соединение А).$

Е49. Кристаллическая форма  $M_{HD}$  соединения А в соответствии с Е48 находится по сути в чистой форме.

Е50. Кристаллическая форма  $M_{HD}$  соединения А в соответствии с Е48 или Е49 характеризуется тем, что она имеет диаграмму порошковой рентгеновской дифракции, показывающую по крайней мере следующие дифракционные линии (Брэгговский угол  $2\theta$ , выраженный в градусах  $\pm 0,2^\circ$ ): 13,30 и 21,00.

Е51. Кристаллическая форма  $M_{HD}$  соединения А в соответствии с Е48 или Е49 характеризуется тем, что она имеет диаграмму порошковой рентгеновской дифракции, показывающую по крайней мере 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 или все из следующих дифракционных линий (Брэгговский угол  $2\theta$ , выраженный в градусах  $\pm 0,2^\circ$ ): 6,03, 8,45, 10,14, 10,42, 11,29, 11,82, 13,30, 15,85, 17,07, 17,77, 18,05, 18,84, 19,14, 20,05, 21,00, 21,92, 22,99, 27,27.

Е52. Кристаллическая форма  $M_{HD}$  соединения А в соответствии с Е51 характеризуется тем, что она имеет диаграмму порошковой рентгеновской дифракции, имеющую следующие дифракционные линии (Брэгговский угол  $2\theta$ , выраженный в градусах  $\pm 0,2^\circ$ ): 10,14, 13,30, 15,85, 18,05, 18,84, 19,14, 21,00.

Е53. Кристаллическая форма  $M_{HD}$  соединения А в соответствии с Е51 характеризуется тем, что она имеет диаграмму порошковой рентгеновской дифракции, имеющую следующие дифракционные линии (Брэгговский угол  $2\theta$ , выраженный в градусах  $\pm 0,2^\circ$ ): 6,03, 8,45, 10,14, 10,42, 11,29, 11,82, 13,30, 15,85, 17,07, 17,77, 18,05, 18,84, 19,14, 20,05, 21,00, 21,92, 22,99, 27,27.

Е54. Кристаллическая форма  $M_{HD}$  соединения А в соответствии с Е53 характеризуется тем, что она имеет следующую диаграмму порошковой рентгеновской дифракции, измеренную в трансмиссионном режиме спиннера с помощью дифрактометра Empyrean фирмы PANalytical с детектором PIXCel 1D и выраженную с помощью положения линий (Брэгговский угол  $2\theta$ , выраженный в градусах  $\pm 0,2^\circ$ ) и

межплоскостного расстояния  $d$  (выраженное в Å):

Линия №	Угол 2-тета (градусы)	Межплоскостное расстояние (Å)
1	6,03	14,647
2	8,45	10,459
3	10,14	8,720
4	10,42	8,491
5	11,29	7,835
6	11,82	7,484
7	13,30	6,656
8	15,85	5,591
9	17,07	5,194
10	17,77	4,990
11	18,05	4,915
12	18,84	4,710
13	19,14	4,636
14	20,05	4,429
15	21,00	4,231
16	21,92	4,056
17	22,99	3,868
18	27,27	3,270

E55. Фармацевтическая композиция, содержащая в качестве активного ингредиента кристаллическую форму  $M_{HD}$  соединения А в соответствии с любым из E48-E54 в сочетании с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, глидантами, разбавителями, наполнителями или стабилизаторами.

E56. Фармацевтическая композиция в соответствии с E55 для применения в лечении рака, аутоиммунных заболеваний и заболеваний иммунной системы.

E57. Фармацевтическая композиция для применения в соответствии с E56, где рак выбран из рака мочевого пузыря, рака мозга, рака молочной железы, рака матки, хронических лимфоидных лейкозов, колоректального рака, рака пищевода, рака печени, лимфобластных лейкозов, острого миелоидного лейкоза, лимфом (например, неходжкинская В-клеточная лимфома или диффузная В-крупноклеточная лимфома), меланом, злокачественных болезней крови (например, миелодиспластический синдром), миелом (например, множественная миелома), рака яичников, немелкоклеточного рака легких, рака простаты, рака поджелудочной железы и мелкоклеточного рака легких.

Получение кристаллических форм соединения А, в частности кристаллической формы М или кристаллической формы А соединения А, имеет преимущество, которое позволяет получать фармацевтические композиции, имеющие постоянный и воспроизводимый состав и обладающие хорошими характеристиками стабильности. Получение кристаллических форм соединения А, в частности кристаллической формы  $M_H$  или кристаллической формы  $M_{HD}$  соединения А, имеет преимущество, которое позволяет получать фармацевтические композиции, имеющие постоянный и воспроизводимый состав и обладающие хорошими характеристиками стабильности.

Еще одним аспектом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая новые кристаллические формы соединения А, в частности кристаллическую форму М или кристаллическую форму А соединения А, которая может быть рецептирована в соответствии со стандартной фармацевтической практикой для использования в терапевтическом лечении (включая профилактическое лечение) рака, аутоиммунных заболеваний и заболеваний иммунной системы у млекопитающих, включая человека. Еще одним аспектом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая новые кристаллические формы соединения А, в частности кристаллическую форму  $M_H$  или кристаллическую форму  $M_{HD}$  соединения А, которая может быть рецептирована в соответствии со стандартной фармацевтической практикой для использования в терапевтическом лечении (включая профилактическое лечение) рака, аутоиммунных заболеваний и заболеваний иммунной системы у млекопитающих, включая человека.

Еще одним аспектом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая новые кристаллические формы соединения А, в частности кристаллическую форму М или кристаллическую форму А соединения А, которая может быть рецептирована в соответствии со стандартной фармацевтической практикой для использования в терапевтической комбинации для терапевтического лечения (включая профилактическое лечение) рака, аутоиммунных заболеваний и заболеваний иммунной системы у млекопитающих, включая человека. Еще одним аспектом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая новые кристаллические формы соединения А, в частности кристаллическую форму  $M_H$  или кристаллическую форму  $M_{HD}$  соединения А, которая может быть рецептирована в соответствии со стандартной фармацевтической практикой для использования в терапевтической комбинации для терапевтического лечения (включая профилактическое лечение) рака, аутоиммунных заболеваний и заболеваний иммунной системы у млекопитающих, включая человека.

Следующим аспектом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, содержа-

шая кристаллические формы соединения А, в частности кристаллическую форму М или кристаллическую форму А соединения А, в сочетании с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, глидантами, разбавителями, наполнителями или стабилизаторами. Подходящие носители, разбавители, глиданты, наполнители или стабилизаторы хорошо известны специалистам в данной области и включают такие материалы, как углеводы, воски, водорастворимые и/или набухающие полимеры, гидрофильные или гидрофобные материалы, желатин, масла, растворители, воду и подобные (Remington's Pharmaceutical Sciences (1995), 18-е издание, Mack Publ. Co., Easton, PA). Следующим аспектом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая кристаллические формы соединения А, в частности кристаллическую форму М<sub>Н</sub> или кристаллическую форму М<sub>НД</sub> соединения А, в сочетании с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, глидантами, разбавителями, наполнителями или стабилизаторами. Подходящие носители, разбавители, глиданты, наполнители или стабилизаторы хорошо известны специалистам в данной области и включают такие материалы, как углеводы, воски, водорастворимые и/или набухающие полимеры, гидрофильные или гидрофобные материалы, желатин, масла, растворители, воду и подобные (Remington's Pharmaceutical Sciences (1995), 18-е издание, Mack Publ. Co., Easton, PA).

Фармацевтические композиции в соответствии с настоящим изобретением будут дозироваться и вводиться таким образом, то есть в количествах, концентрациях, режимах, курсах, носителях и способах введения, которые соответствуют надлежащей медицинской практике. Факторы, которые следует учитывать в этом контексте, включают конкретное заболевание, которое лечат, клиническое состояние отдельного пациента, причину расстройства, место доставки агента, способ введения, график введения и другие факторы, известные практикующим врачам.

Кроме того, полученные таким образом кристаллические формы соединения А, в частности кристаллическая форма М или кристаллическая форма А соединения А, достаточно стабильны, чтобы обеспечить их хранение в течение длительного периода без особых условий для уровней температуры, света, влажности или кислорода. В частности, было обнаружено, что кристаллическая форма М соединения А очень стабильна в отношении температуры и влажности после 6-месячного периода хранения в различных условиях. Более конкретно, кристаллическая форма М соединения А остается стабильной после 12-месячного периода хранения в условиях 25°C/60% ОВ или 30°C/65% ОВ.

Приведенные ниже примеры иллюстрируют изобретение, но никоим образом не ограничивают его. В способе кристаллизации согласно изобретению соединение А (свободное основание) в качестве исходного материала можно получить любым способом. Например, соединение А можно синтезировать согласно WO 2015/097123.

Пример 1. Способ получения кристаллической формы М соединения А

При комнатной температуре соединение А добавляли в толуол для достижения 7% мас./мас. (масовое соотношение) концентрации. Указанную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение приблизительно 8 ч. Полученную суспензию (взвесь) затем отфильтровывали и сушили при температуре от 20 до 70°C в вакууме для того, чтобы получить кристаллическую Форму М Соединения А. Твердое вещество характеризовали с помощью диаграммы порошковой рентгеновской дифракции, как показано в примере 7.

Температура плавления: 148,7°C (определена с помощью ДСК при 10°C/минуту в атмосфере азота, используя TA Instruments Q1000 DSC)

Альтернативно, полученная взвесь перед фильтрованием может быть непосредственно использована в качестве затравки в процессе кристаллизации, как показано в примерах 2-5 в данном описании ниже.

Пример 2. Способ получения кристаллической формы М соединения А (с затравкой).

Соединение А (9 г; свободное основание) добавляли в толуол при комнатной температуре при концентрации 6,5 мл/г или 15% мас./мас. Эту смесь затем нагревали до 70°C для растворения соединения А. Указанную смесь охлаждали и, когда температура достигала приблизительно 30°C, в раствор вводили затравку - невысушенную взвесь соединения А, полученную в примере 1 (4,4% по массе исходного материала). Эту смесь дополнительно перемешивали в течение 25 ч при 5°C. Затем эту суспензию фильтровали, промывали водой и сушили при 70°C в вакууме. После высушивания, кристаллическую форму М соединения А получали с выходом приблизительно 87% и с чистотой 99,37%. Твердое вещество характеризовали с помощью диаграммы порошковой рентгеновской дифракции, как показано в примере 7.

Пример 3. Альтернативный способ получения кристаллической формы М соединения А.

Соединение А (10 г; свободное основание) переносили в толуол при комнатной температуре при концентрации 10,4 мл/г или 10% мас./мас. Затем эту смесь нагревали при 70°C и концентрировали в вакууме при 60°C для достижения концентрации 6,5 мл/г или 15% мас./мас. Эту смесь охлаждали до 43°C и в нее вносили затравку - невысушенную взвесь соединения А, полученную в примере 1 (4% по массе исходного материала). МТБЭ добавляли для того, чтобы получить 75/25 мас./мас. раствор толуол/МТБЭ. Конечная концентрация соединения А составляла 12% мас./мас. Указанную смесь охлаждали и перемешивали в течение 15 ч при 20°C. Затем эту суспензию фильтровали, промывали с помощью МТБЭ и сушили при 70°C в вакууме. После высушивания, кристаллическую форму М соединения А получали с выходом приблизительно 89% и с чистотой 99,6%. Твердое вещество характеризовали с помощью диа-

граммы порошковой рентгеновской дифракции, как показано в примере 7.

Пример 4. Альтернативный способ получения кристаллической формы М соединения А.

Соединение А (275 г; свободное основание) помещали в двухкомпонентную смесь толуол/ацетон с массовым соотношением 75/25 толуол/ацетон при комнатной температуре с концентрацией 16,5% мас./мас. Ацетон удаляли из толуола путем отгонки в вакууме при приблизительно 50°C. После прибавления толуола для достижения концентрации 16,5% мас./мас., указанную смесь нагревали до 40°C и затем вводили затравку - невысушенную взвесь соединения А, полученную в примере 1 (1-2% по массе исходного материала). После перемешивания при 40°C, МТБЭ медленно добавляли для того, чтобы получить 75/25 мас./мас. раствор толуол/МТБЭ. Конечная концентрация соединения А составляла 12% мас./мас. Указанную смесь перемешивали в течение 30 мин при 40°C и охлаждали при 20°C в течение 2 ч. Затем указанную суспензию фильтровали, промывали 75/25 мас./мас. раствором толуол/МТБЭ и сушили сначала при 20°C в вакууме до достижения ИСН предела остаточного растворителя для МТБЭ, затем сушили второй раз при 70°C в вакууме до достижения ИСН предела остаточного растворителя для толуола. После высушивания, кристаллическую форму М соединения А получали с выходом приблизительно 93% и с чистотой больше, чем 99%. Твердое вещество характеризовали с помощью диаграммы порошковой рентгеновской дифракции, как показано в примере 7.

Пример 5. Альтернативный способ получения кристаллической Формы М.

Соединения А.

Соединение А (свободное основание) помещали при комнатной температуре в двухкомпонентную смесь 2-метилтетрагидрофуран (Ме-ТГФ)/вода с соотношением приблизительно 10% воды мас./мас. с концентрацией приблизительно 12% мас./мас. Эту смесь нагревали при 40°C в вакууме для замены воды (замена растворителя) на Ме-ТГФ. Ме-ТГФ добавляли до достижения меньше чем 1% воды в конденсате и до достижения конечного объема смеси при соотношении 12% мас./мас. При 40°C, в эту смесь вводили затравку (1% по массе исходного материала) взвесь соединения А (полученную в примере 1) у Ме-ТГФ при концентрации приблизительно 7% мас./мас. После перемешивания в течение 1 ч, эту суспензию охлаждали до 10°C и перемешивали в течение еще 2 дополнительных часов. Затем эту суспензию фильтровали, промывали с помощью Ме-ТГФ и сушили при 40°C в вакууме. После высушивания, кристаллическую форму М соединения А получали с выходом приблизительно 62% и с чистотой 99,6%. Твердое вещество характеризовали с помощью диаграммы порошковой рентгеновской дифракции, как показано в примере 7.

Пример 6. Альтернативный способ получения кристаллической формы М соединения А.

Соединение А (1 кг), толуол (4,2 кг) и ацетон (1,4 кг) вводили в реактор при 20°C для растворения. Ацетон заменяли толуолом путем отгонки в вакууме (температура приблизительно 50°C) при постоянном объеме до достижения плотности толуола в ловителе конденсата. Когда плотность толуола была достигнута, объем с помощью толуола доводили до концентрации 16,5% массы продукта и температуру поддерживали при 50°C. После охлаждения до 40°C, кристаллизацию вызывали путем введения затравки - суспензии соединения А в толуоле (взвесь с концентрацией 7% массы продукта, полученная в соответствии со способом примера 1). После 2 ч выдерживания при 40°C, МТБЭ (1,8 кг) добавляли при 40°C минимум за один ч и затем реакционную смесь охлаждали до достижения 20°C. После окончания реакции эту суспензию затем фильтровали, промывали с помощью МТБЭ (3,8 кг), продували азотом до достижения 10% остаточного растворителя и сушили сначала при 20°C в вакууме до достижения ИСН предела остаточного растворителя для МТБЭ, затем сушили второй раз при 70°C в вакууме до достижения ИСН предела остаточного растворителя для толуола. После высушивания кристаллическую форму М соединения А получали с выходом приблизительно 93% и с чистотой приблизительно 99,8%. Твердое вещество характеризовали с помощью диаграммы порошковой рентгеновской дифракции, как показано в примере 7.

Пример 7. Диаграмма XRPD кристаллической формы М соединения А

Запись данных в трансмиссионном режиме спиннера осуществлялась на дифрактометре Empyrean фирмы PANalytical с детектором PIXCel 1D при следующих условиях:

напряжение: 45 кВ;

сила тока: 40 мА;

установка: тета/тета;

анод: медь;

К альфа-1 длина волны: 1,54060 Å;

К альфа-2 длина волны: 1,54443 Å;

соотношение К альфа-2/К альфа-1: 0,5;

режим измерения: непрерывный от 3,5° до 55° (Брэгговский угол 2 тета) с шагом 0,017°;

время измерения на стадию: 34,9250 с.

Диаграмма порошковой рентгеновской дифракции формы М соединения А, полученная в соответствии с любым из способов примеров 1-6, выражена через положение линий (Брэгговский угол 2 тета, выраженный в градусах  $\pm 0,2^\circ$ ) и межплоскостное расстояние (выраженное в Å) (фиг. 1 и 2). Репрезентативные линии собраны в следующей таблице:

Линия №	Угол 2-тета (градусы)	Межплоскостное расстояние (Å)
1	6,27	14,10
2	8,94	9,89
3	9,09	9,73
4	12,16	7,28
5	13,67	6,48
6	14,75	6,00
7	15,06	5,88
8	16,97	5,22
9	17,22	5,15
10	17,44	5,08
11	18,24	4,86
12	19,16	4,63
13	19,93	4,45
14	20,91	4,25
15	25,88	3,44

#### Пример 8. Гигроскопичность.

Гигроскопичность кристаллической формы М соединения А, полученной в соответствии с любым из способов примеров 1-6, оценивали с использованием метода динамической сорбции пара (ДСП). От 5 до 10 мг исследуемого образца лекарственного вещества точно взвешивали в кювету для образца ДСП, работающую при 25°C при контролируемой влажности. Массу образца регистрировали при относительной влажности 50% до достижения стабильного значения. После этого изменение массы регистрировали между 50% ОВ и 90% ОВ со скоростью 10% в час. Также регистрировали изменения массы между 90% ОВ и 0% ОВ и назад от 0% до 50% ОВ. Относительную влажность поддерживали постоянной при достижении 0 или 90% относительной влажности до тех пор, пока изменение массы не становилось менее 0,002% в минуту в течение периода времени 15 ч.

Увеличение массы образца приблизительно на 0,4% регистрировали с помощью анализа ДСП, когда образец подвергался воздействию относительной влажности от 50 до 90% при 25°C.

Уменьшение массы образца составляло приблизительно 0,5%, и было зарегистрировано от 90 до 0% относительной влажности, в то время как увеличение массы образца приблизительно на 0,1% было зарегистрировано между 0% и 50% относительной влажности.

Профиль ДСП (фиг. 3) показывает, что сорбция и десорбция воды практически обратимы без изменения кристаллической формы М, наблюдаемой на порошковой рентгеновской дифрактограмме после цикла сорбция/десорбция/сорбция воды.

Кристаллическая форма М соединения А может считаться слегка гигроскопичной в соответствии с Европейской фармакопеей (Ph. Eur.).

#### Пример 9. Кулонометрическое титрование

Содержание воды в кристаллической форме М соединения А, полученной в соответствии с любым из способов примеров 1-6, определяли кулонометрическим титрованием с использованием кулометра Metrohm, состоящего из процессора образцов 774 с печью, контроллера 774 SC, кулометра 831 KF и интерфейса дозирования 846 с программным обеспечением Tiamo 1.2. Около 10 мг точно взвешенного микронизированного лекарственного вещества вводили во флаконы, нагретые в течение 10 мин при 140°C.

Содержание воды в исследуемых образцах достигало 0,1% по весу.

#### Пример 10. Исследования стабильности кристаллической формы М соединения А.

Для всех условий хранения и периодов хранения 20 мг кристаллической формы М соединения А, полученной в соответствии с любым из процессов примеров 1-6, помещали в 30 миллилитровый флакон для анализа методом ВЭЖХ после хранения (упаковка: PVO = контейнер с открытым стеклом; VRAC PA = Двойной полиэтиленовый пакет). Получили следующие результаты:

Условия хранения Периоды хранения	25 °C 60 % ОВ VRAC PA	25 °C 90 % ОВ PVO	30 °C 65 % ОВ VRAC PA	40 °C 75 % ОВ VRAC PA	50 °C 75 % ОВ PVO
	(i) Полиморфная форма и (ii) химическая стабильность (% масс./масс.)*				
6 недель		(i) Форма М (ii) 100,0 %			(i) Форма М (ii) 100,2 %
3 месяца	(i) не исследовали (ii) 100,0 %	(i) Форма М (ii) 99,7 %	(i) не исследовали (ii) 99,6 %	(i) Форма М (ii) 99,9 %	(i) Форма М (ii) 100,1 %
6 месяцев	(i) не исследовали (ii) 99,7 %		(i) не исследовали (ii) 100,0 %	(i) Форма М (ii) 100,0 %	
12 месяцев	(i) Форма М (ii) 98,9 %		(i) Форма М (ii) 98,8 %		

\* содержание лекарственного вещества, определенное путем ЖХ (% мас./мас.) Кристаллическая форма М соединения А остается стабильной относительно температуры и влажности после 6-месячного

периода хранения в различных условиях. Более конкретно, кристаллическая форма М соединения А остается стабильной после 12-месячного периода хранения в условиях 25°C/60% ОВ или 30°C/65% ОВ.

Пример 11. Спектр твердотельной  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектроскопии кристаллической формы М соединения А.

Кристаллическую форму М соединения А, полученную в соответствии с любым из способов примеров 1-6, также охарактеризовали твердотельной спектроскопией  $^{13}\text{C}$  ядерного магнитного резонанса (фиг. 4). Спектр твердотельной  $^{13}\text{C}$  ЯМР Соединения кристаллической формы М записывали при комнатной температуре с использованием спектрометра Bruker SB Avance III 500 с 4-мм зондом типа CP/MAS SB VTN при следующих условиях:

частота: 125,7 МГц;  
 спектральная ширина: 37,5 кГц;  
 скорость вращения под магическим углом: 13 кГц;  
 импульсная программа: кросс-поляризация с развязкой SPINAL64;  
 время ожидания восстановления: 10 с;  
 время экспозиции: 46 мс;  
 время контакта: 4 мс;  
 количество сканирований: 2048.

Перед преобразованием Фурье применялось уширение линии на 5 Гц. Полученный таким образом спектр сравнивали с образцом адамантана (высокочастотный пик адамантана установлен на 38,5 ppm). Соединение А, кристаллическую форму М можно определить по присутствию следующих пиков в спектре ЯМР (выраженных в ppm  $\pm 0,2$  ppm):

Пик №	Химический сдвиг (ppm)	$\Delta\delta$ ppm (-18,2 ppm)	Пик №	Химический сдвиг (ppm)	$\Delta\delta$ ppm (-18,2 ppm)
1	175,1	156,9	15	120,9	102,7
2	168,5	150,3	16	119,9	101,7
3	167,4	149,2	17	118,5	100,3
4	164,6	146,4	18	116,9	98,7
5	162,6	144,4	19	112,5	94,3
6	157,5	139,3	20	111,1	92,9
7	156,3	138,1	21	108,9	90,7
8	153,7	135,5	22	78,7	60,5
9	135,5	117,3	23	71,4	53,2
10	134,8	116,6	24	54,9	36,7
11	130,4	112,2	25	42,1	23,9
12	129,9	111,7	26	35,1	16,9
13	128,4	110,2	27	18,2	0
14	126,8	108,6			

Столбец, озаглавленный " $\Delta\delta$  ppm", указывает относительные химические сдвиги в ppm всех пиков относительно самого низкого пика в ppm, идентифицированного в спектре  $^{13}\text{C}$  формы М.

Более конкретно, характеристические пики (выраженные в ppm  $\pm 0,2$  ppm) находятся при: 175,1, 153,7, 134,8, 108,9, 71,4 и 35,1.

Пример 12. Спектр MIR кристаллической формы М соединения А.

Кристаллическую форму М соединения А, полученную в соответствии с любым из способов примеров 1-6, также характеризовали с помощью способа спектроскопии в среднем инфракрасном диапазоне, данные которого были записаны в режиме ATR с использованием спектрометра Bruker Vertex MIR при следующих условиях:

количество сканирований: 32;  
 разрешение: 2 см $^{-1}$

Спектр MIR кристаллической формы М соединения А представлен на фиг. 5 и 6.

Характеристические пики (выраженные в см $^{-1}$ ) находятся при: 1603,7, 1569,0, 1556,5, 1544,9 1517,9, 1498,6, 1475,5, 1457,1, 1434,0, 1401,2, 1374,2, 1364,6, 1278,7, 1239,2, 1226,7, 1187,1, 1163,0, 1118,7, 1072,4, 1031,9, 995,2, 884,3, 848,6, 811,0, 795,6, 770,5, 745,5, 690,5, 670,2.

Более предпочтительно, характеристические пики (выраженные в см $^{-1}$ ) находятся при: 1475,5, 1457,1, 1434,0, 1278,7, 1226,7, 848,6, 770,5, 745,5.

Пример 13. Спектр комбинационного рассеяния света Рамана кристаллической Формы М Соединения А.

Кристаллическую форму М соединения А, полученную в соответствии с любым из способов примеров 1-6, также характеризовали с помощью способа спектроскопии комбинационного рассеяния света Рамана, данные которого записывали с использованием рамановского спектрометра Perkin-Elmer RS400 при следующих условиях:

количество сканирований: 10;  
 время экспозиции: 0,5 с;  
 мощность лазера: 100%.

Спектр комбинационного рассеяния света Рамана кристаллической формы М соединения А представлен на фиг. 7 и 8.

Характеристические пики (выраженные в  $\text{см}^{-1}$ ) находятся при: 1602,0, 1544,0, 1518,0, 1478,0, 1376,0, 1286,0, 1220,0, 1164,0, 1130,0, 1048,0, 1034,0, 988,0, 812,0, 770,0, 752,0, 634,0, 566,0, 508,0, 414,0, 380,0, 254,0.

Более предпочтительно, характеристические пики (выраженные в  $\text{см}^{-1}$ ) находятся при: 1516,0, 1220,0, 770,0, 752,0, 380,0.

Пример 14. Чистота кристаллической формы М соединения А, определенная с помощью синхронного излучения (Soleil Synchrotron, Saclay, France).

Подходящий кристалл кристаллической формы М соединения А выбирали и устанавливали на дифрактометре PROXIMA II с каналом синхротронного излучения (SOLEIL, Saclay, France). Во время сбора данных кристалл выдерживался при 100 К. Используя Olex2 (Dolomanov и соавт., J. Appl. Cryst. 2009, 42, 339-3411), структура была решена с помощью программы решения структуры ShelXT с использованием внутреннего фазирования (Sheldrick, Acta Cryst. 2015, A71, 3-8) и доработана пакетом уточнения структуры ShelXL с использованием способа наименьших квадратов путем минимизации (Sheldrick, Acta Cryst. 2015, C71, 3-8). Положения и параметры атомного замещения уточнялись методом наименьших квадратов в полноматричном приближении по F2. Размещение атомов водорода выполнено с использованием модели "наездника". Абсолютная структура была определена и соответствует чистой энантиомерной фазе соединения А.

1. Синхротронные данные записаны при 100 К, вместе с изображением термальной эллипсоиды асимметричного элемента (1 молекула соединения А):

пространственная группа  $P2_12_12_1$  (№ 19)

$a = 10,610 \text{ \AA}$

$b = 17,400 \text{ \AA}$

$c = 23,720 \text{ \AA}$

$V = 4379,0 \text{ \AA}^3$

$Z = 4$

$T = 100 \text{ K}$

На фиг. 9 показано изображение термальной эллипсоиды (полученное с использованием программы ORTEP) соединения А, кристаллическая форма М.

2. Параметры кристаллической решетки, полученные на порошковой рентгеновской дифрактограмме соединения А (форма М) при комнатной температуре:

Пространственная группа  $P2_12_12_1$  (№ 19)

$a = 10,6401 \text{ \AA}$

$b = 17,3643 \text{ \AA}$

$c = 24,0494 \text{ \AA}$

$V = 4443,3 \text{ \AA}^3$

$Z = 4$

$T = 293 \text{ K}$

3. Положения пиков и межплоскостные расстояния ( $d_{hkl}$ ), рассчитанные по данным, полученным для монокристалла (при 100 К).

Список выбранных пиков с пиковой интенсивностью в 25 раз выше уровня интенсивности шума ( $I/\sigma I \geq 25$ )

100 К	
2 тета (°)	Межплоскостное расстояние (Å)
6,29	14,03
9,02	9,80
9,12	9,68
12,29	7,20
13,67	6,47
14,86	5,96
15,13	5,85
17,12	5,18
17,29	5,12
18,30	4,84
19,38	4,58
19,94	4,45
21,12	4,20
22,47	3,95
24,71	3,60
26,12	3,41

Набор пиков, полученных из данных монокристалла, близко соответствует измеренным экспериментально (см. пример 7 для сравнения). Следовательно, эти результаты подтверждают высокую чистоту соединения А, кристаллическая форма М.

Пример 15. Способ получения кристаллической формы А соединения А и ее диаграмма порошковой рентгеновской дифракции.

Соединение А растворяли в 2-метилтетрагидрофуране при комнатной температуре при концентрации 8 мл/г и диметокси-1,2-этан (ДМЭ) добавляли для достижения концентрации 11 мл/г. Затем указанную смесь перемешивали при 35°C в течение 2 ч и 3 ч при 20°C. После кристаллизации твердое вещество отфильтровывали, промывали ацетоном и сушили в вакууме при 50°C, затем при 70°C. После высушивания получали кристаллическую форму А соединения А с выходом приблизительно 81% и с чистотой 99,5%. Твердое вещество характеризовали с помощью диаграммы порошковой рентгеновской дифракции, как описано ниже.

Температура плавления: 125,4°C (определена с помощью ДСК при 10°C/минуту в атмосфере азота, используя TA Instruments Q1000 DSC).

Вариант способа получения формы А соединения А (затравка) следующий:

соединение А растворяли в 2-метилтетрагидрофуране при комнатной температуре при концентрации приблизительно 11 мл/г и ДМЭ добавляли для достижения концентрации 11 мл/г. Четверть растворителя удаляли путем отгонки и снова добавляли ДМЭ для достижения концентрации 11 мл/г. Затем эту смесь нагревали при 35°C и вводили затравку - форму А соединения А (2% по массе исходного материала). Указанную смесь перемешивали при 35°C в течение 2 ч и 19 ч при 20°C. После кристаллизации твердое вещество отфильтровывали, промывали ацетоном и сушили в вакууме при 50°C, затем при 70°C. После высушивания получали кристаллическую форму А соединения А с выходом приблизительно 93% и с чистотой больше, чем 99,0%. Твердое вещество характеризовали с помощью диаграммы порошковой рентгеновской дифракции, как описано ниже.

Запись данных в трансмиссионном режиме спиннера осуществлялась на дифрактометре Empyrean фирмы PANalytical с детектором PIXCel 1D при следующих условиях:

напряжение: 45 кВ;

сила тока: 40 мА;

установка: тета/тета;

анод: медь;

К альфа-1 длина волны: 1,54060 Å;

К альфа-2 длина волны: 1,54443 Å;

соотношение К альфа-2/К альфа-1: 0,5;

режим измерения: непрерывный от 3,5° до 55° (Брэгговский угол 2 тета) с шагом 0,017°;

время измерения на стадию: 34,9250 с.

Диаграмма порошковой рентгеновской дифракции формы А соединения А выражена через положение линий (Брэгговский угол 2 тета, выраженный в градусах  $\pm 0,2^\circ$ ) и межплоскостное расстояние (выраженное в Å) (фиг. 10). Репрезентативные линии собраны в следующей таблице:

Линия №	Угол 2-тета (градусы)	Межплоскостное расстояние (Å)
1	7,52	11,76
2	8,89	9,95
3	9,58	9,23
4	10,35	8,55
5	11,25	7,87
6	13,08	6,77
7	14,44	6,13
8	16,61	5,34
9	17,07	5,19
10	17,71	5,01
11	19,10	4,64
12	20,60	4,31
13	20,80	4,27
14	21,69	4,10
15	22,14	4,02
16	23,63	3,77
17	27,36	3,25

Пример 16. Способ получения кристаллической формы М соединения А из кристаллической формы А соединения А.

При комнатной температуре, кристаллическую форму А соединения А, полученную в примере 14, добавляли в толуол для достижения концентрации 7% мас./мас. Указанную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч для того, чтобы закончить полиморфное превращение. Полученную суспензию (взвесь) затем отфильтровывали и сушили при температуре от 20 до 70°C в вакууме для того, чтобы получить кристаллическую форму М соединения А. Твердое вещество характеризовали с помощью диаграммы порошковой рентгеновской дифракции, как показано в примере 7.

Пример 17. Исследования стабильности кристаллической формы А соединения А.

Для всех условий хранения и периодов хранения 1,2 мг кристаллической формы А соединения А,

полученной в соответствии со способом примера 15, помещали в специальную упаковку для анализа методом ВЭЖХ после хранения. Получили следующие результаты:

Условия хранения	Упаковка	(i) Полиморфная форма (ii) Химическая стабильность (% масс./масс.)*
25 °C/ 60 % ОВ	Полиэтиленовый пакет, заполненный герметичным четырехслойным ламинированным пакетом из фольги	(i) Форма А (ii) 98,8 % через 24 месяца хранения
30 °C/ 75 % ОВ	Полиэтиленовый пакет, заполненный герметичным четырехслойным ламинированным пакетом из фольги	(i) Форма А (ii) 99,3 % через 1 месяц хранения
40 °C / 75 % ОВ	Полиэтиленовый пакет, заполненный герметичным четырехслойным ламинированным пакетом из фольги	(i) Форма А (ii) 99,5 % через 6 месяцев хранения
50 °C/ 75 % ОВ	Полиэтиленовый пакет, заполненный герметичным четырехслойным ламинированным пакетом из фольги	(i) Форма А (ii) 99,3 % через 1 месяц хранения

\* содержание лекарственного вещества, определенное путем ЖХ (% мас./мас.)

Кристаллическая форма А соединения А остается стабильной после 24-месячного периода хранения в условиях 25°C/60% ОВ. Кристаллическая форма А соединения А все еще остается стабильной относительно температуры и влажности после нескольких месяцев хранения в более жестких условиях.

Пример 18. Профили ДСК и ТГА соединения А, кристаллическая форма М.

Профиль ДСК образца соединения А, кристаллическая форма М (полученного в соответствии с любым из способов примеров 1-6), весящего приблизительно 3 мг, записывали при 10°C/минуту от 25 до 220°C в алюминиевых тиглях с игольчатыми отверстиями с нагнетаемым потоком азота в дифференциальном сканирующем калориметре TA Instruments Q2000.

Профиль ТГА образца соединения А, кристаллическая форма М (полученного в соответствии с любым из способов примеров 1-6), весящего приблизительно 7,5 мг, записывали при 10°C/минуту от 25 до 220°C в открытом алюминиевом тигле с нагнетаемым потоком азота в термогравиметрическом анализаторе TA Instruments Q5000.

Профили ДСК и ТГА (фиг. 11) показывают, что кристаллическая форма М соединения А является безводной и плавится при приблизительно 148°C.

Пример 19. Способ получения кристаллической формы М<sub>Н</sub> соединения А и ее диаграмма порошковой рентгеновской дифракции

Гидратированную форму соединения А (называемую формой М<sub>Н</sub>) получали после выдерживания формы М в воде при 25°C. Примерно 100 мл очищенной воды добавляют к 1 г соединения А, помещенному в 100 миллилитровый стеклянный сосуд. Суспензию выдерживают 4 дня при 30°C и перемешивании со скоростью 500 об./мин. Через 4 дня суспензию фильтруют под низким вакуумом и фильтрат сушат под вакуумом еще 30 мин. Получают пасту белого цвета, которая при растирании медленно превращается в белый порошок. Полученный порошок анализировали с помощью XRPD. Последующий порошковый рентгеновский анализ в сочетании с анализом содержания воды показал, что белый порошок представляет собой гидратированную форму М<sub>Н</sub>.

Запись данных осуществлялась в трансмиссионном режиме, используя дифрактометр Empyrean фирмы PANalytical с детектором PIXCel 1D при следующих условиях:

напряжение: 45 кВ;  
сила тока: 40 мА;  
установка: тета/тета;  
анод: медь;  
К альфа-1 длина волны: 1,54060 Å;  
К альфа-2 длина волны: 1,54443 Å;  
соотношение К альфа-2/К альфа-1: 0,5;  
режим измерения: непрерывный от 3,5° до 55° (Брэгговский угол 2 тета) с шагом 0,017°;  
время измерения на стадию: 35,5301 с.

Диаграмма порошковой рентгеновской дифракции формы М<sub>Н</sub> соединения А выражена через положение линий (Брэгговский угол 2 тета, выраженный в градусах ± 0,2°) и относительную интенсивность (выражена как процент относительно наиболее интенсивной линии) (фиг. 12). Репрезентативные линии собраны в следующей таблице:

Линия №	Угол 2-тета (градусы)	Межплоскостное расстояние (Å)
1	6,29	14,056
2	7,26	12,181
3	7,92	11,170
4	8,35	10,594
5	10,11	8,751
6	11,05	8,008
7	11,49	7,699
8	12,74	6,949
9	16,72	5,304
10	17,36	5,109
11	18,47	4,805
12	20,04	4,431
13	20,53	4,326
14	21,07	4,216
15	21,58	4,118
16	22,22	4,001
17	23,15	3,841
18	24,41	3,647

Содержание воды в порошке также определяли кулонометрическим способом. Результат показал, что новая кристаллическая твердая форма  $M_H$  содержит значительное количество воды (29,3%).

Пример 20. Способ получения кристаллической формы  $M_{HD}$  соединения А и ее диаграмма порошковой рентгеновской дифракции.

Новый профиль дифракции был записан, когда гидратированную форму  $M_H$  нагревали при 1°C/мин от 25 до 100°C. Порошок, полученный в результате термической обработки, анализировали с помощью XRPD. Этот новый профиль дифракции был отнесен к форме  $M_{HD}$  (т.е. дегидратированной форме гидратированной формы М).

Запись данных осуществлялась в трансмиссионном режиме, используя дифрактометр Empyrean фирмы PANalytical с детектором PIXCel 1D при следующих условиях:

напряжение: 45 кВ;

сила тока: 40 мА;

установка: тета/тета;

анод: медь;

К альфа-1 длина волны: 1,54060 Å;

К альфа-2 длина волны: 1,54443 Å;

соотношение К альфа-2/К альфа-1: 0,5;

режим измерения: непрерывный от 3,5° до 55° (Брэгговский угол 2 тета) с шагом 0,017°;

время измерения на стадию: 35,5301 с.

Диаграмма порошковой рентгеновской дифракции формы  $M_{HD}$  соединения А выражена через положение линий (Брэгговский угол 2 тета, выраженный в градусах  $\pm 0,2^\circ$ ) и относительную интенсивность (выражена как процент относительно наиболее интенсивной линии) (фиг. 13). Репрезентативные линии собраны в следующей таблице:

Линия №	Угол 2-тета поз. [°2 $\theta$ ]	Межплоскостное расстояние (Å)
1	6,03	14,647
2	8,45	10,459
3	10,14	8,72
4	10,42	8,491
5	11,29	7,835
6	11,82	7,484
7	13,30	6,656
8	15,85	5,591
9	17,07	5,194
10	17,77	4,990
11	18,05	4,915
12	18,84	4,710
13	19,14	4,636
14	20,05	4,429
15	21,00	4,231
16	21,92	4,056
17	22,99	3,868
18	27,27	3,270

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическая форма М 2- $\{[5\text{-}\{3\text{-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}\text{-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]окси}\text{-3-(2-[2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}\text{-фенил)пропановой кислоты (соединение А), отличающаяся тем, что она имеет диаграмму порошковой рентгеновской дифракции, показывающую по крайней мере 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или все из следующих дифракционных линий (Брэгговский угол 2 тета, выраженный в градусах  $\pm 0,2^\circ$ ): 6,27; 8,94; 9,09; 12,16; 13,67; 14,75; 15,06; 16,97; 17,22; 17,44; 18,24; 19,16; 19,93; 20,91; 25,88.$

2. Кристаллическая форма М соединения А по п.1, имеющая чистоту более 90 мас. %.

3. Кристаллическая форма М соединения А по п.1 или п.2, отличающаяся тем, что она имеет диаграмму порошковой рентгеновской дифракции, имеющую следующие дифракционные линии (Брэгговский угол 2 тета, выраженный в градусах  $\pm 0,2^\circ$ ): 8,94; 13,67; 14,75; 17,22; 18,24.

4. Кристаллическая форма М соединения А по п.1 или п.2, отличающаяся тем, что она имеет диаграмму порошковой рентгеновской дифракции, имеющую следующие дифракционные линии (Брэгговский угол 2 тета, выраженный в градусах  $\pm 0,2^\circ$ ): 6,27; 8,94; 9,09; 12,16; 13,67; 14,75; 15,06; 16,97; 17,22; 17,44; 18,24; 19,16; 19,93; 20,91; 25,88.

5. Кристаллическая форма М соединения А по п.4, отличающаяся тем, что она имеет следующую диаграмму порошковой рентгеновской дифракции, измеренную в трансмиссионном режиме спиннера с помощью дифрактометра Empyrean фирмы PANalytical с детектором PIXCel 1D и выраженную с помощью положения линий (Брэгговский угол 2 тета, выраженный в градусах  $\pm 0,2^\circ$ ) и межплоскостного расстояния d (выраженное в Å):

Линия №	Угол 2-тета (градусы)	Межплоскостное расстояние (Å)
1	6,27	14,10
2	8,94	9,89
3	9,09	9,73
4	12,16	7,28
5	13,67	6,48
6	14,75	6,00
7	15,06	5,88
8	16,97	5,22
9	17,22	5,15
10	17,44	5,08
11	18,24	4,86
12	19,16	4,63
13	19,93	4,45
14	20,91	4,25
15	25,88	3,44

6. Кристаллическая форма М соединения А по любому из пп.1-5, отличающаяся тем, что она имеет спектр твердотельной  $^{13}\text{C}$  CP/MAS ЯМР спектроскопии, содержащий следующие пики (выраженные в ppm  $\pm 0,2$  ppm): 175,1, 153,7, 134,8, 108,9, 71,4 и 35,1.

7. Кристаллическая форма М соединения А по любому из пп.1-5, отличающаяся тем, что она имеет спектр твердотельной  $^{13}\text{C}$  CP/MAS ЯМР спектроскопии, содержащий следующие пики (выраженные в ppm  $\pm 0,2$  ppm): 175,1, 168,5, 167,4, 164,6, 162,6, 157,5, 156,3, 153,7, 135,5, 134,8, 130,4, 129,9, 128,4, 126,8, 120,9, 119,9, 118,5, 116,9, 112,5, 111,1, 108,9, 78,7, 71,4, 54,9, 42,1, 35,1 и 18,2.

8. Фармацевтическая композиция, содержащая в качестве активного ингредиента кристаллическую форму М соединения А по любому из пп.1-7 в сочетании с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, глидантами, разбавителями, наполнителями или стабилизаторами.

9. Применение фармацевтической композиции по п.8 для лечения рака, аутоиммунных заболеваний и заболеваний иммунной системы.

10. Применение фармацевтической композиции по п.9, где рак выбран из рака мочевого пузыря, рака мозга, рака молочной железы, рака матки, хронических лимфоидных лейкозов, колоректального рака, рака пищевода, рака печени, лимфобластных лейкозов, острого миелоидного лейкоза, лимфом, меланом, злокачественных болезней крови, миелом, рака яичников, немелкоклеточного рака легких, рака простаты и мелкоклеточного рака легких.

11. Применение кристаллической формы М соединения А по любому из пп.1-7 в качестве лекарственного средства.

12. Применение кристаллической формы М соединения А по любому из пп.1-7 для лечения рака, заболеваний иммунной системы и аутоиммунных заболеваний.

13. Применение кристаллической формы М соединения А по п.12, где рак выбран из рака мочевого пузыря, рака мозга, рака молочной железы, рака матки, хронических лимфоидных лейкозов, колоректального рака, рака пищевода, рака печени, лимфобластных лейкозов, острого миелоидного лейкоза, лимфом, меланом, злокачественных болезней крови, миелом, рака яичников, немелкоклеточного рака

легких, рака простаты и мелкоклеточного рака легких.

14. Способ получения кристаллической формы М соединения А по любому из пп.1-7, в котором соединение А кристаллизуют в растворителе, выбранном из толуола, 2-метилтетрагидрофурана или смеси толуола и метил-трет-бутилового эфира.

15. Способ получения кристаллической формы М соединения А по п.14, в котором соединение А представляет собой кристаллическую форму А соединения А.

16. Способ получения кристаллической формы М соединения А по п.14 или п.15, в котором концентрация соединения А в растворителе составляет от 5 до 15% мас./мас.

17. Способ получения кристаллической формы М соединения А по любому из пп.14-16, в котором взвесь, полученную в процессе, сушат при температуре от 20 до 80°C.

18. Способ получения кристаллической формы М соединения А по любому из пп.14-16, в котором кристаллизацию вызывают введением затравки, используя очень маленькое количество кристаллической формы М соединения А.

19. Способ получения кристаллической формы М соединения А по п.18, в котором кристаллизацию вызывают введением затравки при температуре от 20 до 60°C.

20. Кристаллическая форма А 2-{{5-{{3-хлор-2-метил-4-[[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил]окси}}-3-{{2-{{2-(2-метоксифенил)пиримидин-4-ил]метокси}}фенил)пропановой кислоты (соединение А), отличающаяся тем, что она имеет диаграмму порошковой рентгеновской дифракции, показывающую по крайней мере 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 или все из следующих дифракционных линий (Брэгговский угол 2 тета, выраженный в градусах  $\pm 0,2^\circ$ ): 7,52; 8,89; 9,58; 10,35; 11,25; 13,08; 14,44; 16,61; 17,07; 17,71; 19,10; 20,60; 20,80; 21,69; 22,14; 23,63; 27,36.

21. Кристаллическая форма А соединения А по п.20, отличающаяся тем, что она имеет диаграмму порошковой рентгеновской дифракции, имеющую следующие дифракционные линии (Брэгговский угол 2 тета, выраженный в градусах  $\pm 0,2^\circ$ ): 7,52; 8,89; 10,35; 16,61; 19,10.

22. Кристаллическая форма А соединения А по п.20, отличающаяся тем, что она имеет диаграмму порошковой рентгеновской дифракции, имеющую следующие дифракционные линии (Брэгговский угол 2 тета, выраженный в градусах  $\pm 0,2^\circ$ ): 7,52; 8,89; 9,58; 10,35; 11,25; 13,08; 14,44; 16,61; 17,07; 17,71; 19,10; 20,60; 20,80; 21,69; 22,14; 23,63; 27,36.

23. Кристаллическая форма А соединения А по п.22, отличающаяся тем, что она имеет следующую диаграмму порошковой рентгеновской дифракции, измеренную в трансмиссионном режиме спиннера с помощью дифрактометра Empyrean фирмы PANalytical с детектором PIXCel 1D и выраженную с помощью положения линий (Брэгговский угол 2 тета, выраженный в градусах  $\pm 0,2^\circ$ ) и межплоскостного расстояния d (выраженное в Å):

Линия №	Угол 2-тета (градусы)	Межплоскостное расстояние (Å)
1	7,52	11,76
2	8,89	9,95
3	9,58	9,23
4	10,35	8,55
5	11,25	7,87
6	13,08	6,77
7	14,44	6,13
8	16,61	5,34
9	17,07	5,19
10	17,71	5,01
11	19,10	4,64
12	20,60	4,31
13	20,80	4,27
14	21,69	4,10
15	22,14	4,02
16	23,63	3,77
17	27,36	3,25

24. Фармацевтическая композиция, содержащая в качестве активного ингредиента кристаллическую форму А соединения А по любому из пп.20-23 в сочетании с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, глидантами, разбавителями, наполнителями или стабилизаторами.

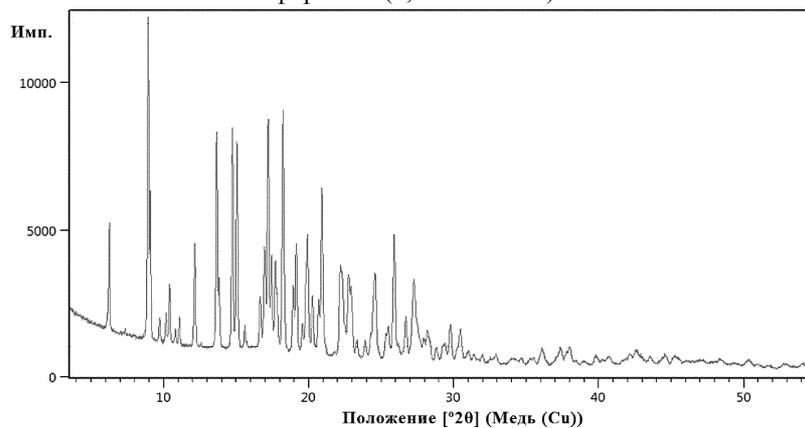
25. Применение фармацевтической композиции по п.24 для лечения рака, аутоиммунных заболеваний и заболеваний иммунной системы.

26. Применение фармацевтической композиции по п.25, где рак выбран из рака мочевого пузыря, рака мозга, рака молочной железы, рака матки, хронических лимфоидных лейкозов, колоректального рака, рака пищевода, рака печени, лимфобластных лейкозов, остроого миелоидного лейкоза, лимфом, меланом, злокачественных болезней крови, миелом, рака яичников, немелкоклеточного рака легких, рака простаты, рака поджелудочной железы и мелкоклеточного рака легких.

27. Способ получения кристаллической формы А соединения А по любому из пп.20-23, в котором соединение А кристаллизуют в растворителе, выбранном из диметокси-1,2-этана или смеси диметокси-

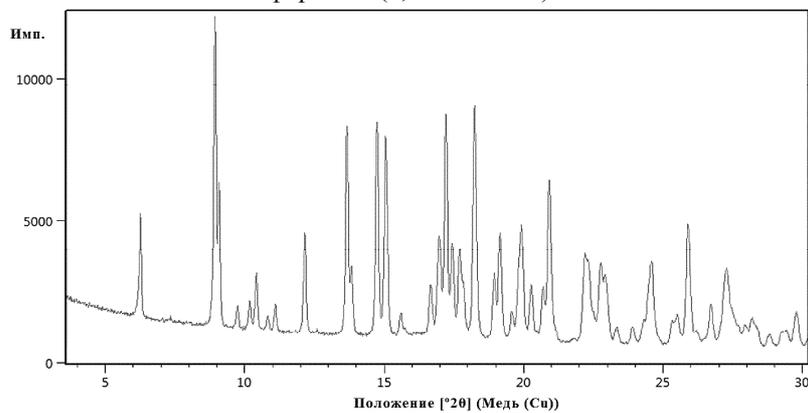
1,2-этана и диизопропилового эфира.

Порошковая рентгеновская дифрактограмма (XRPD) соединения А, кристаллическая форма М (3,5-55° 2 тета)



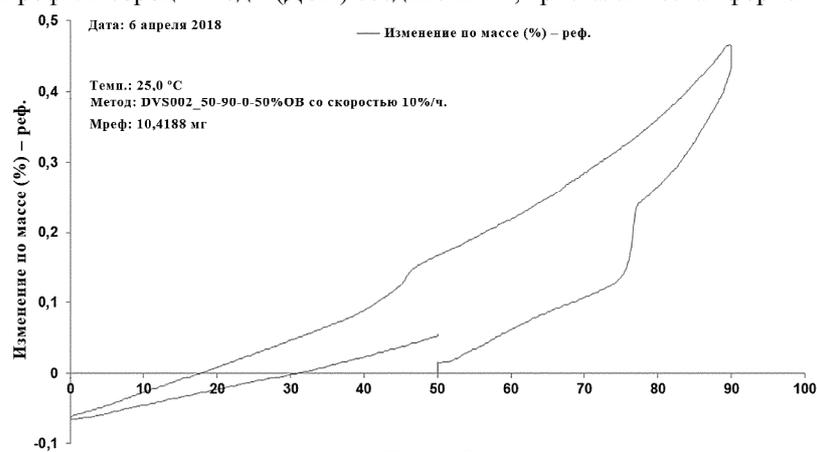
Фиг. 1

Порошковая рентгеновская дифрактограмма (XRPD) соединения А, кристаллическая форма М (3,5-30° 2 тета)



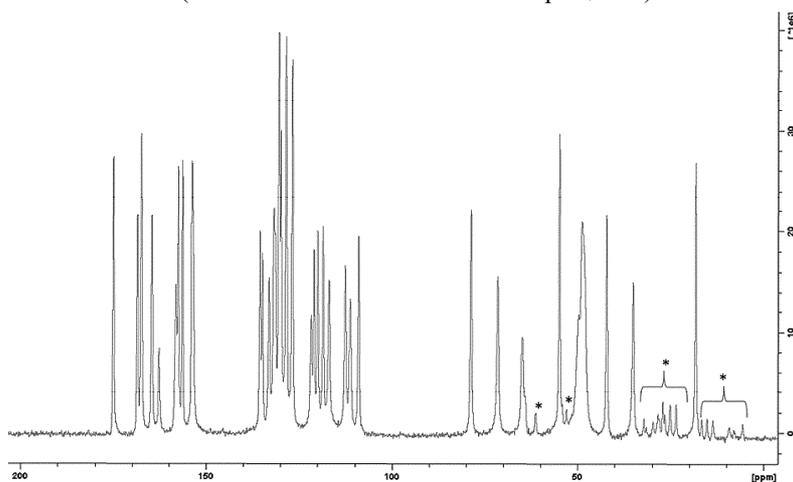
Фиг. 2

Профиль сорбции воды (ДСП) соединения А, кристаллическая форма М



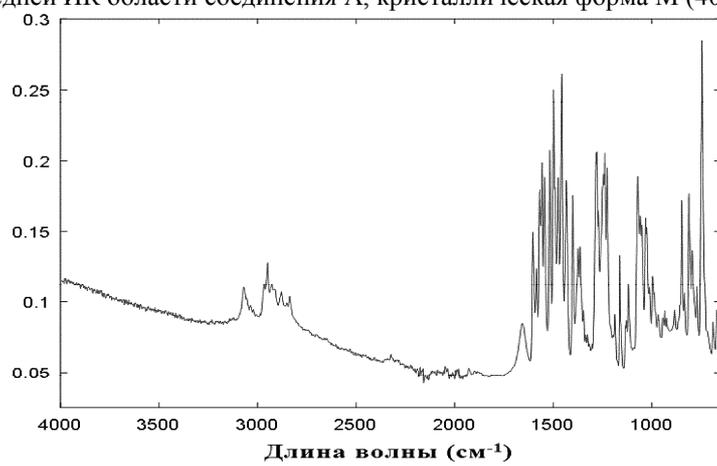
Фиг. 3

Спектр твердофазной  $^{13}\text{C}$  ЯМР соединения А, кристаллическая форма М (\*показывает боковые полосы вращения)



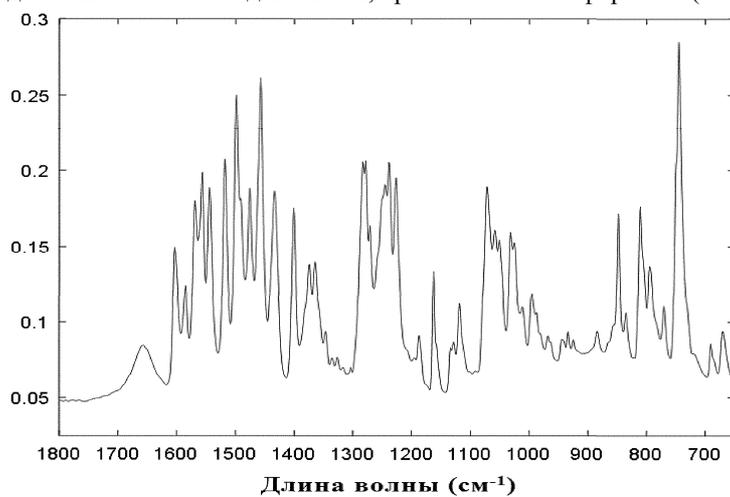
Фиг. 4

Спектр средней ИК области соединения А, кристаллическая форма М (4000-650  $\text{cm}^{-1}$ )



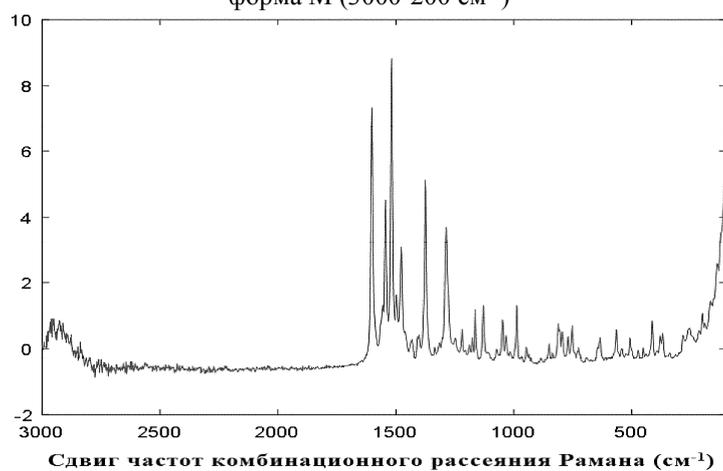
Фиг. 5

Спектр средней ИК области соединения А, кристаллическая форма М (1800-650  $\text{cm}^{-1}$ )



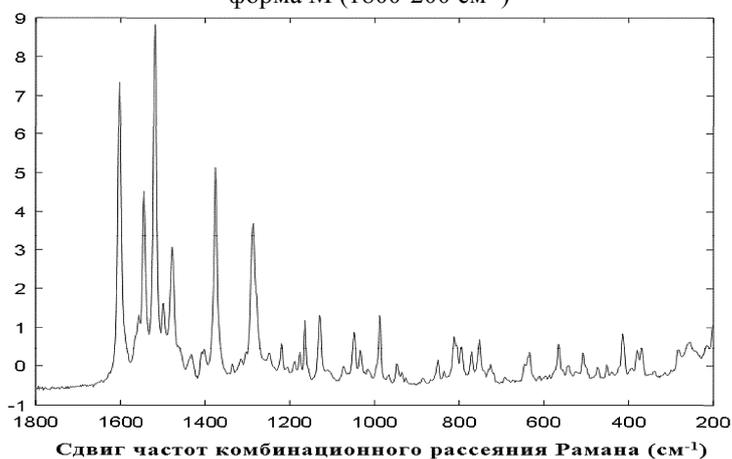
Фиг. 6

Спектр комбинационного рассеяния света Рамана соединения А, кристаллическая форма М (3000-200  $\text{cm}^{-1}$ )



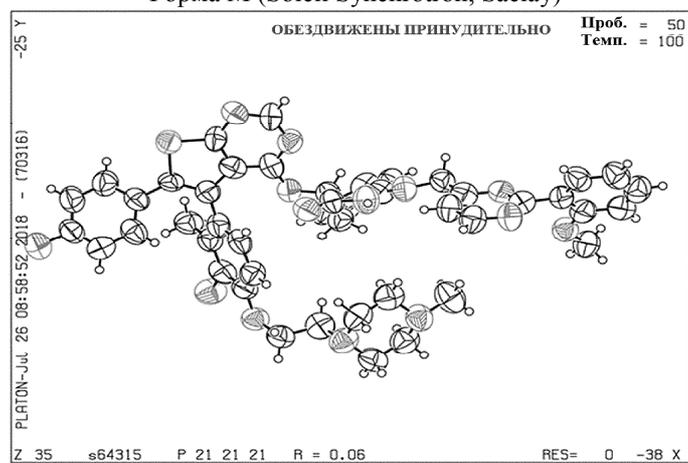
Фиг. 7

Спектр комбинационного рассеяния света Рамана соединения А, кристаллическая форма М (1800-200  $\text{cm}^{-1}$ )



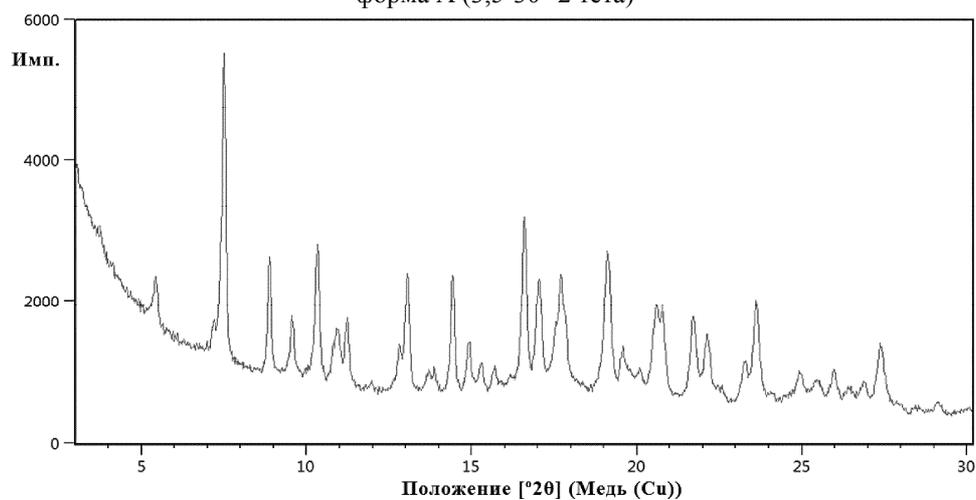
Фиг. 8

Изображение термальной эллипсоиды Соединения А, кристаллическая Форма М (Soleil Synchrotron, Saclay)



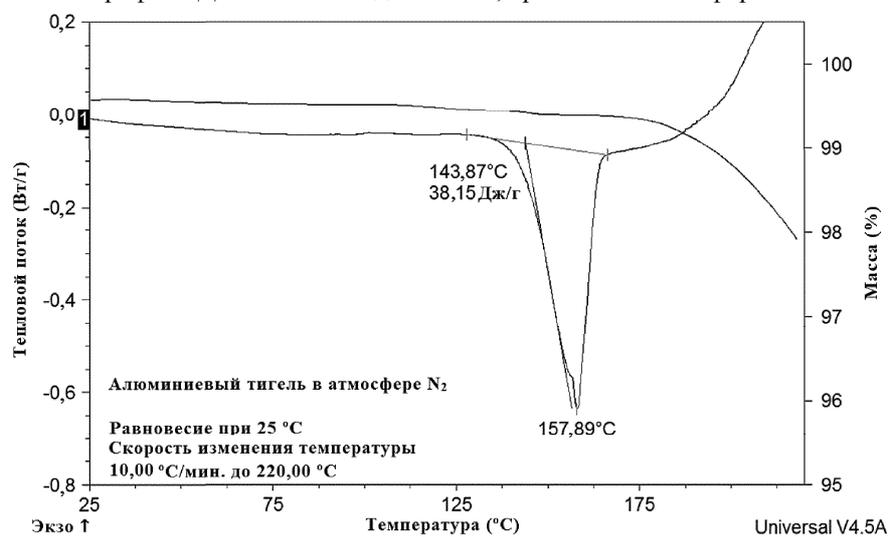
Фиг. 9

Порошковая рентгеновская дифрактограмма (XRPD) соединения А, кристаллическая форма А (3,5-30° 2 тета)



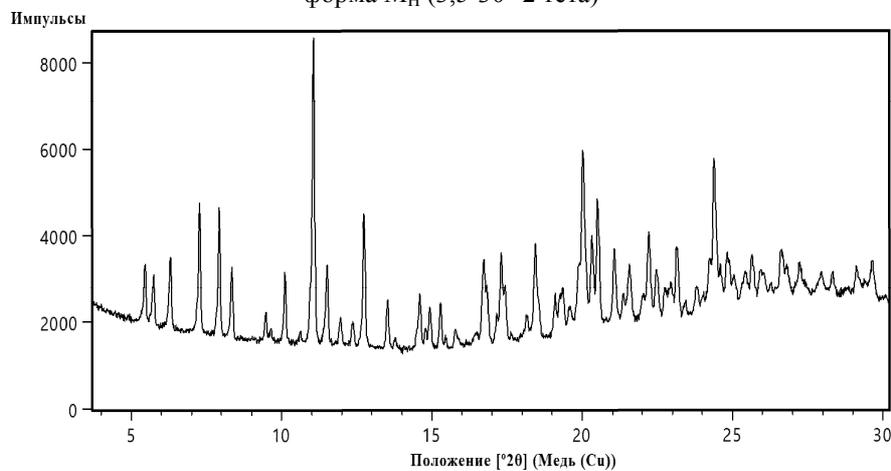
Фиг. 10

Профили ДСК и ТГА соединения А, кристаллическая форма М



Фиг. 11

Порошковая рентгеновская дифрактограмма (XRPD) соединения А, кристаллическая форма М<sub>II</sub> (3,5-30° 2 тета)



Фиг. 12

044230

Порошковая рентгеновская дифрактограмма (XRPD) соединения А, кристаллическая форма М<sub>НД</sub> (3,5-30° 2 тета)

