

(19)



SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

- (10) **FI/EP3665176 T3**
- (12) **EUROOPPAPATENTIN KÄÄNNÖS
ÖVERSÄTTNING AV EUROPEISKT PATENT
TRANSLATION OF EUROPEAN PATENT SPECIFICATION**
- (45) Käännöksen kuulutuspäivä - Kungörelsedag av översättning - **20.03.2024**
Translation available to the public
- (97) Eurooppapatentin myöntämispäivä - Meddelandedatum för **24.01.2024**
det europeiska patentet - Date of grant of European patent
- (51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassificering -
International patent classification
C07D 498/04 (2006 . 01)
A61P 35/00 (2006 . 01)
A61K 31/403 (2006 . 01)
- (96) Eurooppapatenttihakemus - Europeisk patentansökan - **EP18760168.7**
European patent application
- (22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **10.08.2018**
- (97) Patenttihakemuksen julkiseksitulospäivä - Patentansökans **17.06.2020**
publiceringsdag - Patent application available to the public
- (86) Kansainvälinen hakemus - Internationell **10.08.2018 PCT/US2018046203**
ansökan - International application
- (30) Etuoikeus - Prioritet - Priority
11.08.2017 US US201762544277 P

- (73) Haltija - Innehavare - Holder
1 • Actuate Therapeutics Inc. , 1401 Foch St Suite 140 , Fort Worth, TX 76107 , (US)
- (72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor
1 • ZHANG, Yamin , No. 6 Taihe Road BDA , Beijing 100176 , (CN)
- (74) Asiamies - Ombud - Agent
Boco IP Oy Ab , Kansakoulukatu 3 , 00100 Helsinki , (FI)
- (54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention
**3-(5-FLUORIBENTZOFURAN-3-YYLI)-4-(5-METYyli-5H-[1,3]DIOKSOLO[4,5-F]INDOL-7-YYLI)PYRROLI-2,5-DIONIN KIINTEITÄ MUOTOJA
SOLID FORMS OF 3-(5-FLUOROBENZOFURAN-3-YL)-4-(5-METHYL-5H[1,3]DIOXOLO[4,5-F]INDOL-7-YL)PYRROLE-2,5-DIONE**

3-(5-FLUORIBENTSOFURAN-3-YYLI)-4-(5-METYyli-5H-[1,3]DIOKSOLO[4,5-F]INDOL-7-YYLI)PYRROLI-2,5-DIONIN KIIINTEITÄ MUOTOJA

PATENTTIVAATIMUKSET

1. 3-(5-fluoribentsofuran-3-yyli)-4-(5-metyyli-5H-[1,3]dioksolo[4,5-f]indol-7-yyli)pyrroli-2,5-dionin
5 kiinteä muoto, joka on kiteinen muoto I, **tunnettu** siitä, että sillä on jauheröntgendiffraktiokuvio, joka käsittää piikin kohdalla $5,5 \pm 0,2$ 2-theta-astetta 2-theta-asteikolla, jossa $\lambda = 1,54$ ångströmiä (Cu K α).
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen kiinteä muoto, **tunnettu** siitä, että sillä on kuviossa 1 esitetty jauheröntgendiffraktiokuvio.
- 10 3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen kiinteä muoto, **tunnettu** siitä, että sillä on jauheröntgendiffraktiokuvio, joka käsittää piikit kohdilla 20,4, 22,1 ja $24,7 \pm 0,2$ 2-theta-astetta 2-theta-asteikolla, jossa $\lambda = 1,54$ ångströmiä (Cu K α); tai **tunnettu** siitä, että sillä on jauheröntgendiffraktiokuvio, joka käsittää piikit kohdilla 17,7, 18,4, 18,9 ja $20,8 \pm 0,2$ 2-theta-astetta 2-theta-asteikolla, jossa $\lambda = 1,54$ ångströmiä (Cu K α); tai **tunnettu** siitä, että sillä on jauheröntgendiffraktiokuvio, joka käsittää
15 piikit kohdilla 5,5, 9,4, 11,8, 13,4, 15,3, 24,7 ja $29,3 \pm 0,2$ 2-theta-astetta 2-theta-asteikolla, jossa $\lambda = 1,54$ ångströmiä (Cu K α); tai **tunnettu** siitä, että sillä on jauheröntgendiffraktiokuvio, joka käsittää piikit kolmella tai useammalla kohdalla kohdista 5,5, 9,4, 11,8, 13,4, 15,3, 17,7, 18,4, 18,9, 20,4, 20,8, 22,1, 24,7 ja $29,3 \pm 0,2$ 2-theta-astetta 2-theta-asteikolla, jossa $\lambda = 1,54$ ångströmiä (Cu K α).
- 20 4. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 3 mukainen kiinteä muoto, **tunnettu** siitä, että sillä on kuviossa 2 esitetty differentiaalipyhkykäisykalorimerin (DSC) termogrammi, kun sitä kuumennetaan nopeudella 10 °C/min.
5. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 3 mukainen kiinteä muoto, **tunnettu** siitä, että sillä on differentiaalipyhkykäisykalorimerin (DSC) termogrammi, joka käsittää endotermisen piikin noin 228 °C:ssa,
25 kun sitä kuumennetaan nopeudella 10 °C/min.
6. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 5 mukainen kiinteä muoto, **tunnettu** siitä, että sillä on kuviossa 3 esitetty termogravimetrinen analyysin profiili, kun sitä kuumennetaan nopeudella 10 °C/min.
7. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 6 mukainen kiinteä muoto, **tunnettu** siitä, että sillä on kuviossa 4 esitetty dynaamisen höyrySORPTION (DVS) profiili.
- 30 8. Menetelmä jonkin edellä olevan patenttivaatimuksen mukaisen kiinteän muodon valmistamiseksi, menetelmän käsittäessä (i) 3-(5-fluoribentsofuran-3-yyli)-4-(5-metyyli-5H-[1,3]dioksolo[4,5-

f]indol-7-yyli)pyrroli-2,5-dionin liuottamisen liuottimeen liuoksen muodostamiseksi; ja (ii) liuoksen konsentroimisen.

9. Patenttivaatimuksen 8 mukainen menetelmä, jossa liuotin käsittää

5 etyyliasetaatin/dikloorimetaanin/petrolieetterin seoksen tilavuuksien suhteena, joka on noin 1:1:5; etyyliasetaatti;

2-propanolin/etyyliasetaatin seoksen tilavuuksien suhteena, joka on noin 1:1;

2-metyyli-1-propanolin/etyyliasetaatin seoksen tilavuuksien suhteena, joka on noin 1:1;

1-butanolin/etyyliasetaatin seoksen tilavuuksien suhteena, joka on noin 1:1;

3-metyylibutanolin/tetrahydrofuraanin (THF) seoksen tilavuuksien suhteena, joka on noin 1:1;

10 3-metyylibutanolin/etyyliasetaatin seoksen tilavuuksien suhteena, joka on noin 1:1;

THF:n/veden seoksen tilavuuksien suhteena, joka on noin 1:1;

asetonitriilin/veden seoksen tilavuuksien suhteena, joka on noin 1:1;

metyyli-*t*-butyylieetterin (MTBE)/etyyliasetaatin seoksen tilavuuksien suhteena, joka on noin 1:1; tai

veden/etyyliasetaatin seoksen tilavuuksien suhteena, joka on noin 1:1.

15 10. Menetelmä jonkin patenttivaatimuksen 1 - 7 mukaisen kiinteän muodon valmistamiseksi, menetelmän käsittäessä 3-(5-fluoribentsofuran-3-yyli)-4-(5-metyyli-5H-[1,3]dioksolo[4,5-f]indol-7-yyli)pyrroli-2,5-dionin yhden tai useamman solvaatin 1 - 9 kuumentamisen lämpötilassa ja ajan, joka riittää tuottamaan jonkin patenttivaatimuksen 1 - 7 mukaisen kiinteän muodon, jossa:

20 solvaatti 1 on **tunnettu** siitä, että sen jauheröntgendiffraktiokuvio käsittää piikin kohdalla $7,2 \pm 0,2$ 2-theta-astetta,

solvaatti 2 on **tunnettu** siitä, että sen jauheröntgendiffraktiokuvio käsittää piikin kohdalla $8,0 \pm 0,2$ 2-theta-astetta,

solvaatti 3 on **tunnettu** siitä, että sen jauheröntgendiffraktiokuvio käsittää piikin kohdalla $8,0 \pm 0,2$ 2-theta-astetta,

25 solvaatti 4 on **tunnettu** siitä, että sen jauheröntgendiffraktiokuvio käsittää piikin kohdalla $21,2 \pm 0,2$ 2-theta-astetta,

solvaatti 5 on **tunnettu** siitä, että sen jauheröntgendiffraktiokuvio käsittää piikin kohdalla $8,1 \pm 0,2$ 2-theta-astetta,

solvaatti 6 on **tunnettu** siitä, että sen jauheröntgendiffraktiokuvio käsittää piikin kohdalla $8,3 \pm 0,2$ 2-theta-astetta,

5 solvaatti 7 on **tunnettu** siitä, että sen jauheröntgendiffraktiokuvio käsittää piikin kohdalla $8,2 \pm 0,2$ 2-theta-astetta,

solvaatti 8 on **tunnettu** siitä, että sen jauheröntgendiffraktiokuvio käsittää piikin kohdalla $6,2 \pm 0,2$ 2-theta-astetta, ja

10 solvaatti 9 on **tunnettu** siitä, että sen jauheröntgendiffraktiokuvio käsittää piikin kohdalla $7,2 \pm 0,2$ 2-theta-astetta.

11. 3-(5-fluoribentsofuran-3-yyli)-4-(5-metyyli-5H-[1,3]dioksolo[4,5-f]indol-7-yyli)pyrroli-2,5-dionin kiinteä muoto, joka on solvaatti 1, solvaatti 2, solvaatti 3, solvaatti 4, solvaatti 5, solvaatti 6, solvaatti 7, solvaatti 8 tai solvaatti 9 tai niiden seos, jossa:

15 solvaatti 1 on **tunnettu** siitä, että sen jauheröntgendiffraktiokuvio käsittää piikin kohdalla $7,2 \pm 0,2$ 2-theta-astetta,

solvaatti 2 on **tunnettu** siitä, että sen jauheröntgendiffraktiokuvio käsittää piikin kohdalla $8,0 \pm 0,2$ 2-theta-astetta,

solvaatti 3 on **tunnettu** siitä, että sen jauheröntgendiffraktiokuvio käsittää piikin kohdalla $8,0 \pm 0,2$ 2-theta-astetta,

20 solvaatti 4 on **tunnettu** siitä, että sen jauheröntgendiffraktiokuvio käsittää piikin kohdalla $21,2 \pm 0,2$ 2-theta-astetta,

solvaatti 5 on **tunnettu** siitä, että sen jauheröntgendiffraktiokuvio käsittää piikin kohdalla $8,1 \pm 0,2$ 2-theta-astetta,

25 solvaatti 6 on **tunnettu** siitä, että sen jauheröntgendiffraktiokuvio käsittää piikin kohdalla $8,3 \pm 0,2$ 2-theta-astetta,

solvaatti 7 on **tunnettu** siitä, että sen jauheröntgendiffraktiokuvio käsittää piikin kohdalla $8,2 \pm 0,2$ 2-theta-astetta,

solvaatti 8 on **tunnettu** siitä, että sen jauheröntgendiffraktiokuvio käsittää piikin kohdalla $6,2 \pm 0,2$ 2-theta-astetta, ja

solvaatti 9 on **tunnettu** siitä, että sen jauheröntgendiffraktiokuvio käsittää piikin kohdalla $7,2 \pm 0,2$ 2-theta-astetta.

12. 3-(5-fluoribentsofuran-3-yyli)-4-(5-metyyli-5H-[1,3]dioksolo[4,5-f]indol-7-yyli)pyrroli-2,5-dionin kiinteä muoto, joka on amorfinen.

5 13. Farmaseuttinen koostumus, joka käsittää jonkin patenttivaatimuksen 1 - 7 tai 11 mukaista kiinteää muotoa ja farmaseuttisesti hyväksyttävää apuainetta.

14. Patenttivaatimuksen 13 mukainen farmaseuttinen koostumus, joka käsittää lisäksi patenttivaatimuksen 12 mukaista kiinteää muotoa.

10 15. Menetelmä patenttivaatimuksen 13 tai 14 mukaisen farmaseuttisen koostumuksen valmistamiseksi, menetelmän käsittäessä kiinteän muodon liuottamisen vesipitoiseen liuottimeen, ei-vesipitoiseen liuottimeen tai vesipitoisen ja/tai ei-vesipitoisen liuottimen seokseen tai kiinteän muodon sekoittamisen yhteen farmaseuttisesti hyväksyttävän apuaineen kanssa.

16. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 7, 11 tai 12 mukainen kiinteä muoto käytettäväksi syövän hoitamisessa.

15 17. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 7, 11 tai 12 mukainen kiinteä muoto käytettäväksi patenttivaatimuksen 16 mukaisesti, jossa syöpä on aivo-, keuhko-, rinta-, munasarja-, virtsarakko-, neuroblastooma-, munuais- tai haimasyöpä.

18. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 7, 11 tai 12 mukainen kiinteä muoto käytettäväksi traumaattisen aivovamman hoitamisessa.