



MD/EP 3891156 T2 2024.06.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat  
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3891156 (13) T2

(51) Int. Cl.:C07D 495/04 (2006.01.01)  
A61P 35/00 (2006.01.01)  
A61P 37/00 (2006.01.01)  
A61K 31/519 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

<p>(21) Numărul de depozit: e 2021 0991</p> <p>(22) Data de depozit: 2019.12.05</p> <p>(96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 19817229.8, 2019.12.05</p> <p>(97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european:3891156, 2021.10.13</p> <p>(31) Numărul cererii prioritare: 18306634</p> <p>(32) Data de depozit a cererii prioritare: 2018.12.06</p> <p>(33) Țara cererii prioritare: EP</p>	<p>(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 06/2024, 2024.06.30</p> <p>(80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 46/2023, 2023.11.15</p> <p>(82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 11/2021, 2021.11.30</p>
<p>(71) Solicitanți: LES LABORATOIRES SERVIER, FR; VERNALIS (R&amp;D) LIMITED, GB</p> <p>(72) Inventatori: DE BAETS Emilie, FR; AUVRAY Julien, FR; LYNCH Michael, FR; LEBLANC Nicolas, FR</p> <p>(73) Titulari: LES LABORATOIRES SERVIER, FR; VERNALIS (R&amp;D) LIMITED, GB</p> <p>(74) Mandatar autorizat: BALAN Mihail</p>	

(54) Noi forme cristaline ale unei tienopirimidine ca inhibitor de MCL-1

(57) Rezumat:

1

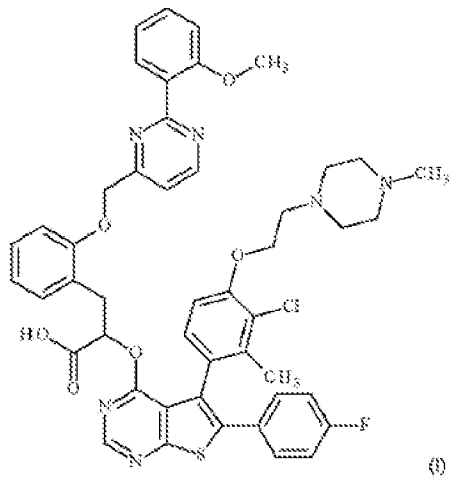
2

Prezenta invenție se referă la forme cristaline ale Compusului A: (I) caracterizate prin diagrama sa de difracție cu raze X în pulbere, spectrul RMN <sup>13</sup>C în stare solidă, spectrul MIR și spectrul Raman și compozițiile farmaceutice care îl conțin.

Revendicări: 30

Figuri: 13

MD/EP 3891156 T2 2024.06.30



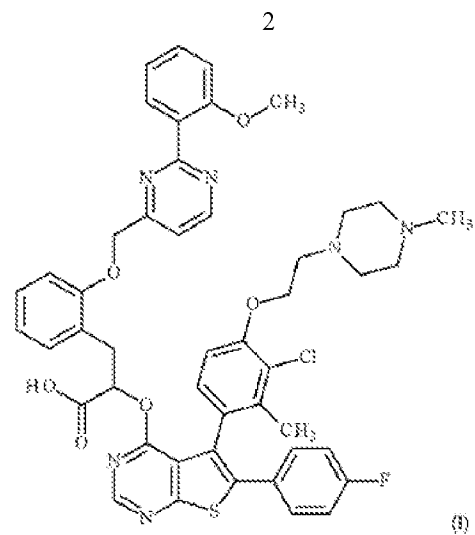
**(54) New crystalline forms of a thienopyrimidine as MCL-1 inhibitor**

**(57) Abstract:**

1  
Crystalline forms of Compound A: (I) characterized by its X-ray powder diffraction diagram, solid-state  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum, MIR spectrum and Raman spectrum and pharmaceutical compositions containing it.

Claims: 30

Fig.: 13



**Descriere:****(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)**DOMENIUL INVENȚIEI

5 Invenția se referă la noi forme cristaline ale acidului 2-{{5-{{3-clor-2-metil-4-{{2-{{4-metilpiperazin-1-il}etoxi}fenil}-6-{{4-fluorfenil}tieno[2,3-d]pirimidin-4-il}oxi}}-3-{{2-{{2-metoxifenil}pirimidin-4-il}metoxi}}fenil}propanoic, denumit în prezentul brevet  
 10 Compus A. În prezentul brevet sunt descrise forme cristaline ale acidului 2-{{5-{{3-clor-2-metil-4-{{2-{{4-metilpiperazin-1-il}etoxi}fenil}-6-{{4-fluorfenil}tieno[2,3-d]pirimidin-4-il}oxi}}-3-{{2-{{2-metoxifenil}pirimidin-4-il}metoxi}}fenil}propanoic, denumite și forme cristaline A și M. Mai mult, alte două forme cristaline ale acidului 2-{{5-{{3-clor-2-metil-4-{{2-{{4-metilpiperazin-1-il}etoxi}fenil}-6-{{4-fluorfenil}tieno[2,3-d]pirimidin-4-il}oxi}}-3-{{2-{{2-metoxifenil}pirimidin-4-il}metoxi}}fenil}propanoic sunt, de asemenea, descrise în lucrarea de față, denumite forme cristaline  
 15  $M_H$  și  $M_{HD}$ .

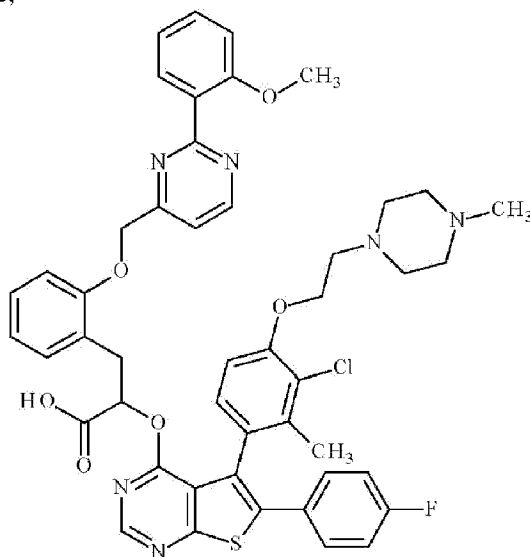
Prezența invenție mai dezvăluie în plus procedeul de preparare a formelor cristaline menționate ale acidului 2-{{5-{{3-clor-2-metil-4-{{2-{{4-metilpiperazin-1-il}etoxi}fenil}-6-{{4-fluorfenil}tieno[2,3-d]pirimidin-4-il}oxi}}-3-{{2-{{2-metoxifenil}pirimidin-4-il}metoxi}}fenil}propanoic.

20 Prezența invenție mai dezvăluie în plus compoziții farmaceutice care cuprind formele cristaline menționate ale acidului 2-{{5-{{3-clor-2-metil-4-{{2-{{4-metilpiperazin-1-il}etoxi}fenil}-6-{{4-fluorfenil}tieno[2,3-d]pirimidin-4-il}oxi}}-3-{{2-{{2-metoxifenil}pirimidin-4-il}metoxi}}fenil}propanoic și utilizarea compozițiilor menționate pentru tratamentul cancerului, bolilor sistemului imunitar și bolilor autoimune.

25

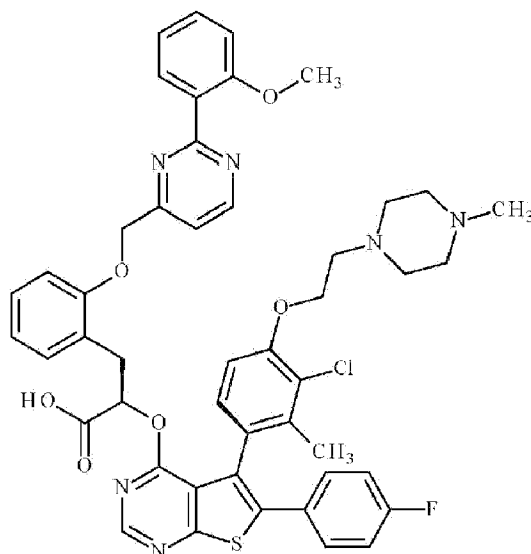
CONTEXTUL INVENȚIEI

30 Acidul 2-{{5-{{3-clor-2-metil-4-{{2-{{4-metilpiperazin-1-il}etoxi}fenil}-6-{{4-fluorfenil}tieno[2,3-d]pirimidin-4-il}oxi}}-3-{{2-{{2-metoxifenil}pirimidin-4-il}metoxi}}fenil}propanoic,



este un inhibitor de Mcl-1 util pentru tratamentul cancerului, bolilor sistemului imunitar și bolilor autoimune, a cărui preparare, utilizare și preparate farmaceutice ale acestuia sunt descrise anterior în WO2015097123.

35 Prepararea sa este dezvăluită în mod specific în Exemplul 30 din WO 2015/097123. Într-o variantă de realizare particulară, Compusul A este



Acid (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-

(4fluorfenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-

4-il]metoxi}fenil)propanoic. Într-o altă variantă de realizare, Compusul A utilizat în compoziția

descrișă în lucrarea de față este molecula liberă (nu o sare a acesteia). Deși Compusul A este un

medicament foarte promițător, este un compus dificil de formulat. În apă, prezintă o solubilitate mai

mică decât 0,001 mg/ml (la pH 7,5). Deoarece o substanță chimică poate prezenta diferite proprietăți

fizice dacă este într-o formă cristalină sau altă formă cristalină, acest polimorfism al moleculei de

medicament poate afecta durata de valabilitate, solubilitatea, proprietățile de formulare, proprietățile

de procesare și acțiunea unui medicament. În plus, diferiți polimorfi pot avea diferite viteze de

absorbție în organism, ceea ce duce la o activitate biologică mai mică sau mai mare decât cea dorită.

În cazuri extreme, un polimorf nedorit poate prezenta chiar toxicitate. Înțelegerea și controlul

polimorfismului, prin urmare, oferă un avantaj decisiv în aducerea pe piață a unor noi medicamente,

care pot fi mai active, mai stabile sau mai ieftin de fabricat. Cu toate acestea, chiar dacă polimorfismul

a fost un subiect pentru investigații intense, înțelegerea și controlul acestui fenomen reprezintă o

provocare științifică substanțială. Este greu de prezis dacă o anumită moleculă se va cristaliza în una

sau mai multe forme de cristal și de a găsi condiții care să conducă la o astfel de cristalizare.

Din punct de vedere industrial, este imperativ să se poată sintetiza compusul cu o puritate

excelentă, mai ales într-o formă perfect reproductibilă, având caracteristici valoroase de dizolvare,

filtrare, uscare, ușurință de formulare și stabilitate care să permită depozitarea prelungită a acestuia,

fără cerințe speciale de temperatură, lumină, umiditate sau niveluri de oxigen.

Prezenta invenție se referă la noi forme cristaline ale Compusului A cu avantajele menționate

mai sus și, de asemenea, descrie procedee pentru obținerea Compusului A într-o formă cristalină bine

definită, perfect reproductibilă (fie Forma A, fie Forma M, în special), având o stabilitate foarte bună,

care este compatibilă cu constrângerile industriale de preparare, în special filtrare și depozitare a

compozițiilor farmaceutice.

#### SCURTĂ DESCRIERE A FIGURILOR

Figura 1 prezintă modelul de difracție a razelor X în pulbere (XRPD) al Compusului A, forma cristalină M.

Figura 2 prezintă o focalizare a XRPD a Compusului A, forma cristalină M. Figura 3 prezintă profilul de sorbție a apei (DVS) al Compusului A, forma cristalină M.

Figura 4 prezintă spectrul <sup>13</sup>C RMN în stare solidă al Compusului A, forma cristalină M.

Figura 5 prezintă spectrul de infraroșu mijlociu (MIR) al Compusului A, forma cristalină M.

Figura 6 prezintă o focalizare a spectrului MIR al Compusului A, forma cristalină M.

Figura 7 prezintă spectrul Raman al Compusului A, forma cristalină M.

Figura 8 prezintă o focalizare a spectrului Raman al Compusului A, forma cristalină M.

Figura 9 prezintă un desen ORTEP al Compusului A, forma cristalină M.

Figura 10 prezintă XRPD a Compusului A, forma cristalină A.

Figura 11 prezintă profilurile de calorimetrie cu scanare diferențială (DSC) și analiză termogravimetrică (TGA) ale Compusului A, forma cristalină M.

Figura 12 prezintă XRPD a Compusului A, forma cristalină M<sub>H</sub>.

Figura 13 prezintă XRPD a Compusului A, forma cristalină M<sub>HD</sub>.

5

#### DESCRIEREA DETALIATĂ A INVENȚIEI

„Compusul A” înseamnă acid 2-{{[5-{{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1il)etoxi]fenil}}-6-(4-fluorfenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}}-3-(2-{{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}}fenil)propanoic, mai particular acid (2R)-2-{{(5S<sub>a</sub>)-5-{{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}}-6-(4-fluorfenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}}-3-(2-{{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}}fenil)propanoic.

Așa cum este utilizat în prezentul, termenul „cuprinzând” înseamnă „incluzând” și nu este destinat să excludă prezența vreunei componente suplimentare, cu excepția cazului în care contextul sugerează altfel, de exemplu atunci când componentele împreună însumează 100%.

„Cancer” înseamnă o clasă de boală în care un grup de celule prezintă o creștere necontrolată. Tipurile de cancer includ cancerul hematologic (limfom și leucemie) și tumorile solide, incluzând carcinomul, sarcomul sau blastomul. „Cancer” include cancerul vezicii urinare, cancerul cerebral, cancerul mamar, cancerul uterin, leucemiile limfoide cronice, cancerul colorectal, cancerul esofagian, cancerul hepatic, leucemiile limfoblastice, leucemia mieloidă acută, limfoamele (de exemplu, limfomul non-Hodgkin cu celule B sau limfomul difuz cu celule B mari), melanoamele, hemopatiile maligne (de exemplu, sindromul mielodisplazic), mieloamele (de exemplu, mielomul multiplu), cancerul ovarian, cancerul pulmonar cu celule non-mici, cancerul de prostată, cancerul pancreatic și cancerul pulmonar cu celule mici.

„moleculă liberă” și „bază liberă” sunt folosite în lucrarea de față în mod interschimbabil și se referă la Compusul A atunci când nu este sub formă de sare.

„substanțial pur”, atunci când este utilizat pentru forma cristalină a Compusului A, înseamnă faptul că are o puritate mai mare decât 90% în greutate, de preferință mai mare decât 95% în greutate, mai preferabil mai mare decât 97% în greutate, chiar mai preferabil mai mare decât 99% în greutate și, de asemenea, inclusiv egală cu aproximativ 100% în greutate de Compus A, raportat la greutatea compusului.

„ICH” înseamnă Consiliul Internațional pentru Armonizarea Cerințelor Tehnice pentru Produse Farmaceutice de Uz Uman.

#### Variante de realizare a invenției

Mai jos sunt descrise mai multe variante de realizare a invenției.

E1. Forma cristalină M a acidului 2-{{[5-{{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1il)etoxi]fenil}}-6-(4-fluorfenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}}-3-(2-{{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}}fenil)propanoic (Compusul A).

E2. Forma cristalină M a Compusului A conform E1, este în formă substanțial pură.

E3. Forma cristalină M a Compusului A conform E1 sau E2, caracterizată prin aceea că aceasta are o diagramă de difracție a razelor X în pulbere care prezintă cel puțin următoarele linii de difracție (unghiul Bragg 2 teta, exprimat în grade  $\pm 0,2^\circ$ ): 8,94 și 18,24.

E4. Forma cristalină M a Compusului A conform E1 sau E2, caracterizată prin aceea că aceasta are o diagramă de difracție a razelor X în pulbere care prezintă cel puțin 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 sau toate dintre următoarele linii de difracție (unghiul Bragg 2 teta, exprimat în grade  $\pm 0,2^\circ$ ): 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.

E5. Forma cristalină M a Compusului A conform E4, caracterizată prin aceea că aceasta are o diagramă de difracție a razelor X în pulbere având următoarele linii de difracție (unghiul Bragg 2 teta, exprimat în grade  $\pm 0,2^\circ$ ): 8,94; 13,67; 14,75; 17,22; 18,24.

E6. Forma cristalină M a Compusului A conform E4, caracterizată prin aceea că aceasta are o diagramă de difracție a razelor X în pulbere având următoarele linii de difracție (unghiul Bragg 2 teta, exprimat în grade  $\pm 0,2^\circ$ ): 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.

E7. Forma cristalină M a Compusului A conform E6, caracterizată prin aceea că aceasta are următoarea diagramă de difracție a razelor X în pulbere, măsurată în modul de transmisie cu sistem rotativ („spinner”) folosind un difractometru PANalytical Empyrean cu un detector PIXCel ID și

exprimată în relație cu poziția liniei (unghiul Bragg 2 teta, exprimat în grade  $\pm 0,2^\circ$ ) și distanța interplanară d (exprimată în Å):

Linia nr.	Unghi 2-teta (grade)	Distanța interplanară (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

5 E8. Forma cristalină M a Compusului A, conform oricăreia dintre E1 până la E7, caracterizată prin aceea că aceasta are un spectru  $^{13}\text{C}$  CP/MAS RMN în stare solidă având următoarele vârfuri (exprimate în ppm  $\pm 0,2$  ppm): 175,1, 153,7, 134,8, 108,9, 71,4 și 35,1.

10 E9. Forma cristalină M a Compusului A, conform oricăreia dintre E1 până la E7, caracterizată prin aceea că aceasta are un spectru  $^{13}\text{C}$  CP/MAS RMN în stare solidă având următoarele vârfuri (exprimate în 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 și 18,2.

15 E10. Forma cristalină M a Compusului A, conform oricăreia dintre E1 până la E7, caracterizată prin aceea că aceasta are un spectru RAMAN având următoarele vârfuri (exprimate în  $\text{cm}^{-1}$ ): 1516,0, 1220,0, 770,0, 752,0, 380,0.

E11. Forma cristalină M a Compusului A, conform oricăreia dintre E1 până la E7, caracterizată prin aceea că aceasta are un spectru RAMAN având următoarele vârfuri (exprimate în  $\text{cm}^{-1}$ ): 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.

20 E12. Compoziție farmaceutică cuprinzând ca ingredient activ forma cristalină M a Compusului A, conform oricăreia dintre E1 până la E11 în asociere cu unul sau mai mulți purtători, agenți de alunecare, diluanți, excipienți sau stabilizatori acceptabili farmaceutic.

E13. Compoziție farmaceutică conform E12 pentru utilizare în tratamentul cancerelor, bolilor autoimune și bolilor sistemului imunitar.

25 E14. Compoziție farmaceutică pentru utilizare conform E13, în care cancerul este selectat dintre cancer de vezică urinară, cancer cerebral, cancer de sân, cancer uterin, leucemii limfoide cronice, cancer colorectal, cancer esofagian, cancer hepatic, leucemii limfoblastice, leucemie mieloidă acută, limfoame (de exemplu, limfom nonHodgkin cu celule B sau limfom difuz cu celule B mari), melanoame, hemopatii maligne (de exemplu, sindrom mielodisplazic), mieloame (de exemplu, mielom multiplu), cancer ovarian, cancer pulmonar cu celule non-mici, cancer de prostată, cancer pancreatic și cancer pulmonar cu celule mici.

30 E15. Forma cristalină M a Compusului A conform oricăreia dintre E1 până la E11, pentru utilizare ca medicament.

E16. Forma cristalină M a Compusului A conform oricăreia dintre E1 până la E11 pentru utilizare în tratamentul cancerelor, bolilor autoimune și bolilor sistemului imunitar.

35 E17. Forma cristalină M a Compusului A pentru utilizare conform E16, în care cancerul este selectat dintre cancer de vezică urinară, cancer cerebral, cancer de sân, cancer uterin, leucemii limfoide cronice, cancer colorectal, cancer esofagian, cancer hepatic, leucemii limfoblastice, leucemie mieloidă acută, limfoame (de exemplu, limfom non-Hodgkin cu celule B sau limfom difuz cu celule B mari), melanoame, hemopatii maligne (de exemplu, sindrom mielodisplazic), mieloame (de exemplu,

mielom multiplu), cancer ovarian, cancer pulmonar cu celule non-mici, cancer de prostată, cancer pancreatic și cancer pulmonar cu celule mici.

E18. Procedeu de preparare a formei cristaline M a Compusului A conform oricăreia dintre E1 până la E11, în care Compusul A este cristalizat într-un solvent selectat dintre toluen, 2-metiltetrahidrofuran (Me-THF) sau un amestec de toluen și metil terț-butil eter (MTBE), mai de preferat toluen sau un amestec de toluen și MTBE. E19. Procedeu de preparare a formei cristaline M a Compusului A conform E18, în care solventul este un amestec de toluen și MTBE, de preferință un amestec de 75/25 m/m toluen/MTBE.

E20. Procedeu de preparare a formei cristaline M a Compusului A conform E18, în care concentrația Compusului A în solvent este între 5 până la 15% m/m, de preferință între 7 până la 13% m/m, mai preferabil între 10 până la 12,5% m/m.

E21. Procedeu de preparare a formei cristaline M a Compusului A conform oricăreia dintre E18 până la E20, în care suspensia de Compus A în solventul obținut în timpul procedurii este filtrată și uscată sub vid între 20°C și 80°C, de preferință între 20°C și 75°C, mai preferabil între 35°C și 75°C.

E22. Procedeu de preparare a formei cristaline M a Compusului A conform E19, în care suspensia de Compus A în solventul obținut în timpul procedurii este filtrată și uscată în două etape cuprinzând:

- o primă etapă în care solidul filtrat este uscat sub vid la 20°C până la atingerea limitei de solvent rezidual ICH pentru MTBE și
- o a doua etapă în care solidul obținut în prima etapă este uscat sub vid la 70°C până la atingerea limitei de solvent rezidual ICH pentru toluen.

E23. Procedeu de preparare a formei cristaline M a Compusului A conform oricăreia dintre E18 până la E22, în care cristalizarea este însăși cantitate foarte mică de formă cristalină M a Compusului A, în particular cristalizarea este însăși cantitate foarte mică de formă cristalină M a Compusului A, de preferință 0,5% până la 5% m/m din forma M cristalină a Compusului A, de preferință 0,5% până la 3%.

E24. Procedeu de preparare a formei cristaline M a Compusului A conform E23, în care cristalizarea este însăși cantitate foarte mică de formă cristalină M a Compusului A, de preferință 0,5% până la 5% m/m din forma M cristalină a Compusului A, de preferință 0,5% până la 3%.

E25. Procedeu de preparare a formei cristaline M a Compusului A conform E24, în care cristalizarea este însăși cantitate foarte mică de formă cristalină M a Compusului A, de preferință 0,5% până la 5% m/m din forma M cristalină a Compusului A, de preferință 0,5% până la 3%.

E26. Forma cristalină A a acidului 2-[[5-(3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-6-(4-fluorfenil)tieno[2,3-d] pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil) pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoic (Compusul A).

E27. Forma cristalină A a Compusului A conform E26, este sub formă substanțial pură.

E28. Forma cristalină A a Compusului A conform E26 sau E27, caracterizată prin aceea că aceasta are o diagramă de difracție a razelor X în pulbere care prezintă cel puțin următoarele linii de difracție (unghiul Bragg 2 teta, exprimat în grade  $\pm 0,2^\circ$ ): 7,52 și 16,61.

E29. Forma cristalină A a Compusului A conform E26 sau E27, caracterizată prin aceea că aceasta are o diagramă de difracție a razelor X în pulbere care prezintă cel puțin 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 sau toate următoarele linii de difracție (unghiul Bragg 2 teta, exprimat în grade  $\pm 0,2^\circ$ ): 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. Forma cristalină A a Compusului A conform E29, caracterizată prin aceea că aceasta are o diagramă de difracție a razelor X în pulbere având următoarele linii de difracție (unghiul Bragg 2 teta, exprimat în grade  $\pm 0,2^\circ$ ): 7,52; 8,89; 10,35; 16,61; 19,10.

E31. Forma cristalină A a Compusului A conform E29, caracterizată prin aceea că aceasta are o diagramă de difracție a razelor X în pulbere având următoarele linii de difracție (unghiul Bragg 2 teta, exprimat în grade  $\pm 0,2^\circ$ ): 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.

E32. Forma cristalină A a Compusului A conform E31, caracterizată prin aceea că aceasta are următoarea diagramă de difracție a razelor X în pulbere, măsurată în modul de transmisie cu sistem rotativ („spinner”) utilizând un difractometru PANalytical Empyrean cu detector PIXCel 1D și exprimată în relație cu poziția liniei (unghiul Bragg 2 teta, exprimat în grade  $\pm 0,2^\circ$ ) și distanța interplanară d (exprimată în Å):

Linia nr.	Unghi 2-teta (grade)	Distanța interplanară (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

E33. Compoziție farmaceutică cuprinzând ca ingredient activ forma cristalină A a Compusului A, conform oricăreia dintre E26 până la E32 în asociere cu unul sau mai mulți purtători, agenți de alunecare, diluanți, excipienți sau stabilizatori acceptabili farmaceutic.

E34. Compoziție farmaceutică conform E33 pentru utilizare în tratamentul cancerelor, bolilor autoimune și bolilor sistemului imunitar.

E35. Compoziție farmaceutică pentru utilizare conform E34, în care cancerul este selectat dintre cancer de vezică urinară, cancer cerebral, cancer de sân, cancer uterin, leucemii limfoide cronice, cancer colorectal, cancer esofagian, cancer hepatic, leucemii limfoblastice, leucemie mieloidă acută, limfoame (de exemplu, limfom nonHodgkin cu celule B sau limfom difuz cu celule B mari), melanoame, hemopatii maligne (de exemplu, sindrom mielodisplazic), mielome (de exemplu, mielom multiplu), cancer ovarian, cancer pulmonar cu celule non-mici, cancer de prostată, cancer pancreatic și cancer pulmonar cu celule mici.

E36. Procedeu de preparare a formei cristaline A a Compusului A conform oricăreia dintre E26 până la E32, în care Compusul A este cristalizat într-un solvent selectat dintre dimetoxi-1,2-etan (DME) sau un amestec de dimetoxi-1,2-etan și diizopropileter (DIPE).

E37. Procedeu de preparare a formei cristaline M a Compusului A conform E18, în care Compusul A este forma cristalină A a Compusului A.

E38. Forma cristalină  $M_H$  a acidului 2-[[5-[[3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorfenil)tieno[2,3-d] pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil) pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoic (Compusul A).

E39. Forma cristalină  $M_H$  a Compusului A conform E38, este sub formă substanțial pură.

E40. Forma cristalină  $M_H$  a Compusului A conform E38 sau E39, caracterizată prin aceea că aceasta are o diagramă de difracție a razelor X în pulbere care prezintă cel puțin următoarele linii de difracție (unghiul Bragg 2 teta, exprimat în grade  $\pm 0,2^\circ$ ): 11,05 și 20,04.

E41. Forma cristalină  $M_H$  a Compusului A conform E38 sau E39, caracterizată prin aceea că aceasta are o diagramă de difracție a razelor X în pulbere care prezintă cel puțin 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 sau toate următoarele linii de difracție (unghiul Bragg 2 teta, exprimat în grade  $\pm 0,2^\circ$ ): 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.

E42. Forma cristalină  $M_H$  a Compusului A conform E41, caracterizată prin aceea că aceasta are o diagramă de difracție a razelor X în pulbere având următoarele linii de difracție (unghiul Bragg 2 teta, exprimat în grade  $\pm 0,2^\circ$ ): 7,26, 7,92, 11,05, 12,74, 20,04, 20,53, 24,41.

E43. Forma cristalină  $M_H$  a Compusului A conform E41, caracterizată prin aceea că aceasta are o diagramă de difracție a razelor X în pulbere având următoarele linii de difracție (unghiul Bragg 2

teta, exprimat în grade  $\pm 0,2^\circ$ ): 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.

- 5 E44. Forma cristalină  $M_H$  a Compusului A conform E43, caracterizată prin aceea că aceasta are următoarea diagramă de difracție a razelor X în pulbere, măsurată în modul de transmisie cu sistem rotativ („spinner”) folosind un difractometru PANalytical Empyrean cu un detector PIXCel 1D și exprimată în relație cu poziția liniei (unghiul Bragg 2 teta, exprimat în grade  $\pm 0,2^\circ$ ) și distanța interplanară d (exprimată în Å):

Linia nr.	Unghi 2-teta (grade)	Distanța interplanară (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

- 10 E45. Compoziție farmaceutică cuprinzând ca ingredient activ forma cristalină  $M_H$  a Compusului A, conform oricăreia dintre E38 până la E44 în asociere cu unul sau mai mulți purtători, agenți de alunecare, diluanți, excipienți sau stabilizatori acceptabili farmaceutic.

E46. Compoziție farmaceutică conform E45 pentru utilizare în tratamentul cancerelor, bolilor autoimune și bolilor sistemului imunitar.

- 15 E47. Compoziție farmaceutică pentru utilizare conform E46, în care cancerul este selectat dintre cancer de vezică urinară, cancer cerebral, cancer de sân, cancer uterin, leucemii limfoide cronice, cancer colorectal, cancer esofagian, cancer hepatic, leucemii limfoblastice, leucemie mieloidă acută, limfoame (de exemplu, limfom nonHodgkin cu celule B sau limfom difuz cu celule B mari), melanoame, hemopatii maligne (de exemplu, sindrom mielodisplazic), meloame (de exemplu, mielom multiplu), cancer ovarian, cancer pulmonar cu celule non-mici, cancer de prostată, cancer pancreatic și cancer pulmonar cu celule mici.

E48. Forma cristalină  $M_{HD}$  a acidului 2-{{[5-{{3-clor-2-metil-4-[[2-(4metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tieno[2,3-d] pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{{[2-(2metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil]propanoic (Compusul A).

E49. Forma cristalină  $M_{HD}$  a Compusului A conform E48, este sub formă substanțial pură.

- 25 E50. Forma cristalină  $M_{HD}$  a Compusului A conform E48 sau E49, caracterizată prin aceea că aceasta are o diagramă de difracție a razelor X în pulbere care prezintă cel puțin următoarele linii de difracție (unghiul Bragg 2 teta, exprimat în grade  $\pm 0,2^\circ$ ): 13,30 și 21,00.

- 30 E51. Forma cristalină  $M_{HD}$  a Compusului A conform E48 sau E49, caracterizată prin aceea că aceasta are o diagramă de difracție a razelor X în pulbere care prezintă cel puțin 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 sau toate din următoarele linii de difracție (unghiul Bragg 2 teta, exprimat în grade  $\pm 0,2^\circ$ ): 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.

E52. Forma cristalină  $M_{HD}$  a Compusului A conform E51, caracterizată prin aceea că aceasta are o diagramă de difracție a razelor X în pulbere având următoarele linii de difracție (unghiul Bragg 2 teta, exprimat în grade  $\pm 0,2^\circ$ ): 10,14, 13,30, 15,85, 18,05, 18,84, 19,14, 21,00.

5 E53. Forma cristalină  $M_{HD}$  a Compusului A conform E51, caracterizată prin aceea că aceasta are o diagramă de difracție a razelor X în pulbere având următoarele linii de difracție (unghiul Bragg 2 teta, exprimat în grade  $\pm 0,2^\circ$ ): 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.

10 E54. Forma cristalină  $M_{HD}$  a Compusului A conform E53, caracterizată prin aceea că aceasta are următoarea diagramă de difracție a razelor X în pulbere, măsurată în modul de transmisie cu sistem rotativ („spinner”) folosind un difractometru PANalytical Empyrean cu un detector PIXCel 1D și exprimată în relație cu poziția liniei (unghiul Bragg 2 teta, exprimat în grade  $\pm 0,2^\circ$ ) și distanța interplanară d (exprimată în Å):

Linia nr.	Unghi 2-teta (grade)	Distanța interplanară (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

15 E55. Compoziție farmaceutică cuprinzând ca ingredient activ forma cristalină  $M_{HD}$  a Compusului A, conform oricăreia dintre E48 până la E54 în asociere cu unul sau mai mulți purtători, agenți de alunecare, diluanți, excipienți sau stabilizatori acceptabili farmaceutic.

E56. Compoziție farmaceutică conform E55 pentru utilizare în tratamentul cancerelor, bolilor autoimune și bolilor sistemului imunitar.

20 E57. Compoziție farmaceutică pentru utilizare conform E56, în care cancerul este selectat dintre cancer de vezică urinară, cancer cerebral, cancer de sân, cancer uterin, leucemii limfoide cronice, cancer colorectal, cancer esofagian, cancer hepatic, leucemii limfoblastice, leucemie mieloidă acută, limfoame (de exemplu, limfom nonHodgkin cu celule B sau limfom difuz cu celule B mari), melanoame, hemopatii maligne (de exemplu, sindrom mielodisplazic), mieloame (de exemplu, mielom multiplu), cancer ovarian, cancer pulmonar cu celule non-mici, cancer de prostată, cancer pancreatic și cancer pulmonar cu celule mici.

25 Obținerea formelor cristaline ale Compusului A, în special a formei cristaline M sau a formei cristaline A a Compusului A, are avantajul de a face posibilă prepararea unor preparate farmaceutice având o compoziție constantă și reproductibilă, și având caracteristici bune de stabilitate. Obținerea formelor cristaline ale Compusului A, în particular a formei cristaline  $M_H$  sau a formei cristaline  $M_{HD}$  a Compusului A, are avantajul de a face posibilă prepararea unor preparate farmaceutice având o compoziție constantă și reproductibilă, și având caracteristici bune de stabilitate. Un alt aspect al prezentei invenții este o compoziție farmaceutică ce cuprinde formele cristaline noi ale Compusului A, în particular Forma M cristalină sau Forma A cristalină a Compusului A, care pot fi formulate în conformitate cu practica farmaceutică standard pentru utilizare într-un tratament terapeutic (incluzând tratament profilactic) al cancerelor, bolilor autoimune și bolilor sistemului

30

35

imunitar la mamifere, inclusiv la oameni. Un alt aspect al prezentei invenții este o compoziție farmaceutică ce cuprinde noile forme cristaline ale Compusului A, în particular forma cristalină  $M_H$  sau forma cristalină  $M_{HD}$  a Compusului A, care pot fi formulate în conformitate cu practica farmaceutică standard pentru utilizare într-un tratament terapeutic (incluzând tratament profilactic) al cancerelor, bolilor autoimune și bolilor sistemului imunitar la mamifere, inclusiv la oameni.

Un alt aspect al prezentei invenții este o compoziție farmaceutică cuprinzând noile forme cristaline ale Compusului A, în particular forma cristalină M sau forma cristalină A a Compusului A, care pot fi formulate în conformitate cu practica farmaceutică standard pentru utilizare într-o combinație terapeutică pentru tratamentul terapeutic (incluzând tratamentul profilactic) al cancerelor, bolilor autoimune și bolilor sistemului imunitar la mamifere, inclusiv la oameni. Un alt aspect al prezentei invenții este o compoziție farmaceutică ce cuprinde noile forme cristaline ale Compusului A, în particular forma cristalină  $M_H$  sau forma cristalină  $M_{HD}$  a Compusului A, care pot fi formulate în conformitate cu practica farmaceutică standard pentru utilizare într-o combinație terapeutică pentru tratamentul terapeutic (incluzând tratamentul profilactic) al cancerelor, bolilor autoimune și bolilor sistemului imunitar la mamifere, inclusiv la oameni.

Un alt aspect al prezentei invenții este o compoziție farmaceutică ce cuprinde forme cristaline ale Compusului A, în particular forma cristalină M sau forma cristalină A a Compusului A, în asociere cu unul sau mai mulți purtători, agenți de alunecare, diluanți, excipienți sau stabilizatori acceptabili farmaceutic. Purtători, diluanți, agenți de alunecare, excipienți sau stabilizatori adecvați sunt bine cunoscuți specialiștilor în domeniu și includ materiale cum ar fi carbohidrați, ceruri, polimeri solubili în apă și/sau gonflabili, materiale hidrofile sau hidrofobe, gelatină, uleiuri, solvenți, apă și altele asemenea (Remington's Pharmaceutical Sciences (1995) ediția a 18-a, Mack Publ. Co., Easton, PA). Un alt aspect al prezentei invenții este o compoziție farmaceutică ce cuprinde forme cristaline ale Compusului A, în particular forma cristalină  $M_H$  sau forma cristalină  $M_{HD}$  a Compusului A, în asociere cu unul sau mai mulți purtători, agenți de alunecare, diluanți, excipienți sau stabilizatori acceptabili farmaceutic. Purtători, diluanți, agenți de alunecare, excipienți sau stabilizatori adecvați sunt bine cunoscuți specialiștilor în domeniu și includ materiale cum ar fi carbohidrați, ceruri, polimeri solubili în apă și/sau gonflabili, materiale hidrofile sau hidrofobe, gelatină, uleiuri, solvenți, apă și altele asemenea (Remington's Pharmaceutical Sciences (1995) ediția a 18-a, Mack Publ. Co., Easton, PA).

Compozițiile farmaceutice conform invenției vor fi dozate și administrate într-un mod, adică, cantități, concentrații, scheme, desfășurare, vehicule și cale de administrare, în conformitate cu buna practică medicală. Factorii care trebuie luați în considerare în acest context includ tulburarea particulară care este tratată, starea clinică a pacientului individual, cauza tulburării, locul de administrare a agentului, metoda de administrare, schema de administrare și alți factori cunoscuți pentru profesioniștii din sănătate.

Mai mult, formele cristaline ale Compusului A astfel obținute, în particular forma cristalină M sau forma cristalină A a Compusului A, sunt suficient de stabile pentru a permite păstrarea acestora pe o perioadă lungă de timp, fără condiții speciale de temperatură, lumină, umiditate sau niveluri de oxigen. În particular, forma cristalină M a Compusului A s-a dovedit a fi foarte stabilă la temperatură și umiditate după o perioadă de depozitare de 6 luni în diverse condiții. Mai particular, forma cristalină M a Compusului A rămâne stabilă după o perioadă de stocare de 12 luni în condiții de 25°C / 60% RH sau 30°C / 65% RH.

Exemplele de mai jos din lucrarea de față ilustrează invenția, dar nu o limitează în niciun fel. În procedeul de cristalizare conform invenției, Compusul A (bază liberă), ca materie primă, poate fi obținut prin orice procedeu. De exemplu, Compusul A poate fi sintetizat conform WO 2015/097123.

#### EXEMPLUL 1: Procedeul pentru obținerea formei cristaline M a Compusului A

La temperatura ambiantă, Compusul A a fost adăugat în toluen pentru a atinge o concentrație de 7% m/m (raport de masă). Amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de aproximativ 8 ore. Suspensia obținută a fost apoi filtrată și uscată între 20°C și 70°C sub vid pentru a obține forma cristalină M a Compusului A. Solidul a fost caracterizat prin diagrama de difracție a razelor X în pulbere așa cum este prezentată în Exemplul 7.

**Punct de topire:** 148,7°C (determinat prin DCS la 10°C/minut sub azot folosind un aparat TA Instruments Q1000 DSC)

Alternativ, suspensia obținută înainte de filtrare poate fi utilizată direct ca însămânțare în procedeul de cristalizare, așa cum se arată în Exemplele 2 până la 5 de mai jos din lucrarea de față.

## EXEMPLUL 2: Procedeu pentru obținerea formei cristaline M a Compusului A (însămânțare)

Compusul A (9 g; bază liberă) a fost adăugat în toluen la temperatura ambiantă la o concentrație de 6,5 ml/g sau 15% m/m. Amestecul a fost apoi încălzit până la 70°C pentru solubilizarea Compusului A. Amestecul a fost răcit și, atunci când temperatura a atins aproximativ 30°C, soluția a fost însămânțată cu suspensie neuscată de Compus A obținută în Exemplul 1 (4,4% în greutate materie primă). Amestecul a fost agitat în continuare timp de 25 de ore la 5°C. Suspensia a fost apoi filtrată, spălată cu apă și uscată la 70°C sub vid. După uscare, forma cristalină M a Compusului A a fost obținută cu un randament de aproximativ 87% și cu o puritate de 99,37%. Solidul a fost caracterizat prin diagrama de difracție a razelor X în pulbere, așa cum este prezentat în Exemplul 7.

## EXEMPLUL 3: Procedeu alternativ pentru obținerea formei cristaline M a Compusului A

Compusul A (10 g; bază liberă) a fost plasat în toluen la temperatura ambiantă la o concentrație de 10,4 ml/g sau 10% m/m. Amestecul a fost apoi încălzit la 70°C și concentrat sub vid la 60°C pentru a atinge o concentrație de 6,5 ml/g sau 15% m/m. Amestecul a fost răcit până la 43°C și a fost însămânțat cu suspensie neuscată de Compus A obținută în Exemplul 1 (4% în greutate materie primă). S-a adăugat MTBE pentru a obține o soluție de 75/25 m/m toluen/MTBE. Concentrația finală a Compusului A a fost de 12% m/m. Amestecul a fost răcit și agitat timp de 15 ore la 20°C. Suspensia a fost apoi filtrată, spălată cu MTBE și uscată la 70°C sub vid. După uscare, forma cristalină M a Compusului A a fost obținută cu un randament de aproximativ 89% și cu o puritate de 99,6%. Solidul a fost caracterizat prin diagrama de difracție a razelor X în pulbere, așa cum este prezentat în Exemplul 7.

## EXEMPLUL 4: Procedeu alternativ pentru obținerea formei cristaline M a Compusului A

Compusul A (275 g; bază liberă) a fost plasat într-un amestec binar toluen/acetona cu un raport de masă la nivel de 75/25 toluen/acetona la temperatura ambiantă la o concentrație de 16,5% m/m. Acetona a fost îndepărtată din toluen prin distilare sub vid la aproximativ 50°C. După adăugarea de toluen pentru a atinge o concentrație de 16,5% m/m, amestecul a fost încălzit până la 40°C și apoi a fost însămânțat cu suspensie neuscată de Compus A obținută în Exemplul 1 (1% până la 2% în greutate materie primă). După agitare la 40°C, s-a adăugat lent MTBE pentru a obține o soluție de 75/25 m/m toluen/MTBE. Concentrația finală a Compusului A a fost de 12% m/m. Amestecul a fost agitat timp de 30 de minute la 40°C și răcit la 20°C timp de 2 ore. Suspensia a fost apoi filtrată, spălată cu o soluție de 75/25 m/m toluen/MTBE și uscată mai întâi la 20°C sub vid până la atingerea limitei de solvent rezidual ICH pentru MTBE, apoi uscată a doua oară la 70°C sub vid până la atingerea limitei de solvent rezidual ICH pentru toluen. După uscare, forma cristalină M a Compusului A a fost obținută cu un randament de aproximativ 93% și cu o puritate mai mare de 99%. Solidul a fost caracterizat prin diagrama de difracție a razelor X în pulbere, așa cum este prezentat în Exemplul 7.

## EXEMPLUL 5: Procedeu alternativ pentru obținerea formei cristaline M a Compusului A

Compusul A (bază liberă) a fost plasat la temperatura ambiantă într-un amestec binar de 2-metiltetrahidrofuran (Me-THF)/apă cu un raport m/m de aproximativ 10% apă la o concentrație de aproximativ 12% m/m. Amestecul a fost încălzit la 40°C sub vid pentru a înlocui apa (prin schimbare cu solvent) cu Me-THF. S-a adăugat Me-THF până la atingerea a mai puțin de 1% apă în condensat și până la atingerea unui volum final al amestecului la un raport de 12% m/m. La 40°C, amestecul a fost însămânțat (1% în greutate din materia primă) cu o suspensie de Compus A (obținută în Exemplul 1) în Me-THF la o concentrație de aproximativ 7% m/m. După agitare timp de 1 oră, suspensia a fost răcită până la 10°C și a fost agitată timp de încă 2 ore. Suspensia a fost apoi filtrată, spălată cu Me-THF și uscată la 40°C sub vid. După uscare, forma cristalină M a Compusului A a fost obținută cu un randament de aproximativ 62% și cu o puritate de 99,6%. Solidul a fost caracterizat prin diagrama de difracție a razelor X în pulbere, așa cum este prezentat în Exemplul 7.

## EXEMPLUL 6: Procedeu alternativ pentru obținerea formei cristaline M a Compusului A

Compusul A (1 kg), toluen (4,2 kg) și acetona (1,4 kg) au fost introduse într-un reactor la 20°C pentru solubilizare. Acetona a fost înlocuită cu toluen prin distilare sub vid (temperatura în jur de 50°C) la volum constant până la atingerea densității toluenului în oala de condens. Atunci când densitatea toluenului a fost atinsă, volumul a fost ajustat cu toluen pentru a atinge 16,5% de rată de produs de masă și temperatura a fost menținută la 50°C. După răcire la 40°C, cristalizarea a fost indusă prin însămânțarea cu o suspensie de Compus A în toluen (suspensie la o rată de produs de masă de 7%, preparată conform procedurii din Exemplul 1). După 2 ore de timp de menținere la 40°C, s-a adăugat MTBE (1,8 kg) la 40°C în minimum o oră și apoi reacția a fost răcită pentru a ajunge la 20°C. Odată ce reacția s-a terminat, suspensia a fost apoi filtrată, spălată cu MTBE (3,8 kg), spălată cu azot până la atingerea de 10% solvent rezidual și uscată mai întâi la 20°C sub vid până la atingerea limitei de solvent rezidual ICH pentru MTBE, apoi uscată a doua oară la 70°C sub vid până la atingerea limitei de solvent rezidual ICH pentru toluen. După uscare, forma cristalină M a Compusului A a fost obținută cu un randament de aproximativ 93% și cu o puritate de aproximativ 99,8%. Solidul a fost caracterizat prin diagrama de difracție a razelor X în pulbere, așa cum este prezentat în Exemplul 7.

#### EXEMPLUL 7: Diagrama XRPD a formei cristaline M a Compusului A

Înregistrarea datelor în modul de transmisie cu sistem rotativ („spinner”) a fost efectuată folosind un difractometru PANalytical Empyrean cu un detector PIXCel 1D în următoarele condiții:

20 Voltaj: 45 kV  
 Curent: 40 mA  
 Montare: teta/teta  
 Anod: cupru  
 Lungime de undă K alfa-1: 1,54060 Å  
 25 Lungime de undă K alfa-2: 1,54443 Å  
 Raportul K alfa-2 / K alfa-1: 0,5  
 Mod de măsurare: continuă de la 3,5° până la 55° (unghiul Bragg 2 teta) în trepte de creștere de 0,017°  
 Timp de măsurare pe etapă: 34,9250 s

30 Diagrama de difracție a razelor X în pulbere a Formei M a Compusului A, obținută conform oricăruia dintre procedeele din Exemplele de la 1 la 6, este exprimată în relație cu poziția liniei (unghiul Bragg 2 teta, exprimat în grade  $\pm 0,2^\circ$ ) și distanța interplanară (exprimată în Å) (Figurile 1 și 2). Liniile semnificative au fost colectate în următorul tabel:

Linia nr.	Unghi 2-teta (grade)	Distanța interplanară (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

#### EXEMPLUL 8: Higroscopicitatea

Higroscopicitatea formei cristaline M a Compusului A obținută în conformitate cu oricare dintre procedeele din Exemplele de la 1 la 6 a fost evaluată utilizând tehnica de sorbție dinamică a vaporilor (DVS). Între 5 și 10 mg din proba de testare a substanței medicamentoase s-au cântărit cu

precizie într-o tavă de probă de DVS care funcționează la 25°C sub umiditate controlată. Masa probei a fost înregistrată la 50% RH (umiditate relativă) până la atingerea unei valori stabile. După aceea, variația de masă a fost înregistrată între 50% RH și 90% RH la o rată de 10% pe oră. S-au înregistrat, de asemenea, variații de masă între 90% RH și 0% RH și de la 0% RH înapoi până la 50% RH.

5 Umiditatea relativă a fost menținută constantă când a atins fie 0, fie 90% RH, până când variația masei a fost mai mică de 0,002% pe minut într-o limită de timp de 15 ore.

O creștere a masei probei de aproximativ 0,4% a fost înregistrată prin analiza DVS atunci când o probă a fost expusă la umiditate relativă cuprinsă între 50% și 90% la 25°C.

10 S-a înregistrat o scădere a masei probei de aproximativ 0,5% între 90% până la 0% RH, în timp ce o creștere a masei probei de aproximativ 0,1% a fost înregistrată între 0% până la 50% RH.

Profilul DVS (Figura 3) arată că sorbția și desorbția apei sunt practic reversibile fără nicio modificare a formei cristaline M observată în difractograma razelor X în pulbere după ciclul de sorbție/desorbție/sorbție a apei.

15 Forma cristalină M a Compusului A poate fi considerată ca fiind slab higroscopică conform Farmacopeei Europene (Ph. Eur.).

EXEMPLUL 9: Titrare coulometrică (coulombmetrică)

20 Conținutul de apă al formei cristaline M a Compusului A obținut în conformitate cu oricare dintre procedeele din Exemplele 1 până la 6 a fost determinat prin titrare coulometrică folosind un coulometru Metrohm compus dintr-un procesor de probe în cuptor 774, un controler 774 SC, un coulometru 831 KF și o interfață de dozare 846 cu software Tiamo 1.2. Aproximativ 10 mg de substanță medicamentoasă micronizată cântărită cu precizie au fost introduse în flacoane încălzite timp de 10 minute la 140°C.

25 Conținutul de apă din probele de testat a fost de 0,1% în greutate.

EXEMPLUL 10: Studii de stabilitate pentru forma cristalină M a Compusului A

30 Pentru toate condițiile de depozitare și perioadele de depozitare, 20 mg de formă cristalină M a Compusului A obținută conform oricăruia dintre procedeele din Exemplele 1 până la 6 au fost introduse într-un flacon de 30 ml pentru analiza HPLC post-depozitare (ambalaj: PVO = recipient din sticlă deschis; VRAC PA = pungă de polietilenă dublă). Rezultatele sunt după cum urmează:

Perioade de stocare	VRAC PA	PVO	VRAC PA	VRAC PA	PVO
	Stabilități (i) polimorfică și (ii) chimică (% m/m)*				
6 săptămâni		(i) Forma M (ii) 100,0%			(i) Forma M (ii) 100,2%
3 luni	(i) netestat (ii) 100,0%	(i) Forma M (ii) 99,7%	(i) netestat (ii) 99,6%	(i) Forma M (ii) 99,9%	(i) Forma M (ii) 100,1%
6 luni	(i) netestat (ii) 99,7%		(i) netestat (ii) 100,0%	(i) Forma M (ii) 100,0%	
12 luni	(i) Forma M (ii) 98,9%		(i) Forma M (ii) 98,8%		

35 Forma cristalină M a Compusului A rămâne stabilă la temperatură și umiditate după o perioadă de stocare de 6 luni în diverse condiții. Mai particular, forma cristalină M a Compusului A rămâne stabilă după o perioadă de stocare de 12 luni în condiții de 25°C / 60% RH sau 30°C / 65% RH.

40 EXEMPLUL 11: Spectrul de <sup>13</sup>C RMN în stare solidă al formei cristaline M a Compusului A

Forma cristalină M a Compusului A obținută în conformitate cu oricare dintre procedeele din Exemplele 1 până la 6 a fost de asemenea caracterizată prin Spectroscopie de rezonanță magnetică nucleară <sup>13</sup>C în stare solidă (Figura 4). Spectrul de <sup>13</sup>C RMN în stare solidă al formei cristaline M a Compusului A a fost înregistrat la temperatura ambiantă utilizând un spectrometru Bruker SB Avance

- 5 III 500 cu o sondă de tip CP/MAS SB VTN de 4 mm în următoarele condiții:
- Frecvență: 125,7 MHz  
 Lățimea spectrală: 37,5 kHz  
 Rata de rotire cu unghi magic: 13 kHz  
 Program de pulsație: Polarizare încrucișată cu decuplare SPINAL64  
 10 Întârziere de reciclare: 10 secunde  
 Timp de obținere: 46 milisecunde  
 Timp de contact: 4 milisecunde
- Număr de scanări: 2048

15 O lărgire a liniei cu 5 Hz a fost aplicată înainte de Transformata Fournier. Spectrul astfel obținut a fost aplicat raportat la o probă de adamantan (vârful de înaltă frecvență al adamantanului este stabilit la 38,5 ppm). Compusul A, forma cristalină M, poate fi definit prin prezența următoarelor vârfuri în spectrul RMN (exprimat în ppm ± 0,2 ppm):

Vârful nr.	Deplasare chimică (ppm)	Δδ ppm (-18,2 ppm)	Vârful nr.	Deplasare chimică (ppm)	Δδ 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			

15 Coloana intitulată „Δδ ppm” indică deplasările chimice relative, în ppm, ale tuturor vârfurilor în raport cu cel mai scăzut vârf în ppm identificat în Spectrul <sup>13</sup>C al formei M.

- 20 Mai precis, vârfurile caracteristice sunt la (exprimate în ppm ± 0,2 ppm): 175,1, 153,7, 134,8, 108,9, 71,4 și 35,1.

**EXEMPLUL 12: Spectrul MIR al formei cristaline M a Compusului A**

25 Forma cristalină M a Compusului A obținută în conformitate cu oricare dintre procedeele din Exemplele 1 până la 6 a fost, de asemenea, caracterizată prin metoda spectroscopică în infraroșu mijlociu, date care au fost înregistrate în modul ATR utilizând un spectrometru MIR Bruker Vertex în următoarele condiții:

- Număr de scanări: 32  
 Rezoluție: 2 cm<sup>-1</sup>

30 Spectrul MIR al formei cristaline M a Compusului A este prezentat în Figurile 5 și 6. Vârfurile caracteristice sunt la (exprimate în cm<sup>-1</sup>): 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.

Mai precis, vârfurile caracteristice sunt la (exprimate în  $\text{cm}^{-1}$ ): 1475,5, 1457,1, 1434,0, 1278,7, 1226,7, 848,6, 770,5, 745,5.

5

#### EXEMPLUL 13: Spectrul RAMAN al formei cristaline M a Compusului A

Forma cristalină M a Compusului A obținută conform oricăruia dintre procedeele din Exemplele de la 1 la 6 a fost, de asemenea, caracterizată prin metoda spectroscopică Raman, date care au fost înregistrate utilizând un spectrometru Raman Perkin-Elmer RS400 în următoarele condiții:

10

Număr de scanări: 10

Timp de expunere: 0,5 secunde

Putere laser: 100 %

Spectrul Raman al formei cristaline M a Compusului A este prezentat în Figurile 7 și 8. Vârfurile caracteristice sunt la (exprimate în  $\text{cm}^{-1}$ ): 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.

15

Mai precis, vârfurile caracteristice sunt la (exprimate în  $\text{cm}^{-1}$ ): 1516,0, 1220,0, 770,0, 752,0, 380,0.

#### EXEMPLUL 14: Puritya formei cristaline M a Compusului A determinată prin iradiere prin sincrotron (Synchrotron Soleil, Saclay, Franța)

20

Un cristal adecvat al formei cristaline M a Compusului A<sub>2</sub> a fost selectat și montat pe difractometrul sincrotron cu fascicul liniar PROXIMA II (SOLEIL, Saclay, Franța). Cristalul a fost menținut la 100 K în timpul colectării datelor. Folosind Olex2 (Dolomanov și colab., J. Appl. Cryst. 2009, 42, 339-3411), structura a fost rezolvată cu programul de rezolvare a structurilor ShelXT folosind Fazarea Intrinsecă (Sheldrick, Acta Cryst. 2015, A71, 3-8) și rafinată cu pachetul de rafinare ShelXL folosind minimizarea celor mai mici pătrate (Sheldrick, Acta Cryst. 2015, C71, 3-8). Pozițiile și parametrii de deplasare atomică au fost rafinați prin rutine cu cele mai mici pătrate cu matrice completă împotriva  $F^2$ . Atomii de hidrogen au fost plasați folosind modelul de încălecare. Structura absolută a fost determinată și este în conformitate cu faza enantiomerică pură a Compusului A.

25

30

1. Datele de sincrotron înregistrate la 100 K, împreună cu vederea elipsoidală termică a unității asimetrice (1 moleculă de Compus A):

35

Grupul spațial P212121 (Nr. 19)  $a = 10,610 \text{ \AA}$   $b = 17,400 \text{ \AA}$   $c = 23,720 \text{ \AA}$

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

$Z=4$

$T = 100 \text{ K}$

40

Figura 9 prezintă vederea elipsoidală termică (obținută prin utilizarea programului ORTEP) a Compusului A, forma cristalină M.

2. Parametrii rețelei cristaline obținuți din difractograma cu raze X în pulbere a Compusului A (Forma M) la temperatura camerei:

45

Grupul spațial P2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub> (Nr. 19)  $a = 10,6401 \text{ \AA}$   $b = 17,3643 \text{ \AA}$   $c = 24,0494 \text{ \AA}$   $V = 4443,3 \text{ \AA}^3$

$Z = 4$

$T = 293 \text{ K}$

50

3. Poziții de vârf și distanțe interplanare ( $d_{hkl}$ ) calculate din datele obținute din monocristal (la 100 K)

Lista vârfurilor selectate cu intensități de vârf de 25 de ori mai mari decât intensitatea nivelului de zgomot ( $I/\sigma I \geq 25$ )

100 K	
2 teta (°)	Distanța interplanară (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
100 K	
2 teta (°)	Distanța interplanară (Å)
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

- 5 Setul de vârfuri obținute din datele de la un singur cristal se potrivește apropiat cu cele măsurate experimental (a se vedea Exemplul 7 pentru comparație). În consecință, aceste rezultate confirmă puritatea ridicată a Compusului A, forma cristalină M.

10 EXEMPLUL 15: Procedeu pentru obținerea formei cristaline A a Compusului A și a diagramei de difracție a razelor X în pulbere a acesteia

15 Compusul A a fost dizolvat în 2-metiltetrahidrofuran la temperatura ambiantă la o concentrație de 8 ml/g și a fost adăugat dimetoxi-1,2-etan (DME) pentru a ajunge la o concentrație de 11 ml/g. Apoi, amestecul a fost agitat la 35°C timp de 2 ore și 3 ore la 20°C. După cristalizare, solidul a fost filtrat, spălat cu acetonă și uscat sub vid la 50°C apoi la 70°C. După uscare, forma cristalină A a Compusului A a fost obținută cu un randament de aproximativ 81% și cu o puritate de 99,5%. Solidul a fost caracterizat prin diagrama de difracție a razelor X în pulbere așa cum este descris mai jos.

Punct de topire: 125,4°C (determinat prin DSC la 10°C/minut sub azot folosind un aparat TA Instruments Q1000 DSC)

- 20 O variantă a procedurii de obținere a Formei A a Compusului A (însămânțare) este următoarea:

25 Compusul A a fost dizolvat în 2-metiltetrahidrofuran la temperatura ambiantă la o concentrație de aproximativ 11 ml/g și s-a adăugat DME pentru a ajunge la o concentrație de 11 ml/g. Un sfert din solvent a fost îndepărtat prin distilare și a fost adăugat din nou DME pentru a ajunge la o concentrație de 11 ml/g. Apoi, amestecul a fost încălzit la 35°C și a fost însămânțat cu Forma A a Compusului A (2% în greutate materie primă). Amestecul a fost agitat la 35°C timp de 2 ore și 19 ore la 20°C. După cristalizare, solidul a fost filtrat, spălat cu acetonă și uscat sub vid la 50°C apoi la 70°C. După uscare, forma cristalină A a Compusului A a fost obținută cu un randament de aproximativ 93% și cu o puritate mai mare de 99,0%. Solidul a fost caracterizat prin diagrama de difracție a razelor X în pulbere așa cum este descris mai jos.

30 Înregistrarea datelor în modul de transmisie cu sistem rotativ („spinner”) a fost efectuată folosind un difractometru PANalytical Empyrean cu un detector PIXCel ID în următoarele condiții:

Voltaj:	45 kV
Curent:	40 mA
Montare:	teta/teta
Anod:	cupru
Lungime de undă K alfa-1:	1,54060 Å
Lungime de undă K alfa-2:	1,54443 Å
Raportul K alfa-2 / K alfa-1:	0,5
Mod de măsurare:	continuă de la 3,5° până la 55° (unghiul Bragg 2 teta) în trepte de creștere de 0,017°
Timp de măsurare pe etapă:	34,9250 s

Diagrama de difracție a razelor X în pulbere a Formei A a Compusului A este exprimată în relație cu poziția liniei (unghiul Bragg 2 teta, exprimat în grade  $\pm 0,2^\circ$ ) și distanța interplanară (exprimată în Å) (Figura 10). Linii semnificative au fost colectate în următorul tabel:

Linia nr.	Unghi 2-teta (grade)	Distanța interplanară (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

5

#### EXEMPLUL 16: Procedeu pentru obținerea formei cristaline M a Compusului A din forma cristalină A a Compusului A

La temperatura ambiantă, forma cristalină A a Compusului A obținut în Exemplul 14 a fost adăugată în toluen pentru a atinge o concentrație de 7% m/m. Amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 8 ore pentru a obține tranziția polimorfă completă. Suspensia obținută a fost apoi filtrată și uscată între 20°C și 70°C sub vid pentru a obține forma cristalină M a Compusului A. Solidul a fost caracterizat prin diagrama de difracție a razelor X în pulbere așa cum este prezentată în Exemplul 7.

15

#### EXEMPLUL 17: Studii de stabilitate pentru forma cristalină A a Compusului A

Pentru toate condițiile de depozitare și perioadele de depozitare, 1,2 g din forma cristalină A a Compusului A obținut conform procedurii din Exemplul 15 au fost introduse într-un ambalaj specific pentru analiza HPLC post-stocare. Rezultatele sunt după cum urmează:

20

Condiții de depozitare	Ambalare	(i) Polimorf
		(ii) Stabilități chimice (% m/m)*
25°C / 60% RH	Pungă din polietilenă umplută într-o pungă de folie laminată cvadruplu sigilată	(i) Forma A (ii) 98,8% după 24 de luni de depozitare
30°C / 75% RH	Pungă din polietilenă umplută într-o pungă de folie laminată cvadruplu sigilată	(i) Forma A (ii) 99,3% după 1 lună de depozitare
40°C / 75% RH	Pungă din polietilenă umplută într-o pungă de folie laminată cvadruplu sigilată	(i) Forma A (ii) 99,5% după 6 de luni de depozitare
50°C / 75% RH	Pungă din polietilenă umplută într-o pungă de folie laminată cvadruplu sigilată	(i) Forma A (ii) 99,3% după 1 lună de depozitare
* conținutul de substanță medicamentoasă determinat prin LC (% m/m)		

Forma cristalină A a Compusului A rămâne stabilă după o perioadă de stocare de 24 de luni în condiții de 25°C / 60% RH. Forma cristalină A a Compusului A rămâne încă stabilă la temperatură și umiditate după o perioadă de stocare de câteva luni în condiții mai severe.

5

**EXEMPLUL 18: Profilurile de DSC și TGA ale Compusului A, forma cristalină M** Profilul de DSC al unei probe de Compus A, forma cristalină M (obținută conform oricăruia dintre procedeele din exemplele de la 1 la 6) cu o greutate de aproximativ 3 mg, a fost înregistrat la 10°C/minut de la 25°C până la 220°C în cuve din aluminiu perforate cu găuri mici sub un flux pozitiv de azot într-un calorimetru cu scanare diferențială TA Instruments Q2000. Profilul de TGA al unei probe de Compus A, forma cristalină M (obținută în conformitate cu oricare dintre procedeele din Exemplele 1 până la 6), cântărind aproximativ 7,5 mg, a fost înregistrat la 10°C/minut de la 25°C până la 220°C într-o cuvă de aluminiu deschisă sub un flux pozitiv de azot într-un analizor termogravimetric TA Instruments Q5000.

10

15

Profilurile de DSC și TGA (Figura 11) arată că forma cristalină M a Compusului A este anhidră și se topește la aproximativ 148°C.

**EXEMPLUL 19: Procedeu pentru obținerea formei cristaline M<sub>H</sub> a Compusului A și diagrama de difracție a razelor X în pulbere a acesteia**

20

O formă hidratată a Compusului A (numită Forma M<sub>H</sub>) a fost preparată după maturarea Formei M în apă la 25°C. Se adaugă aproximativ 100 ml de apă purificată la 1 g de Compus A plasat într-un vas de sticlă de 100 ml. Suspensia este maturată timp de 4 zile la 30°C sub agitare la o viteză de 500 rpm. După 4 zile, suspensia este filtrată sub un vid ușor și filtratul este lăsat să se usuce sub vid aplicat timp de încă 30 de minute. Se recuperează o pastă de culoare albă care, prin triturare, se transformă lent într-o pulbere albă. Pulberea recuperată a fost analizată prin XRPD. Analiza în pulbere cu raze X ulterioară, împreună cu analiza conținutului de apă, a indicat faptul că pulberea albă a fost forma M<sub>H</sub> hidratată.

25

Înregistrarea datelor a fost efectuată în modul de transmisie folosind un difractometru PANalytical Empyrean cu un detector PIXCel 1D în următoarele condiții:

30

Voltaj: 45 kV  
Curent: 40 mA  
Montare: teta/teta  
Anod: cupru  
Lungime de undă K  
alfa-1: 1,54060 Å  
Lungime de undă K1,54443 Å

alfa-2:

Raportul K alfa-2 / K<sub>0,5</sub>

alfa-1:

Mod de măsurare: continuă de la 3° până la 55°  
(unghiul Bragg 2 teta) în  
trepte de creștere de 0,017°

Timp de măsurare pe

etapă: 35,5301 s

5 Diagrama de difracție a razelor X în pulbere a Formei M<sub>H</sub> a Compusului A este exprimată în relație cu poziția liniei (unghiul Bragg 2 teta, exprimat în grade ± 0,2°) și intensitatea relativă (exprimată ca procent raportat la linia cea mai intensă) (Figura 12). Liniile semnificative au fost colectate în următorul tabel:

Linia nr.	Unghi 2-teta (grade)	Distanța interplanară (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
Linia nr.	Unghi 2-teta (grade)	Distanța interplanară (Å)
18	24,41	3,647

Conținutul de apă al pulberii a fost determinat și prin metoda coulometrică. Rezultatul a indicat faptul că noua Formă M<sub>H</sub> solidă cristalină a conținut o cantitate considerabilă de apă (29,3%).

10 EXEMPLUL 20: Procedeu pentru obținerea formei cristaline M<sub>HD</sub> a Compusului A și diagrama de difracție a razelor X în pulbere a acesteia

15 Un nou profil de difracție a fost înregistrat atunci când Forma M<sub>H</sub> de hidrat a fost încălzită la 1°C/min de la 25°C până la 100°C. Pulberea rezultată în urma tratamentului termic a fost analizată prin XRPD. Acest nou profil de difracție a fost atribuit ca Forma M<sub>HD</sub> (adică forma deshidratată a Formei M hidratate).

Înregistrarea datelor a fost efectuată în modul de transmisie folosind un difractometru PANalytical Empyrean cu un detector PIXCel 1D în următoarele condiții:

Voltaj: 45 kV  
Curent: 40 mA  
Montare: teta/teta  
Anod: cupru  
Lungime de undă K alfa-1: 1,54060 Å  
Lungime de undă K alfa-2: 1,54443 Å

Raportul K alfa-2 / K alfa-1: 0,5  
 Mod de măsurare: continuă de la 3° până la 55° (unghiul Bragg 2 teta) în trepte de creștere de 0,017°  
 Timp de măsurare pe etapă: 35,5301 s

5 Diagrama de difracție a razelor X în pulbere a Formei M<sub>HD</sub> a Compusului A este exprimată în relație cu poziția liniei (unghiul Bragg 2 teta, exprimat în grade ± 0,2°) și intensitatea relativă (exprimată ca procent raportat la linia cea mai intensă) (Figura 13). Liniile semnificative au fost colectate în următorul tabel:

Linia nr.	Unghi 2-teta Poz. [°2θ]	Distanța interplanară (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

**(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:**

- 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
- WO-A1-2015/097123
- WO-A1-2016/207225

**(57) Revendicări:**

1. Formă cristalină a acidului 2-{{[5-{{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}}-6-(4-fluorfenil)tieno [2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{{[2-(2metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil]propanoic (Compusul A).

2. Formă cristalină a Compusului A conform revendicării 1 având o puritate mai mare de 90% în greutate.

3. Formă cristalină a Compusului A conform revendicării 1 sau revendicării 2, caracterizată prin aceea că aceasta are o diagramă de difracție a razelor X în pulbere care prezintă cel puțin următoarele linii de difracție (unghiul Bragg 2 teta, exprimat în grade  $\pm 0,2^\circ$ ): 8,94 și 18,24.

4. Formă cristalină a Compusului A conform revendicării 1 sau revendicării 2, caracterizată prin aceea că aceasta are o diagramă de difracție a razelor X în pulbere care prezintă cel puțin 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 sau toate dintre următoarele linii de difracție (unghiul Bragg 2 teta, exprimat în grade  $\pm 0,2^\circ$ ): 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. Formă cristalină a Compusului A conform revendicării 4, caracterizată prin aceea că aceasta are o diagramă de difracție a razelor X în pulbere având următoarele linii de difracție (unghiul Bragg 2 teta, exprimat în grade  $\pm 0,2^\circ$ ): 8,94; 13,67; 14,75; 17,22; 18,24.

6. Formă cristalină a Compusului A conform revendicării 4, caracterizată prin aceea că aceasta are o diagramă de difracție a razelor X în pulbere având următoarele linii de difracție (unghiul Bragg 2 teta, exprimat în grade  $\pm 0,2^\circ$ ): 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.

7. Formă cristalină a Compusului A conform revendicării 6, caracterizată prin aceea că aceasta are următoarea diagramă de difracție a razelor X în pulbere, măsurată în modul de transmisie cu sistem rotativ („spinner”) folosind un difractometru PANalytical Empyrean cu un detector PIXcell 1D și exprimată în relație cu poziția liniei (unghiul Bragg 2 teta, exprimat în grade  $\pm 0,2^\circ$ ) și distanța interplanară d (exprimată în Å):

Linia nr.	Unghi 2-teta (grade)	Distanța interplanară (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

8. Formă cristalină a Compusului A conform oricăreia dintre revendicările de la 1 la 7, caracterizată prin aceea că aceasta are un spectru  $^{13}\text{C}$  CP/MAS RMN în stare solidă având următoarele vârfuri (exprimate în ppm  $\pm 0,2$  ppm): 175,1, 153,7, 134,8, 108,9, 71,4 și 35,1.

9. Formă cristalină a Compusului A conform oricăreia dintre revendicările de la 1 la 7, caracterizată prin aceea că aceasta are un spectru  $^{13}\text{C}$  CP/MAS RMN în stare solidă având următoarele vârfuri (exprimate în 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 și 18,2.

10. Compoziție farmaceutică cuprinzând ca ingredient activ forma cristalină a Compusului A conform oricăreia dintre revendicările de la 1 la 9 în asociere cu unul sau mai mulți purtători, agenți de alunecare, diluanți, excipienți sau stabilizatori acceptabili farmaceutic.

11. Compoziție farmaceutică conform revendicării 10 pentru utilizare în tratamentul cancerelor, bolilor autoimune și bolilor sistemului imunitar.

12. Compoziție farmaceutică pentru utilizare conform revendicării 11, în care cancerul este selectat dintre cancer de vezică urinară, cancer cerebral, cancer de sân, cancer uterin, leucemii limfoide cronice, cancer colorectal, cancer esofagian, cancer hepatic, leucemii limfoblastice, leucemie mieloidă acută, limfoame, melanoame, hemopatii maligne, mieloame, cancer ovarian, cancer pulmonar cu celule non-mici, cancer de prostată și cancer pulmonar cu celule mici.

13. Formă cristalină a Compusului A conform oricăreia dintre revendicările de la 1 la 9 pentru utilizare ca medicament.

14. Formă cristalină a Compusului A conform oricăreia dintre revendicările de la 1 la 9 pentru utilizare în tratamentul cancerelor, bolilor autoimune și bolilor sistemului imunitar.

15. Formă cristalină a Compusului A pentru utilizare conform revendicării 14, în care cancerul este selectat dintre cancer de vezică urinară, cancer cerebral, cancer de sân, cancer uterin, leucemii limfoide cronice, cancer colorectal, cancer esofagian, cancer hepatic, leucemii limfoblastice, leucemie mieloidă acută, limfoame, melanoame, hemopatii maligne, mieloame, cancer ovarian, cancer pulmonar cu celule non-mici, cancer de prostată și cancer pulmonar cu celule mici.

16. Procedeu de preparare a formei cristaline a Compusului A conform oricăreia dintre revendicările de la 1 la 9, în care Compusul A este cristalizat într-un solvent selectat dintre toluen, 2-metiltetrahidrofuran sau un amestec de toluen și metil terț-butil eter.

17. Procedeu de preparare a formei cristaline a Compusului A conform revendicării 16, în care Compusul A este forma cristalină a Compusului A conform oricăreia dintre revendicările de la 22 la 27.

18. Procedeu de preparare a formei cristaline a Compusului A conform revendicării 16 sau revendicării 17, în care concentrația Compusului A în solvent este cuprinsă între 5 și 15% m/m.

19. Procedeu de preparare a formei cristaline a Compusului A conform oricăreia dintre revendicările de la 16 la 18, în care suspensia obținută în timpul procedurii este uscată între 20°C și 80°C.

20. Procedeu de preparare a formei cristaline a Compusului A conform oricăreia dintre revendicările de la 16 la 18, în care cristalizarea este însământată folosind o cantitate foarte mică de formă cristalină a Compusului A conform oricăreia dintre revendicările de la 1 la 9.

21. Procedeu de preparare a formei cristaline a Compusului A conform revendicării 20, în care cristalizarea este însământată la o temperatură cuprinsă între 20°C și 60°C.

22. Formă cristalină a Compusului A conform revendicării 1, caracterizată prin aceea că aceasta are o diagramă de difracție a razelor X în pulbere care prezintă cel puțin următoarele linii de difracție (unghiul Bragg 2 teta, exprimat în grade  $\pm 0,2^\circ$ ): 7,52 și 16,61.

23. Formă cristalină a Compusului A conform revendicării 1, caracterizată prin aceea că aceasta are o diagramă de difracție a razelor X în pulbere care prezintă cel puțin 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 sau toate dintre următoarele linii de difracție (unghiul Bragg 2 teta, exprimat în grade  $\pm 0,2^\circ$ ): 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.

24. Formă cristalină a Compusului A conform revendicării 23, caracterizată prin aceea că aceasta are o diagramă de difracție a razelor X în pulbere având următoarele linii de difracție (unghiul Bragg 2 teta, exprimat în grade  $\pm 0,2^\circ$ ): 7,52; 8,89; 10,35; 16,61; 19,10.

25. Formă cristalină a Compusului A conform revendicării 23, caracterizată prin aceea că aceasta are o diagramă de difracție a razelor X în pulbere având următoarele linii de difracție

(unghiul Bragg 2 teta, exprimat în grade  $\pm 0,2^\circ$ ): 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.

26. Formă cristalină a Compusului A conform revendicării 25, caracterizată prin aceea că aceasta are următoarea diagramă de difracție a razelor X în pulbere, măsurată în modul de transmisie cu sistem rotativ („spinner”) folosind un difractometru PANalytical Empyrean cu un detector PIXCel 1D și exprimată în relație cu poziția liniei (unghiul Bragg 2 teta, exprimat în grade  $\pm 0,2^\circ$ ) și distanța interplanară d (exprimată în Å):

Linia nr.	Unghi 2-teta (grade)	Distanța interplanară (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

27. Compoziție farmaceutică cuprinzând ca ingredient activ forma cristalină a Compusului A, conform oricăreia dintre revendicările de la 22 la 26, în asociere cu unul sau mai mulți purtători, agenți de alunecare, diluanți, excipienți sau stabilizatori acceptabili farmaceutic.

28. Compoziție farmaceutică conform revendicării 27 pentru utilizare în tratamentul cancerelor, bolilor autoimune și bolilor sistemului imunitar.

29. Compoziție farmaceutică pentru utilizare conform revendicării 28, în care cancerul este selectat dintre cancer de vezică urinară, cancer cerebral, cancer de sân, cancer uterin, leucemii limfoide cronice, cancer colorectal, cancer esofagian, cancer hepatic, leucemii limfoblastice, leucemie mieloidă acută, limfoame, melanoame, hemopatii maligne, mieloame, cancer ovarian, cancer pulmonar cu celule non-mici, cancer de prostată, cancer pancreatic și cancer pulmonar cu celule mici.

30. Procedeu de preparare a formei cristaline a Compusului A conform oricăreia dintre revendicările de la 22 la 26, în care Compusul A este cristalizat într-un solvent selectat dintre dimetoxi-1,2-etan sau un amestec de dimetoxi-1,2-etan și di-izopropileter.

**Figura 1:** Model de difracție de raze X pe pulberi (XRPD) a compusului A, forma cristalină M (de la 3,5° la 55° 2 teta)

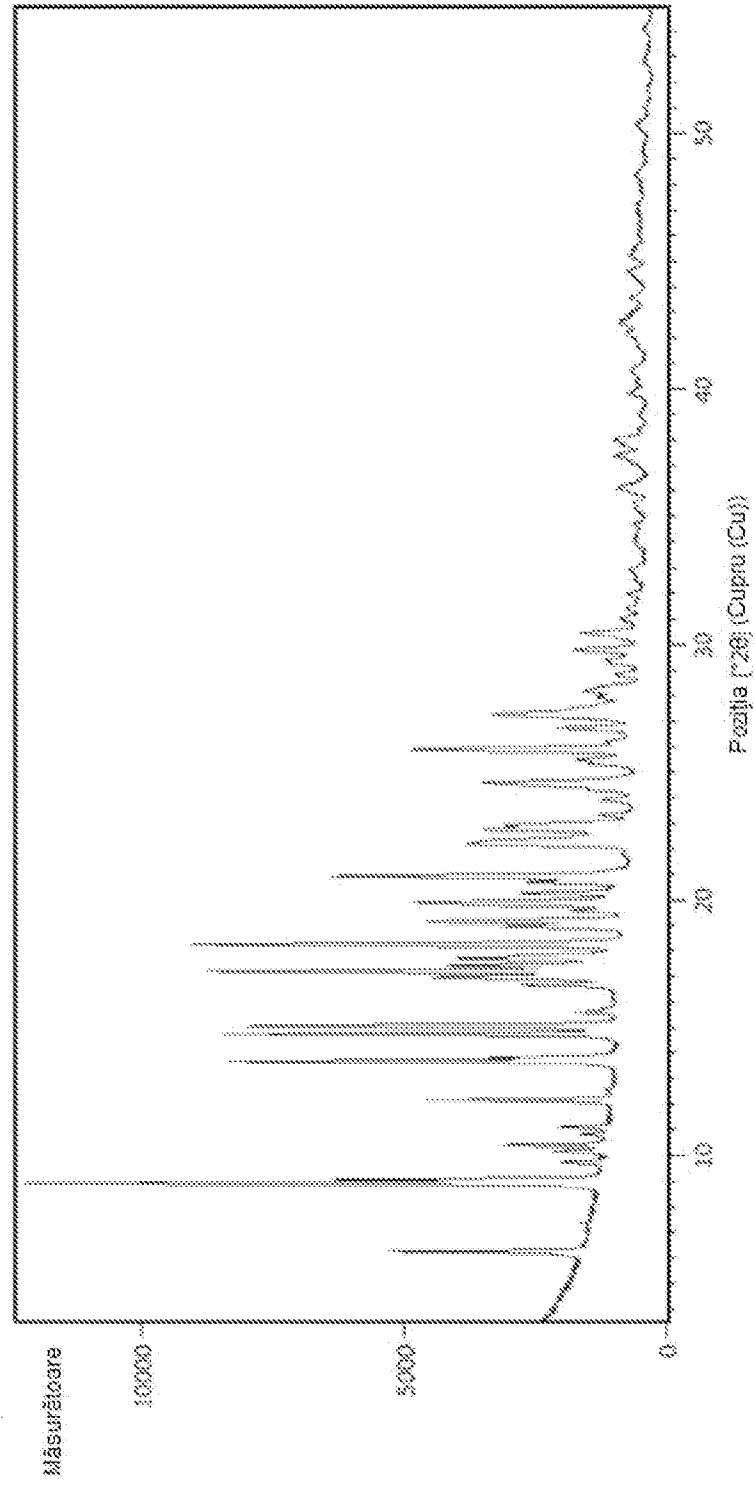


Figura 2: Model de difracție de raze X pe pulberi (XRPD) a compusului A, forma cristalină M (de la 3,5° la 30° 2 theta)

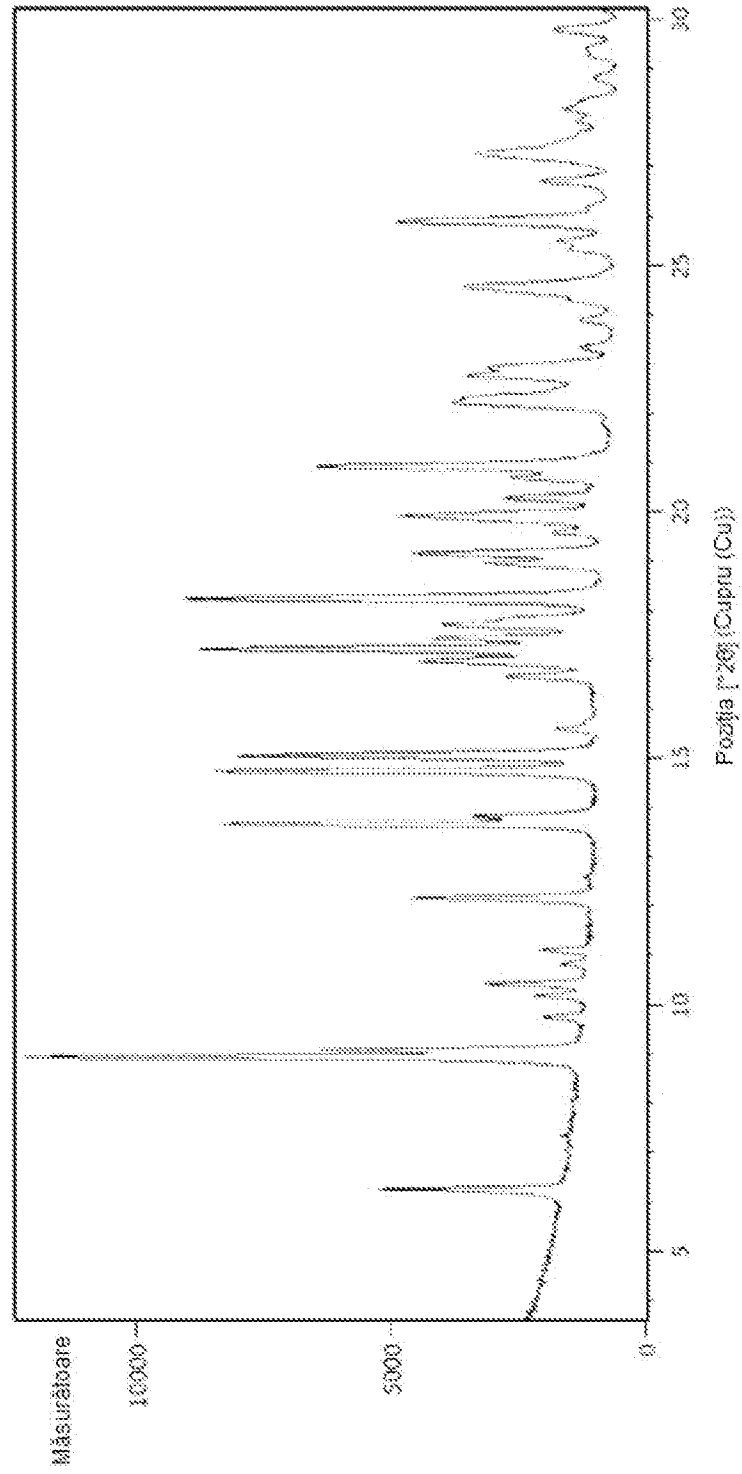


Figura 3: Profil de sorbiție a apei (DSV) a compasului A, formă cristalină



Figura 4: Spectrul RMN <sup>13</sup>C - stare solidă a compusului A, forma cristalină II (\* indică rotirea pe partea benzilor)

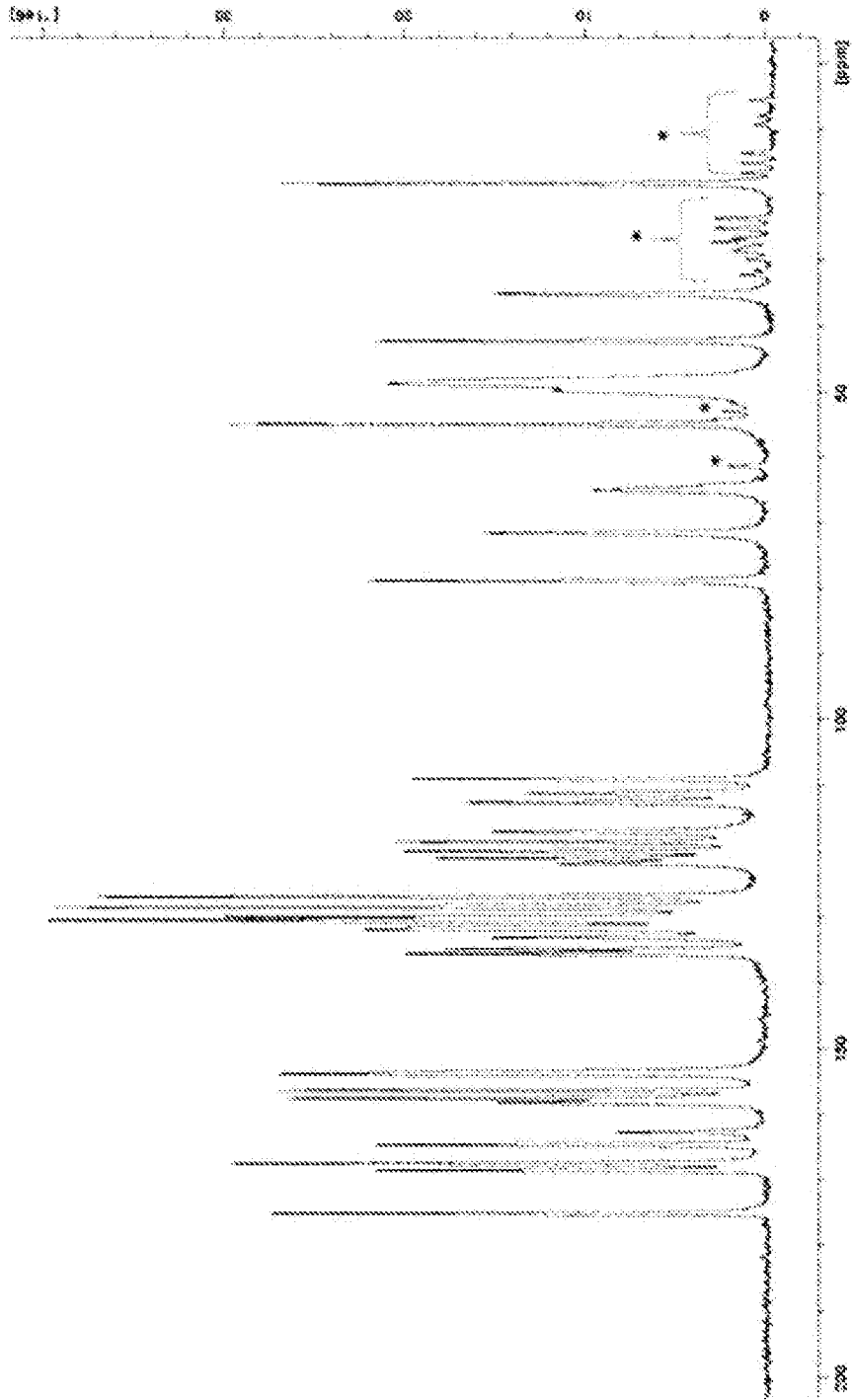
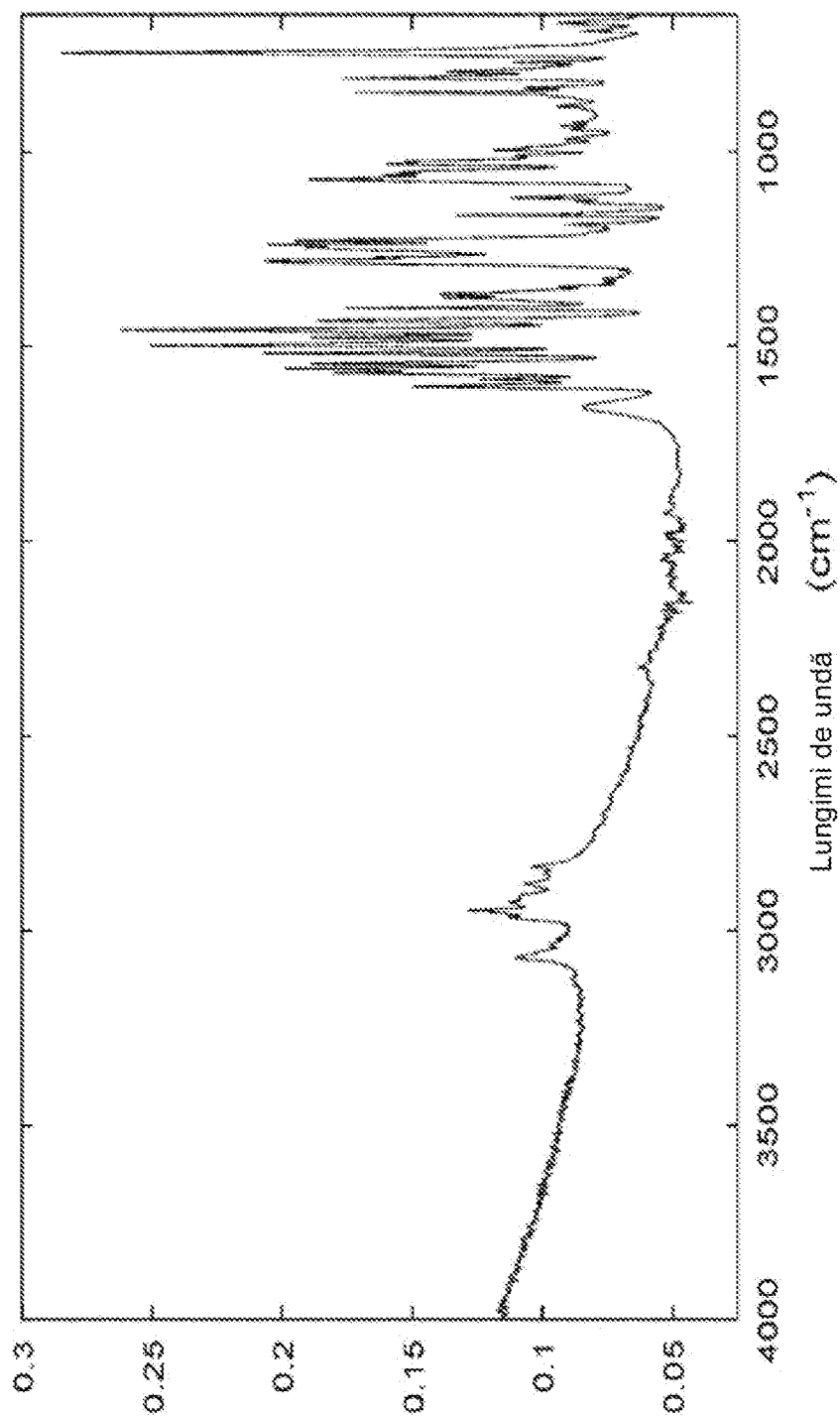


Figura 5: Spectrul de infraroșu mediu al compusului A, forma cristalină M (4000-650  $\text{cm}^{-1}$ )

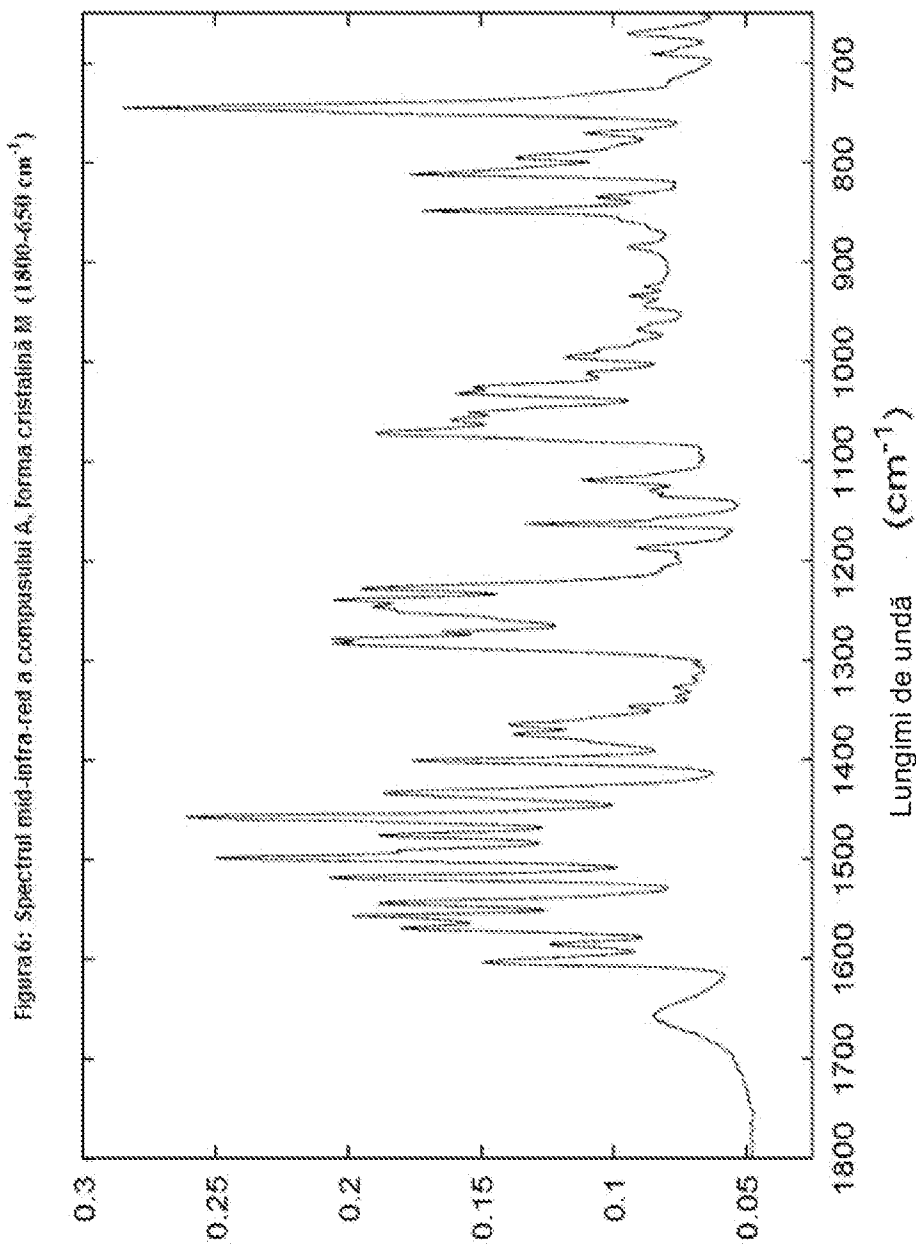


Figura 7: Spectrul Raman al compusului A, forma cristalină M (3000-200  $\text{cm}^{-1}$ )

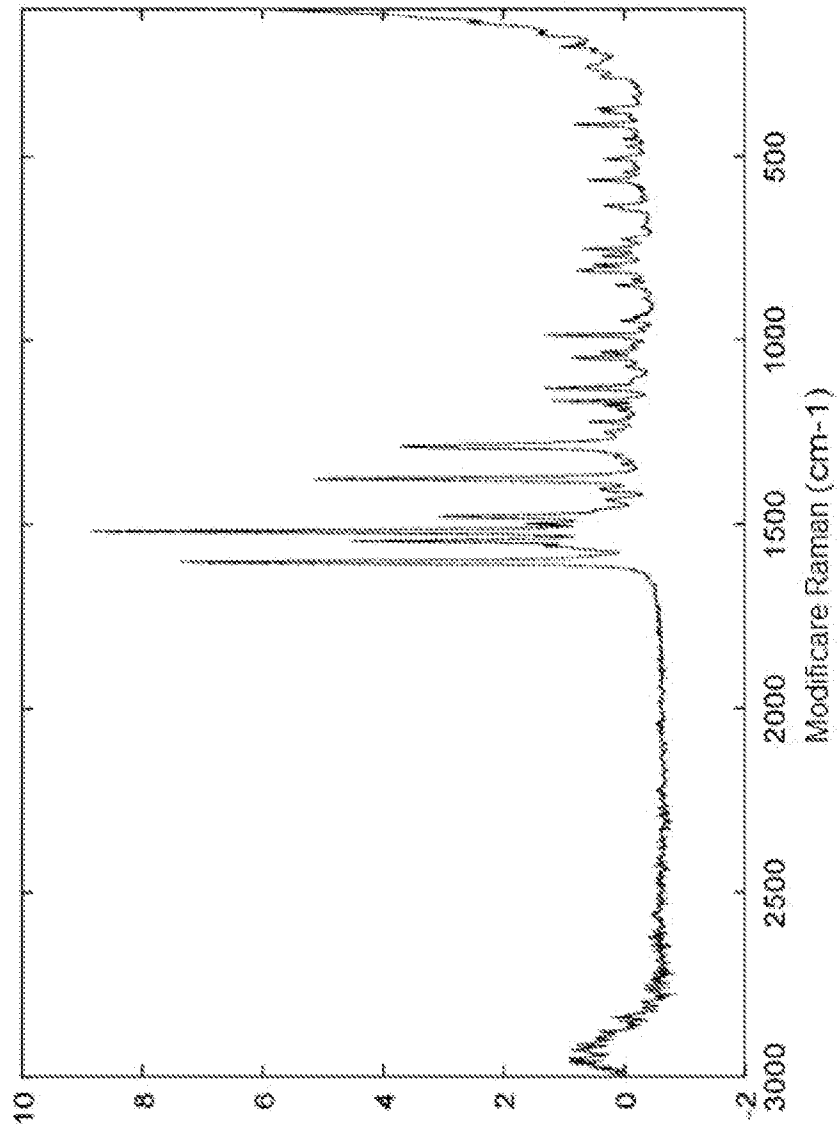


Figura 8: Spectrul Raman al compusului A, forma cristalină M (1800-200  $\text{cm}^{-1}$ )

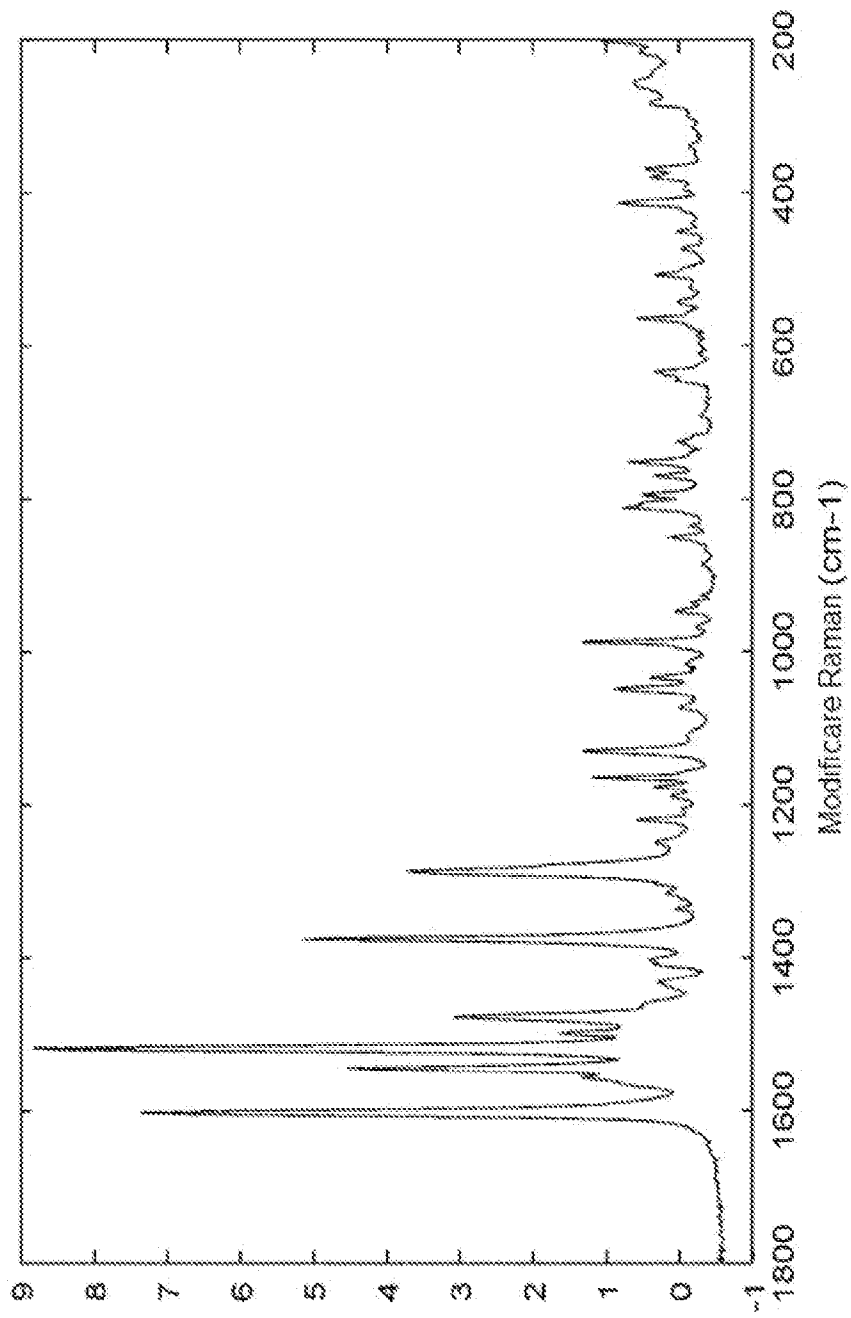


Figura 9: Vedere elipsoidă termică a compusului A, forma cristalină M (Soleil Synchrotron, Saclay)

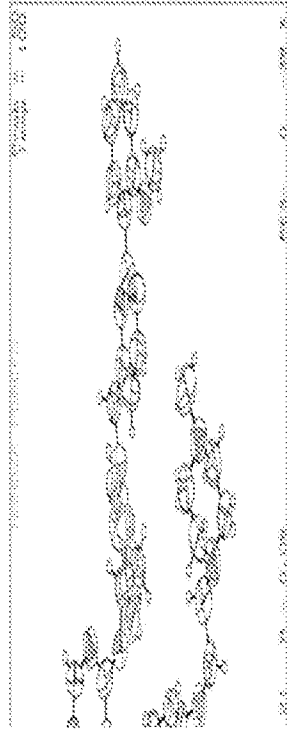
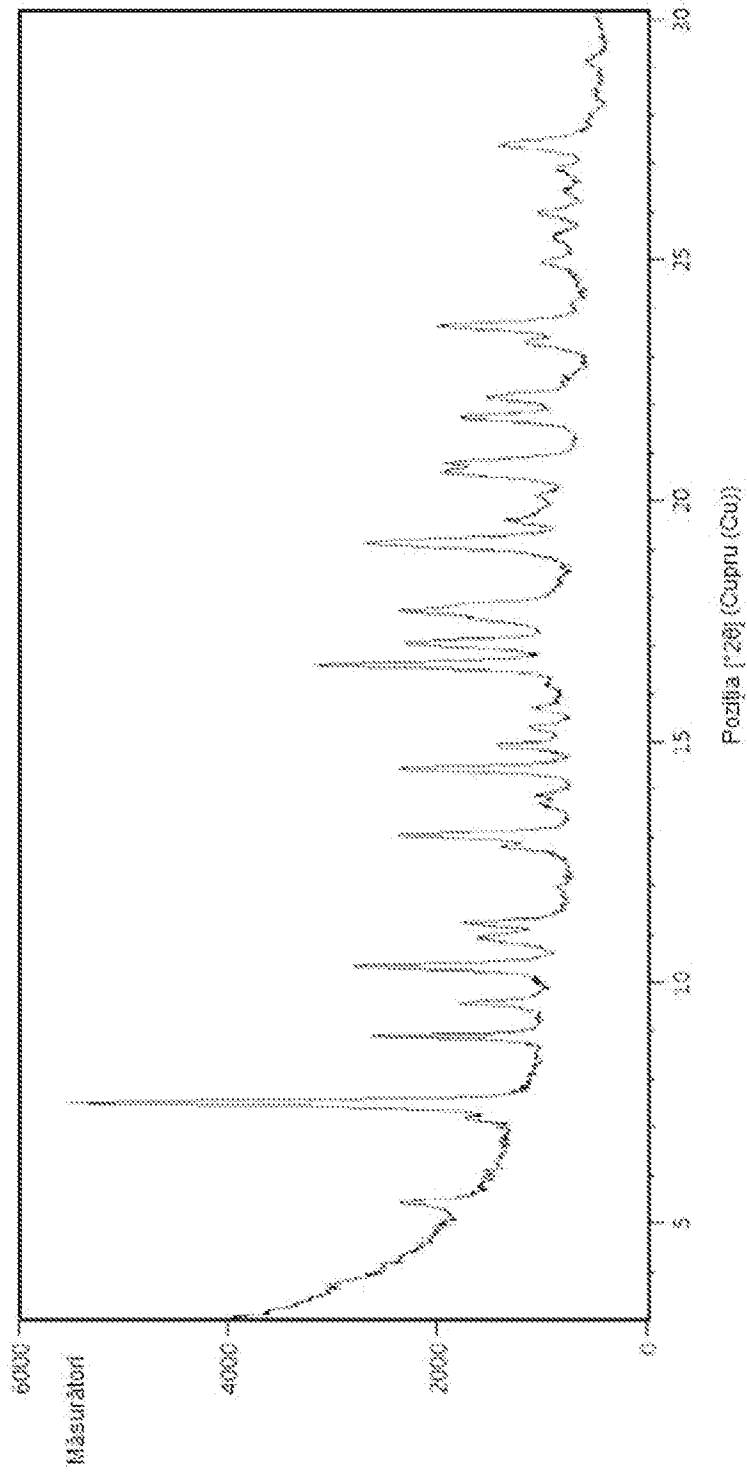


Figura 10: Model de difracție de raze X pe pulberi (XRPD) a compusului A, forma cristalină A (de la 3,5° la 55° 2 teta)



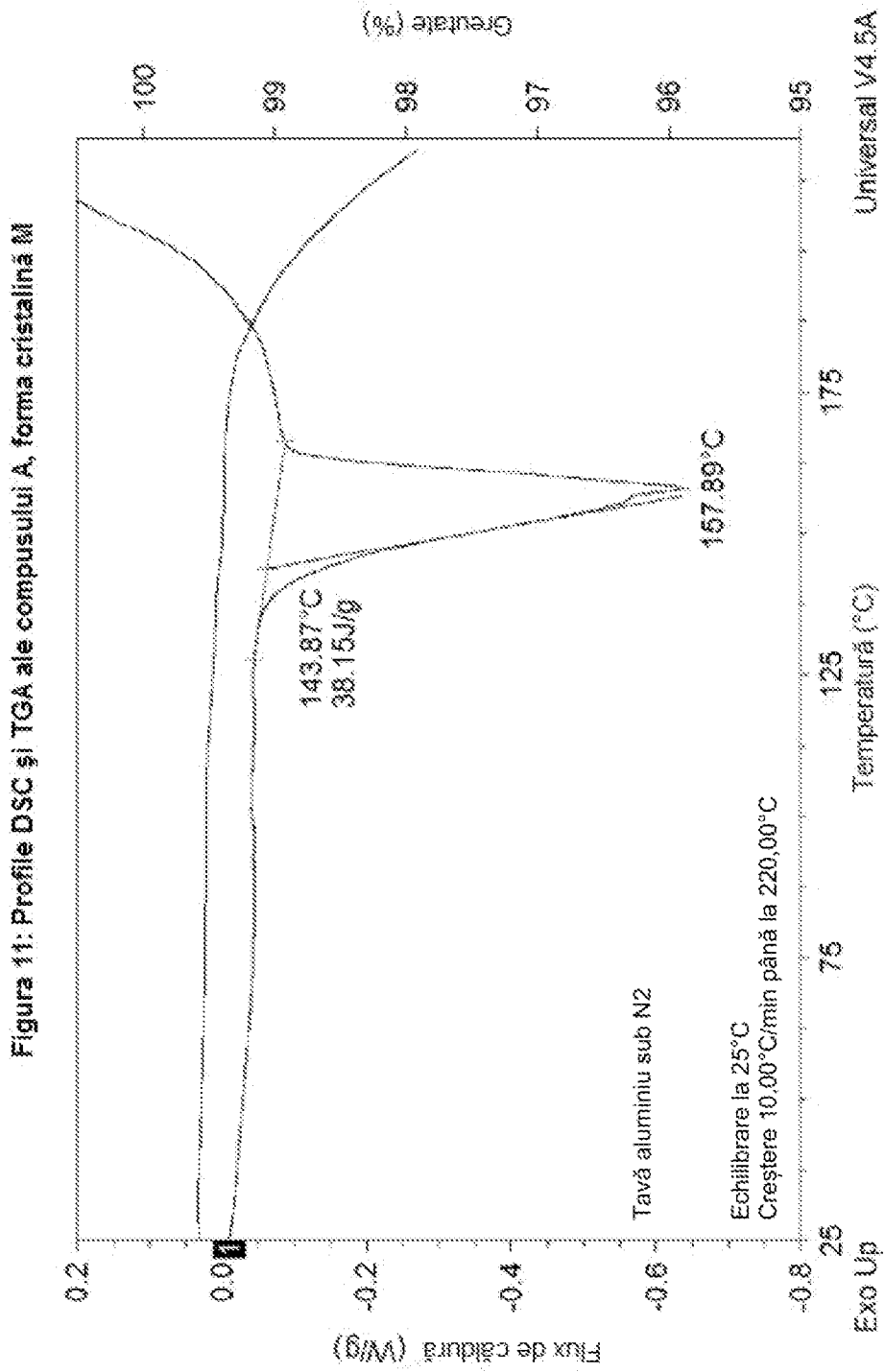
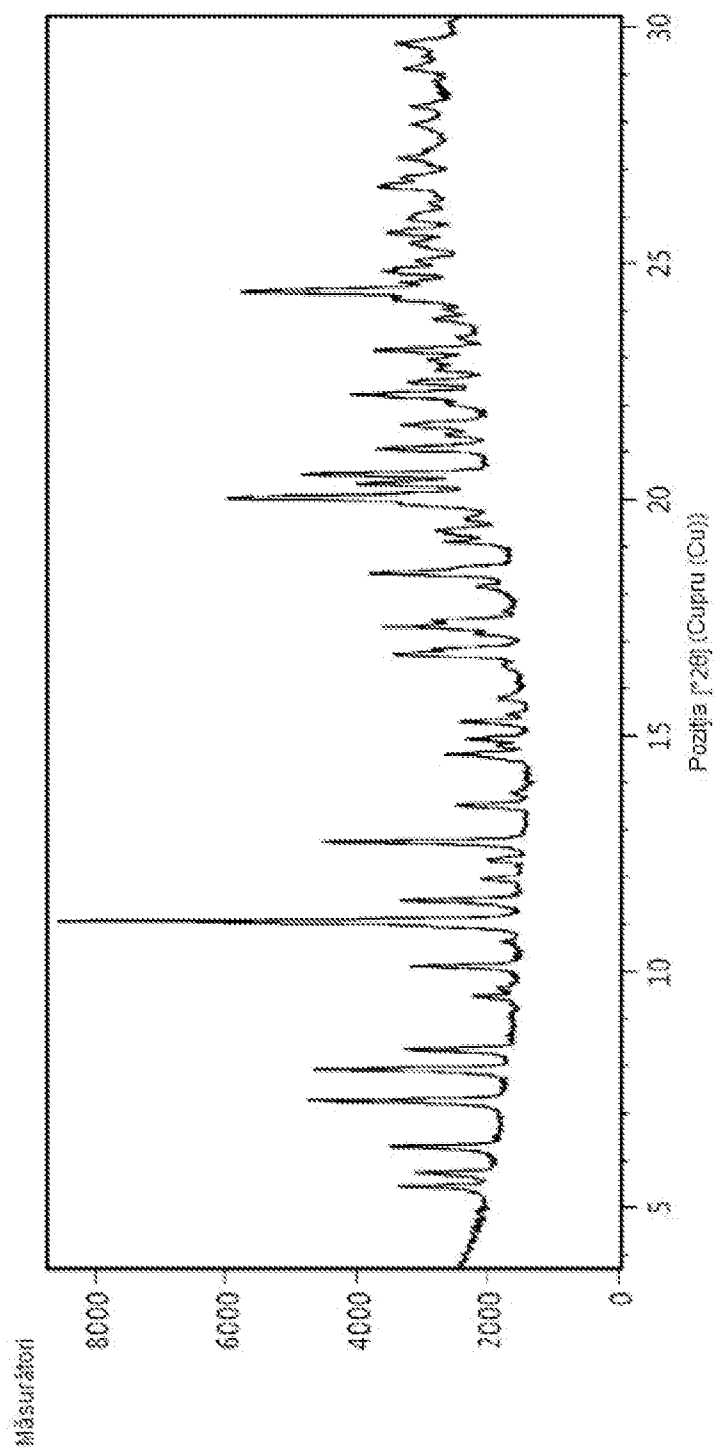


Figura 12: Model de difracție de raze X pe pulberi (XRPD) a Compusului A, forma cristalină M<sub>H</sub> (de la 3,5° la 30° 2 teta)



**Figura 13:** Model de difracție de raze X pe pulberi (XRPD) a Compusului A, forma cristalină  $M_{10}$  (de la  $3,5^\circ$  la  $30^\circ$   $2\theta$  teta)

