



(19) REPUBLIKA HRVATSKA  
DRŽAVNI ZAVOD ZA  
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator  
dokumenta:



HR P20241008 T1

HR P20241008 T1

(12) **PRIJEVOD PATENTNIH ZAHTEJEVA  
EUROPSKOG PATENTA**

(51) MKP:

**C07D 487/22** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 08.11.2024.

(21) Broj predmeta: P20241008T

(22) Datum podnošenja: 30.04.2020.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/CN2020088451  
Datum podnošenja međunarodne prijave: 30.04.2020.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 20798924.5  
Datum podnošenja europske prijave patenta: 30.04.2020.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2020221358  
Datum međunarodne objave: 05.11.2020.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 3964510 A1  
Datum objave europske prijave patenta: 09.03.2022.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 3964510 B1  
Datum objave europskog patenta: 03.07.2024.

(31) Broj prve prijave: 201910364694

(32) Datum podnošenja prve prijave: 30.04.2019.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: CN

(73) Nositelj patenta:

**Wuxi Biocity Biopharmaceutics Co., Ltd., Room 315, Meiliang Road No. 88, Mashan, Binhu District, 214000 Wuxi, Jiangsu, CN**

(72) Izumitelji:

**Wenyuan Qian, 288, Futezhong Road, Pudong New Area, 200131 Shanghai, CN**

**Chundao Yang, 288, Futezhong Road, Pudong New Area, 200131 Shanghai, CN**

**Zhengwei Li, 288, Futezhong Road, Pudong New Area, 200131 Shanghai, CN**

**Jie Li, 288, Futezhong Road, Pudong New Area, 200131 Shanghai, CN**

**Jian Li, 288, Futezhong Road, Pudong New Area, 200131 Shanghai, CN**

**Shuhui Chen, 288, Futezhong Road, Pudong New Area, 200131 Shanghai, CN**

(74) Zastupnik:

**ZMP IP d.o.o., 10000 Zagreb, HR**

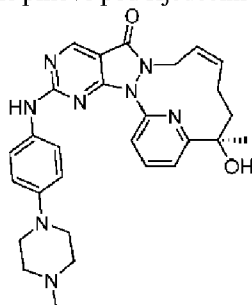
(54) Naziv izuma:

**KRISTALNI OBLIK SPOJA INHIBITORA WEE1 I NJEGOVA UPORABA**

HR P20241008 T1

## PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Kristalni oblik A spoja formule (I), naznačen time što kristalni oblik A ima obrazac rendgenske difrakcije praha (XRPD) koji ima karakteristične difrakcijske pikove pod sljedećim  $2\theta$  kutovima:  $5.71\pm 0.2^\circ$ ,  $12.68\pm 0.2^\circ$  i  $15.32\pm 0.2^\circ$ ;



Formula (I)

- na primjer,  
pri čemu kristalni oblik A ima obrazac rendgenske difrakcije praha koji ima karakteristične difrakcijske pikove pod sljedećim  $2\theta$  kutovima:  $5.71\pm 0.2^\circ$ ,  $12.68\pm 0.2^\circ$ ,  $15.32\pm 0.2^\circ$ ,  $18.04\pm 0.2^\circ$ ,  $19.72\pm 0.2^\circ$ ,  $21.44\pm 0.2^\circ$ ,  $23.61\pm 0.2^\circ$  i  $25.68\pm 0.2^\circ$ ;
- na primjer,  
pri čemu kristalni oblik A ima obrazac rendgenske difrakcije praha kao što je prikazan na slici 1.
2. Kristalni oblik A prema patentnom zahtjevu 1, naznačen time što kristalni oblik A ima krivulju diferencijalne skenirajuće kalorimetrije (DSC) koja ima jednu početnu točku endoternog pika na  $34.95\pm 3^\circ\text{C}$ ,  $174.75\pm 3^\circ\text{C}$  i  $219.12\pm 3^\circ\text{C}$ , respektivno;
- na primjer,  
pri čemu kristalni oblik A ima DSC obrazac kao što je prikazan na slici 2;  
ili  
pri čemu kristalni oblik A ima krivulju termogravimetrijske analize (TGA), pri čemu gubitak težine na  $70.33\pm 3^\circ\text{C}$  je  $0.7367\%$ , i gubitak težine na  $209.42\pm 3^\circ\text{C}$  je  $3.123\%$ ;
- na primjer,  
pri čemu kristalni oblik A ima TGA obrazac kao što je prikazan na slici 3.
3. Kristalni oblik B spoja formule (I), naznačen time što kristalni oblik B ima obrazac rendgenske difrakcije praha (XRPD) koji ima karakteristične difrakcijske pikove pod sljedećim  $2\theta$  kutovima:  $5.58\pm 0.2^\circ$ ,  $12.44\pm 0.2^\circ$  i  $22.16\pm 0.2^\circ$ ;
- na primjer,  
pri čemu kristalni oblik B ima obrazac rendgenske difrakcije praha koji ima karakteristične difrakcijske pikove pod sljedećim  $2\theta$  kutovima:  $5.58\pm 0.2^\circ$ ,  $11.71\pm 0.2^\circ$ ,  $12.44\pm 0.2^\circ$ ,  $14.48\pm 0.2^\circ$ ,  $15.13\pm 0.2^\circ$ ,  $18.64\pm 0.2^\circ$ ,  $22.16\pm 0.2^\circ$  i  $26.33\pm 0.2^\circ$ ;
- na primjer,  
pri čemu kristalni oblik B ima XRPD obrazac kao što je prikazan na slici 4.
4. Kristalni oblik B prema patentnom zahtjevu 3, naznačen time što kristalni oblik B ima krivulju diferencijalne skenirajuće kalorimetrije (DSC) koja ima jednu početnu točku endoternog pika na  $42.88\pm 3^\circ\text{C}$ ,  $198.79\pm 3^\circ\text{C}$  i  $222.36\pm 3^\circ\text{C}$ , respektivno;
- na primjer,  
pri čemu kristalni oblik B ima DSC obrazac kao što je prikazan na slici 5;  
ili  
pri čemu kristalni oblik B ima krivulju termogravimetrijske analize (TGA), pri čemu gubitak težine na  $64.21\pm 3^\circ\text{C}$  je  $3.265\%$ ; i gubitak težine na  $243.05\pm 3^\circ\text{C}$  je  $1.516\%$ ;
- na primjer,  
pri čemu kristalni oblik B ima TGA obrazac kao što je prikazan na slici 6.
5. Kristalni oblik C spoja formule (I), naznačen time što kristalni oblik C ima obrazac rendgenske difrakcije praha (XRPD) koji ima karakteristične difrakcijske pikove pod sljedećim  $2\theta$  kutovima:  $5.05\pm 0.2^\circ$ ,  $5.58\pm 0.2^\circ$  i  $12.44\pm 0.2^\circ$ ;
- na primjer,  
pri čemu kristalni oblik C ima obrazac rendgenske difrakcije praha koji ima karakteristične difrakcijske pikove pod sljedećim  $2\theta$  kutovima:  $5.05\pm 0.2^\circ$ ,  $5.58\pm 0.2^\circ$ ,  $12.44\pm 0.2^\circ$ ,  $15.91\pm 0.2^\circ$ ,  $16.68\pm 0.2^\circ$ ,  $17.61\pm 0.2^\circ$ ,  $22.19\pm 0.2^\circ$  i  $26.37\pm 0.2^\circ$ ;
- na primjer,  
pri čemu kristalni oblik C ima XRPD obrazac kao što je prikazan na slici 7.
6. Kristalni oblik C prema patentnom zahtjevu 5, naznačen time što kristalni oblik C ima krivulju diferencijalne skenirajuće kalorimetrije (DSC) koja ima jednu početnu točku endoternog pika na  $37.06\pm 3^\circ\text{C}$ ,  $189.16\pm 3^\circ\text{C}$  i  $218.61\pm 3^\circ\text{C}$ , respektivno;
- na primjer,

pri čemu kristalni oblik C ima DSC obrazac kao što je prikazan na slici 8;

ili

pri čemu kristalni oblik C ima krivulju termogravimetrijske analize (TGA), pri čemu gubitak težine na  $64.98 \pm 3^\circ\text{C}$  je  $2.211\%$ ; i gubitak težine na  $224.71 \pm 3^\circ\text{C}$  je  $1.127\%$ ;

na primjer,

pri čemu kristalni oblik C ima TGA obrazac kao što je prikazan na slici 9.

7. Kristalni oblik D spoja formule (I), naznačen time kristalni oblik D ima obrazac rendgenske difrakcije praha (XRPD) koji ima karakteristične difrakcijske pikove pod sljedećim  $2\theta$  kutovima:  $5.22 \pm 0.2^\circ$ ,  $15.99 \pm 0.2^\circ$  i  $16.57 \pm 0.2^\circ$ ;

na primjer,

pri čemu kristalni oblik D ima obrazac rendgenske difrakcije praha koji ima karakteristične difrakcijske pikove pod sljedećim  $2\theta$  kutovima:  $5.22 \pm 0.2^\circ$ ,  $15.18 \pm 0.2^\circ$ ,  $15.99 \pm 0.2^\circ$ ,  $16.57 \pm 0.2^\circ$ ,  $17.08 \pm 0.2^\circ$ ,  $18.60 \pm 0.2^\circ$ ,  $21.22 \pm 0.2^\circ$  i  $21.89 \pm 0.2^\circ$ ;

na primjer,

pri čemu kristalni oblik D ima XRPD obrazac kao što je prikazan na slici 10.

8. Kristalni oblik D prema patentnom zahtjevu 7, naznačen time što kristalni oblik D ima krivulju diferencijalne skenirajuće kalorimetrije (DSC) koja ima jednu početnu točku endotermnog pika na  $56.07 \pm 3^\circ\text{C}$ ,  $193.93 \pm 3^\circ\text{C}$  i  $216.54 \pm 3^\circ\text{C}$ , respektivno;

na primjer,

pri čemu kristalni oblik D ima DSC obrazac kao što je prikazan na slici 11;

ili

pri čemu kristalni oblik D ima krivulju termogravimetrijske analize (TGA), pri čemu gubitak težine na  $79.35 \pm 3^\circ\text{C}$  je  $1.977\%$ ; i gubitak težine na  $223.66 \pm 3^\circ\text{C}$  je  $1.589\%$ ;

na primjer,

pri čemu kristalni oblik D ima TGA obrazac kao što je prikazan na slici 12.

9. Kristalni oblik E spoja formule (I), naznačen time što kristalni oblik E ima obrazac rendgenske difrakcije praha (XRPD) koji ima karakteristične difrakcijske pikove pod sljedećim  $2\theta$  kutovima:  $8.65 \pm 0.2^\circ$ ,  $14.22 \pm 0.2^\circ$  i  $24.58 \pm 0.2^\circ$ ;

na primjer,

naznačen time što kristalni oblik E ima obrazac rendgenske difrakcije praha koji ima karakteristične difrakcijske pikove pod sljedećim  $2\theta$  kutovima:  $8.65 \pm 0.2^\circ$ ,  $11.41 \pm 0.2^\circ$ ,  $13.13 \pm 0.2^\circ$ ,  $14.22 \pm 0.2^\circ$ ,  $17.35 \pm 0.2^\circ$ ,  $18.34 \pm 0.2^\circ$ ,  $20.39 \pm 0.2^\circ$ ,  $20.94 \pm 0.2^\circ$  i  $24.58 \pm 0.2^\circ$ ;

na primjer,

pri čemu kristalni oblik E ima XRPD obrazac kao što je prikazan na slici 13.

10. Kristalni oblik E prema patentnom zahtjevu 9, naznačen time što kristalni oblik E ima krivulju diferencijalne skenirajuće kalorimetrije (DSC) koja ima jednu početnu točku endotermnog pika na  $121.57 \pm 3^\circ\text{C}$ ,  $197.26 \pm 3^\circ\text{C}$  i  $217.23 \pm 3^\circ\text{C}$ , respektivno; i jednu vrijednost pika egzotermnog pika na  $168.31 \pm 3^\circ\text{C}$  i  $212.95 \pm 3^\circ\text{C}$ , respektivno;

na primjer,

pri čemu kristalni oblik E ima DSC obrazac kao što je prikazan na slici 14;

ili

pri čemu kristalni oblik E ima krivulju termogravimetrijske analize (TGA), pri čemu gubitak težine na  $143.31 \pm 3^\circ\text{C}$  je  $6.775\%$ ; i gubitak težine na  $213.62 \pm 3^\circ\text{C}$  je  $0.3184\%$ ;

na primjer,

pri čemu kristalni oblik E ima TGA obrazac kao što je prikazan na slici 15.

11. Kristalni oblik F spoja formule (I), naznačen time što kristalni oblik F ima obrazac rendgenske difrakcije praha (XRPD) koji ima karakteristične difrakcijske pikove pod sljedećim  $2\theta$  kutovima:  $5.06 \pm 0.2^\circ$ ,  $15.91 \pm 0.2^\circ$  i  $16.68 \pm 0.2^\circ$ ;

na primjer,

pri čemu kristalni oblik F ima obrazac rendgenske difrakcije praha koji ima karakteristične difrakcijske pikove pod sljedećim  $2\theta$  kutovima:  $5.06 \pm 0.2^\circ$ ,  $8.34 \pm 0.2^\circ$ ,  $10.98 \pm 0.2^\circ$ ,  $15.13 \pm 0.2^\circ$ ,  $15.91 \pm 0.2^\circ$ ,  $16.68 \pm 0.2^\circ$ ,  $17.63 \pm 0.2^\circ$  i  $18.87 \pm 0.2^\circ$ ;

na primjer,

pri čemu kristalni oblik F ima XRPD obrazac kao što je prikazan na slici 16.

12. Kristalni oblik F prema patentnom zahtjevu 11, naznačen time što kristalni oblik F ima krivulju diferencijalne skenirajuće kalorimetrije (DSC) koja ima jednu početnu točku endotermnog pika na  $48.69 \pm 3^\circ\text{C}$  i  $225.26 \pm 3^\circ\text{C}$ , respektivno;

na primjer,

pri čemu kristalni oblik F ima DSC obrazac kao što je prikazan na slici 17;

ili

pri čemu kristalni oblik F ima krivulju termogravimetrijske analize (TGA), pri čemu gubitak težine na  $100 \pm 3^\circ\text{C}$  je  $3.404\%$ ;

na primjer,

pri čemu kristalni oblik F ima TGA obrazac kao što je prikazan na slici 18.

13. Kristalni oblik A prema patentnim zahtjevima 1 ili 2, kristalni oblik B prema patentnim zahtjevima 3 ili 4, kristalni oblik C prema patentnim zahtjevima 5 ili 6, kristalni oblik D prema patentnim zahtjevima 7 ili 8, kristalni oblik E

prema patentnim zahtjevima 9 ili 10 ili kristalni oblik F prema patentnim zahtjevima 11 ili 12, za upotrebu u liječenju bolesti povezane sa Wee1.

14. Postupak za pripremu kristalnog oblika F spoja formule (I), koji sadrži,
  - (a) dodavanje spoja formule (I) u alkoholno otapalo uz miješanje koji je zagrijavan u uljanoj kupci do 55~65°C;
  - (b) miješanje na 47°C-53°C tokom 72 h;
  - (c) zaustavljanje zagrijavanja i održavanje miješanja sa temperaturom spontano sniženim tokom 1 h do 27°C;
  - (d) omogućavanje da odstoji tokom 18 h, filtriranje i ispiranje filter kolača metanolom;
  - (e) sušenje pod vakuumom na 60°C tokom 48 h.
15. Postupak pripreme prema patentnom zahtjevu 14, naznačen time što alkoholno otapalo je metanol.