



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2003 00114**

(22) Data de depozit: **01.08.2001**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **30.06.2011** BOPI nr. **6/2011**

(30) Prioritate:

16.08.2000 US 60/225,590

(86) Cerere internațională PCT:

Nr. **US 2001/24540**

(87) Publicare internațională:

Nr. **WO 02/14323 21.02.2002**

(73) Titular:

• **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY,**
P.O. BOX 4000,
LAWRENCEVILLE-PRINCETON ROAD,
PRINCETON, NJ, US

(72) Inventatori:

• **DIMARCO JOHN D.,** 16 NEAL DRIVE,
EAST BRUNSWICK, NJ, US;
• **GOUGOUTAS JACK Z.,** 101 WESTERLY
ROAD, PRINCETON, NJ, US;

• **VITEZ IMRE M.,** 117 MAIN STREET,
WHITEHOUSE STATION, NJ, US;
• **DAVIDOVICH MARTHA,** 159 FERN ROAD,
EAST BRUNSWICK, NJ, US;
• **GALELLA MICHAEL,** 3 EVERGREEN
COURT, BELLE MEAD, NJ, US;
• **MALLOY TIMOTHY M.,** 1902 MAKEFIELD
ROAD, YARDLEY, PA, US;
• **GUO ZHENRONG,** 21 AUGUSTA PLACE,
EAST BRUNSWICK, NJ, US;
• **FAVREAU DENIS,** 5065 TERRASSE
BEAUDRY, SAINT-HUBERT, QUEBEC, CA

(74) Mandatar:

ROMINVENT S.A. STR. ERMIL PANGRATTI
NR.35, SECTOR 1, BUCUREȘTI

(56) Documente din stadiul tehnicii:

WO 99/42602 A2

(54) **FORME POLIMORFE CRISTALINE ALE UNUI ANALOG DE EPOTILONĂ, PROCEDEU DE PREPARARE A ACESTORA ȘI UTILIZAREA LOR**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la forme polimorfe cristaline ale unui analog de epotilonă, caracterizate prin parametrii specifici, ca dimensiunile celulei, punct de topire și picurile caracteristice în diagrama de difracție a razelor X la valori de 2 teta, la procedee de preparare a acestora și

la utilizarea lor pentru tratamentul cancerului și al altor boli proliferative.

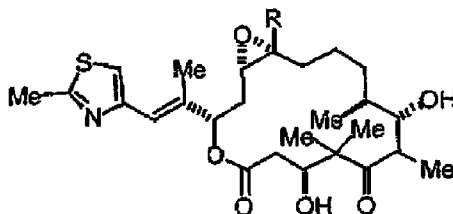
Revendicări: 25

Figuri: 9



Invenția se referă la forme polimorfe cristaline ale unui analog de epotilonă cu eficacitate mărită, la un procedeu de preparare a acestora și la utilizarea lor pentru fabricarea unui medicament pentru tratamentul cancerului.

Epotilonele sunt compuși macrolidici care se utilizează în domeniul farmaceutic. De exemplu, Epotilonele A și B cu structurile:



Epotilonă A R = H
Epotilonă B R = Me

au efecte de stabilizare a microtubulilor, similare paclitaxelului (TAXOL®) și, în felul acesta, prezintă activitate citotoxică față de celulele cu proliferare rapidă, cum ar fi celulele tumorale sau alte boli celulare hiperproliferative, vezi Hofle, G., s.a., *Angew Chem. Int. Ed. Engl.*, vol.35, Nr. 13/14, 1567-1569 (1996); **WO 93/10121**, publicat în 27 mai 1993 și **WO 97/19086**, publicat în 29 mai 1997.

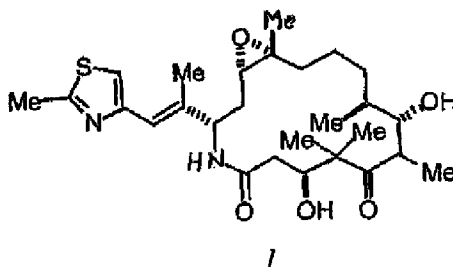
De asemenea, din **WO 99/42602** se cunoaște un procedeu de preparare prin fermentare a epotilonei, de concentrare a acestora în mediul de cultură și un procedeu de separare a epotilonei A și B.

S-au sintetizat diferiți analogi de epotilonă care pot fi folosiți pentru tratamentul unei diversități de cancere și de alte boli proliferative anormale. Astfel de analogi sunt prezentați de Hofle ș. a., Id; Nicolaou, K.C., ș. a., *Angew Chem. Int. Ed. Engl.*, vol. 36, nr. 19, 2097-2103 (1997); și Su, D.S. ș. a., *Angew Chem. Int. Ed. Engl.*, vol. 36, Nr. 19, 2093-2097 (1997).

Problema tehnică pe care își propune să o rezolve prezenta invenție constă în prepararea și caracterizarea unor forme cristaline ale epotilonei eficiente pentru tratamentul cancerelor.

Un analog de epotilonă deosebit de avantajos, care prezintă activitate eficientă, este [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecan-5,9-diona. Conform invenției, se prezintă două forme cristaline ale analogului de epotilonă. Aceste forme polimorfe, denumite ca Formele A și respectiv B, sunt forme cristaline noi și sunt identificate mai jos.

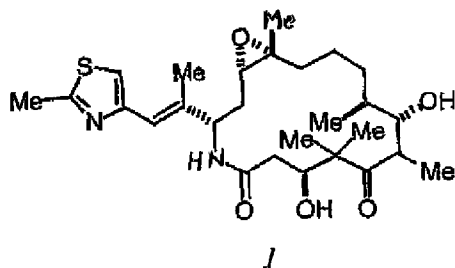
Conform prezentei invenții, sunt redată două forme polimorfe cristaline ale analogului de epotilonă reprezentat prin formula I:



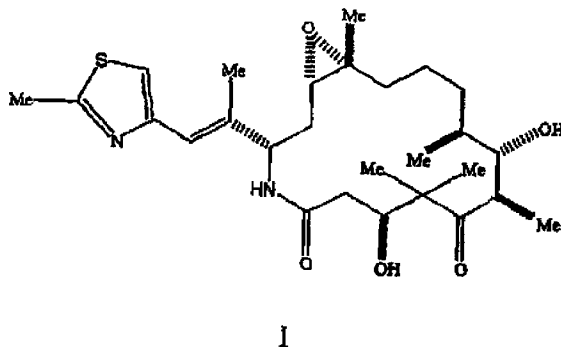
Una dintre aceste forme polimorfe, denumită Forma A, prezintă proprietăți deosebite de avantajoase. Prezenta invenție se referă la formele polimorfe cristaline Forma A și Forma B, precum și la amestecuri ale acestora. Prezenta invenție se referă și la utilizarea acestor forme cristaline în tratamentul cancerelor și al altor boli proliferative și la formulări farmaceutice care le conțin.

RO 123296 B1

Conform prezentei invenții, se prezintă forme polimorfe ale unui analog de epotilonă reprezentat prin formula I de mai jos:



Astfel, invenția se referă la o formă polimorfă cristalină a unui analog de epotilonă reprezentat prin formula:



care cuprinde Forma A caracterizată prin:
următorii parametri ai celulei unitare fiind:

Dimensiunile celulei

$$a = 14,152(6) \text{ \AA}$$

$$b = 30,72(2) \text{ \AA}$$

$$c = 6,212(3) \text{ \AA}$$

$$\text{Volum} = 2701(4) \text{ \AA}^3$$

Grup spațial

P2₁2₁2₁

Ortorombic

Molecule/celula unitară

4

Densitate (Calculată)(g/cm³)

1,247

Punct de topire

182-185°C (descompunere);

și

picurile caracteristice în diagrama de difracție în pulbere a razelor X la valori de 2 teta (CuKα λ=1,5406 Å la 22°C); 5,69; 6,76; 8,38; 11,43; 12,74; 13,62; 14,35; 15,09; 15,66; 16,43; 17,16; 17,66; 18,31; 19,03; 19,54; 20,57; 21,06; 21,29; 22,31; 23,02; 23,66; 24,18; 14,98; 25,50; 26,23; 26,23; 26,46; 27,59; 28,89; 29,58; 30,32; 31,08 și 31,52 sau

Forma B caracterizată:

următorii parametri ai celulei unitare:

Dimensiunile celulei

$$a = 16,675(2) \text{ \AA}$$

$$b = 28,083(4) \text{ \AA}$$

$$c = 6,054(1) \text{ \AA}$$

$$\text{Volum} = 2835(1) \text{ \AA}^3$$

Grup spațial

P2₁2₁2₁

Ortorombic

Molecule/celula unitară

4

Densitate (Calculată)(g/cm³)

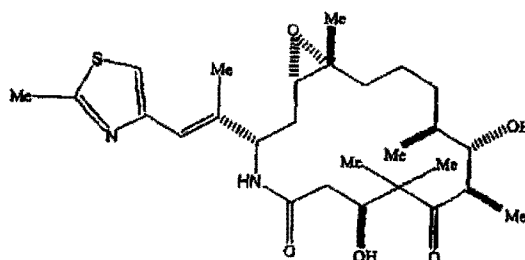
1,187

Punct de topire

191-199°C (descompunere);

și picurile caracteristice în diagrama de difracție în pulbere a razelor X la valori de 2 teta (CuK α λ = 1,5406 Å la 22°C); 6,17; 10,72; 12,33; 14,17; 14,93; 15,88; 16,17; 17,11; 17,98; 19,01; 19,61; 20,38; 21,55; 21,73; 22,48; 23,34; 23,93; 24,78; 25,15; 25,90; 26,63; 27,59; 28,66; 29,55; 30,49 și 31,22.

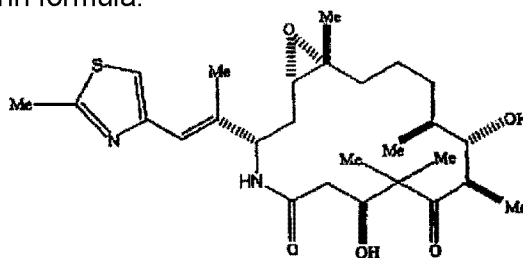
Într-un alt aspect, invenția se referă la o formă polimorfă a unui analog de epotilonă cu formula:



I

care conține Forma A caracterizată prin diagrama de difracție în pulbere a razelor X prezentată în fig. 1 și un spectru Raman cum este cel prezentat în fig. 5; sau Forma B caracterizată prin diagrama de difracție în pulbere a razelor X prezentată în fig.2 și un spectru Raman cum este cel prezentat în fig. 6.

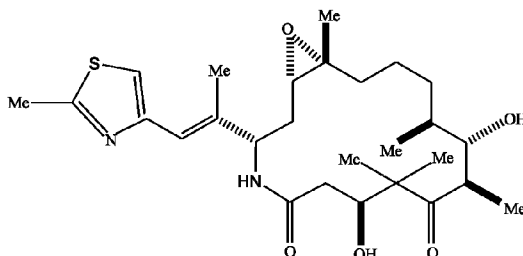
De asemenea invenția se referă la o formă polimorfă cristalină a unui analog de epotilonă reprezentat prin formula:



I

care conține Forma A caracterizată printr-o solubilitate în apă de 0,1254, o solubilitate în soluție apoasă 3% de polisorbit 80 de 0,2511, un punct de topire cu descompunere între 182-185°C și o căldură a soluției de 20,6 kJ/mol; sau Forma B caracterizată printr-o solubilitate în apă de 0,1907, o solubilitate în soluție apoasă 3% de polisorbit 80 de 0,5799, un punct de topire cu descompunere între 191-199°C și o căldură de dizolvare de 9,86 kJ/mol.

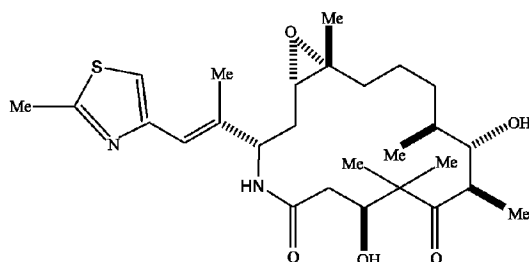
Într-un alt aspect, invenția se referă la o formă polimorfă cristalină a unui analog de epotilonă reprezentat prin formula:



numita formă polimorfă cristalină fiind substanțial lipsită de material amorf.

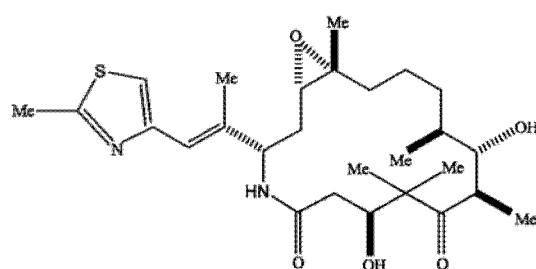
RO 123296 B1

De asemenea, invenția se referă la o formă polimorfă cristalină a unui analog de epotilonă reprezentat prin formula:



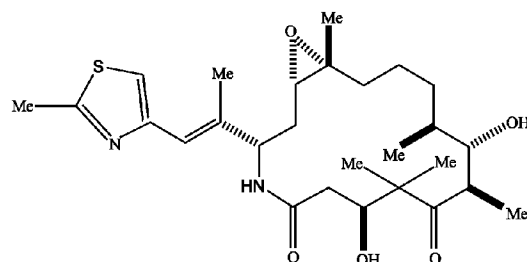
numita formă polimorfă cristalină având o puritate de cel puțin circa 98,2%.

Într-un alt aspect, invenția se referă la o formă polimorfă cristalină a unui analog de epotilonă reprezentat prin formula:



numita formă polimorfă cristalină având o puritate de cel puțin circa 99,2%.

Într-un alt aspect, invenția se referă la o formă polimorfă cristalină a unui analog de epotilonă reprezentat prin formula:



numita formă polimorfă cristalină având o puritate de cel puțin circa 99,4%.

Într-un aspect preferat, invenția se referă la o formă polimorfă cristalină, așa cum a fost definită mai sus, numita formă polimorfă fiind forma A.

Într-un aspect preferat, invenția se referă la o formă polimorfă cristalină, așa cum a fost definită mai sus, numita formă polimorfă fiind forma B.

De asemenea, invenția se referă la un material cristalin care cuprinde un amestec de Formă A și Formă B, așa cum au fost definite mai sus.

Un alt obiect al invenției se referă la un procedeu de obținere a unei forme polimorfe cristaline, care este Forma A a analogului de epotilonă reprezentat prin formula I de mai sus, care cuprinde încălzirea unei suspensii a numitului analog reprezentat prin formula I, în circa 8 până la circa 16 ml acetat de etil per gram din numitul analog, la circa 75°C, menținând temperatura timp de circa o oră, adăugarea unei cantități de ciclohexan în raport față de cantitatea de acetat de etil de la circa 1:2 la circa 2:2, răcirea amestecului de reacție la temperatura ambiantă, menținerea amestecului sub agitare de la circa 12 la 96 h, răcirea în continuare la circa 5°C timp de două ore și recuperarea Formei A cristaline din aceasta.

Într-un aspect preferat în procedeul definit mai sus, cantitatea de ciclohexan adăugată este la un raport de 1:2 față de cantitatea de acetat de etil utilizată pentru a obține suspensia.

Într-un alt aspect preferat, în procedeul conform invenției, suspensia analogului reprezentat prin formula I, în acetat de etil, se încălzește la circa 75°C, se adaugă cristale de însămânțare și amestecul se menține timp de circa 30 min, după care se adaugă respectiva cantitate de ciclohexan, menținând amestecul la circa 70°C, se răcește amestecul la temperatura ambiantă, menținând amestecul cu agitare timp de circa 18 h, se răcește în continuare la circa 5°C, timp de două ore și se recuperează din aceasta Forma A cristalină.

Într-un alt aspect preferat în procedeul conform invenției, suspensia analogului reprezentat prin formula I în acetat de etil se încălzește, la circa 75°C, cel puțin o oră până se obține o soluție, se răcește soluția la circa 50°C, timp de circa două ore, adăugând cristale de însămânțare când temperatura atinge 60°C, se răcește soluția la circa 30°C, timp de circa trei ore, se reduce în continuare temperatura soluției la -10°C, timp de circa trei ore, în timpul unei ore din acest interval de timp, se adaugă, în picături, cantitatea de ciclohexan, menținând amestecul rezultat la -10°C, timp de o oră și se recuperează din aceasta Forma A cristalină.

Într-un alt aspect, invenția se referă la un procedeu de preparare a unei forme polimorfe cristaline, care este Forma B a analogului de epotilonă reprezentat prin formula I de mai sus, care conține încălzirea unei suspensii a analogului reprezentat prin formula I, în circa 40 până la circa 50 ml acetat de etil per gram de analog, la circa 75 până la 80°C, menținând temperatura timp de circa o oră, cu formarea unei soluții, menținerea soluției la temperatură circa 30 min, răcirea soluției la circa 30°C, timp de circa două ore, scăderea în continuare a temperaturii soluției la -10°C, timp de circa o oră, timp în care se adaugă în picături, timp de circa treizeci de minute, o cantitate de ciclohexan în raport față de cantitatea de acetat de etil de la circa 1:2 la circa 2:2, menținerea amestecului rezultat la -10°C, timp de circa 2 ore și recuperarea Formei B cristaline din aceasta.

Într-un aspect preferat în procedeul definit mai sus, analogul reprezentat prin formula I, în acetat de etil, se încălzește la circa 78°C, cu formarea unei soluții, se răcește soluția la circa 10°C, timp de circa două ore, se adaugă cristale de însămânțare când temperatura atinge 10°C, se reduce în continuare temperatura soluției la -10°C, timp de circa două ore, timp în care se adaugă, în picături, cantitatea de ciclohexan, timp de circa 30 min, menținând amestecul rezultat la -10°C, timp de circa 2 h și se recuperează Forma B cristalină din aceasta.

De asemenea, invenția se referă la un procedeu de obținere a unei forme polimorfe cristaline, care este Forma B a analogului de epotilonă reprezentat prin formula I de mai sus, care conține încălzirea unei suspensii a analogului reprezentat prin formula I în circa 10 până la circa 20 ml toluen pe gram de analog, la circa 75 până la 80°C, menținând temperatura timp de circa 30 min, răcirea amestecului la 20°C, menținerea temperaturii timp de 18 h, cu agitare și recuperarea Formei B cristaline din aceasta. Invenția se referă la o compoziție farmaceutică, care cuprinde ca ingredient activ o cantitate eficientă de formă polimorfă cristalină, așa cum a fost definită mai sus și unul sau mai mulți purtători, excipienți sau diluanți acceptabili farmaceutic.

Într-un aspect preferat, compoziția farmaceutică conform invenției, definită mai sus cuprinde forma polimorfă cristalină A.

Într-un alt aspect preferat, compoziția farmaceutică conform invenției cuprinde forma polimorfă cristalină B.

Într-un alt aspect, preferat compoziția farmaceutică conform invenției cuprinde un amestec în Forma A și Forma B.

Un alt obiect al invenției se referă la utilizarea unei forme polimorfe cristaline definită mai sus pentru fabricarea unui medicament pentru tratamentul cancerului și al altor boli proliferative.

Într-un aspect preferat al invenției, în utilizarea definită mai sus, medicamentul cuprinde forma polimorfă cristalină A.	1
Într-un aspect preferat al invenției, în utilizarea definită mai sus, medicamentul cuprinde forma polimorfă cristalină B.	3
Într-un aspect preferat, în utilizarea de mai sus, forma polimorfă cristalină este administrată parenteral.	5
Fig. 1 reprezintă o diagramă de difracție în pulbere a razelor X (CuK α λ =1,5406Å la temperatura camerei) Forma A a analogului de epotilonă.	7
Fig. 2 reprezintă o diagramă de difracție în pulbere a razelor X (CuK α λ =1,5406Å la temperatura camerei) Forma B a analogului de epotilonă.	9
Fig. 3 reprezintă o diagramă de difracție în pulbere a razelor X a unui amestec de Forme A și B (CuK α λ =1,5406Å la temperatura camerei) a analogului de epotilonă.	11
Fig. 4 reprezintă o diagramă de difracție în pulbere a razelor X, simulată și reală, a Formelor A și B a analogului de epotilonă.	13
Fig. 5 reprezintă un spectru Raman al Formei A a analogului de epotilonă.	15
Fig. 6 reprezintă un spectru Raman al Formei B a analogului de epotilonă.	17
Fig. 7 reprezintă un spectru Raman al Formelor A și B a analogului de epotilonă.	17
Fig. 8 prezintă conformația stării solide a Formei A a analogului de epotilonă.	19
Fig. 9 prezintă conformația stării solide a Formei B a analogului de epotilonă.	19
Analogul de epotilonă reprezentat prin formula I este din punct de vedere chimic [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecan-5,9-dionă. Acest analog și prepararea lui sunt descrise în cererea de brevet US 09/170.582 , înregistrată în 13 octombrie 1998, a cărei descriere este inclusă în prezenta invenție prin referire. Formele polimorfe ale analogului reprezentat prin formula I de mai sus sunt agenți de stabilizare a microtubulilor. Astfel, ei sunt utili pentru tratamentul unei game largi de cancere și al altor boli proliferative incluzând, dar nefiind limitate la următoarele:	21
- carcinom, incluzând carcinoame ale vezicii, sânului, colonului, rinichiului, ficatului, plămânului, ovarelor, pancreasului, stomacului, cervixului, tiroidei și pielii, inclusiv carcinomul spinocelular cu celule scuamoase;	23
- tumori hematopoietice ale liniei limfoide, incluzând leucemia, leucemia limfocitară acută, leucemia limfoblastă acută, limfomul celulelor B, limfomul celulelor-T, limfomul Hodgkin, limfomul ne-Hodgkin, limfomul celulei păroase și limfomul Burkett;	25
- tumori hematopoietice ale liniei mieloidă, incluzând leucemiile mielocitare acute și cronice și leucemia promielocitară;	27
- tumori de origine mezenchimală, incluzând fibrosarcomul și rabdomiosarcomul;	29
- alte tumori, incluzând melanomul, seminomul, teratocarcinomul, neuroblastomul și gliomul;	31
- tumori ale sistemului nervos central și periferic, incluzând astrocitomul, neuroblastomul, gliomul și schwannomul;	33
- tumori de origine mezenchimală, incluzând fibrosarcomul, rabdomiosarcomul și osteosarcomul; și	35
- alte tumori, incluzând melanomul, xeroderma pigmentosum, keratoacantomul, seminomul, cancerul folicular al tiroidei și teratocarcinomul.	37
Formele polimorfe conform invenției inhibă și angiogeneza, afectând în acest fel creșterea tumorilor și făcând posibil tratamentul tumorilor și al afecțiunilor legate de tumori. Astfel de proprietăți de anti-angiogeneză sunt utile și în tratamentul altor stări care răspund la agenții de anti-angiogeneză care includ, dar fără a se limita la anumite forme de orbire legate de vascularizarea retinei, artrita, în special artrita inflamatoare, scleroza multiplă, restenoza și psoriazis.	39
	41
	43
	45
	47
	49

1 Formele polimorfe ale analogului reprezentat prin formula I induc sau inhibă
apoptoza, un proces de moarte celulară fiziologică, critic pentru dezvoltarea normală și
3 homeostază. Alterațiile căilor apoptotice contribuie la patogeniza unei diversități de boli
umane. Prezentele forme polimorfe, ca modulatori ai apoptozei, vor fi utile în tratamentul unei
5 diversități de boli umane cu aberații în apoptoză care includ, dar fără a se limita la cancer și
leziuni precanceroase, boli legate de răspunsul imunitar, infecții virale, boli degenerative ale
7 sistemului musculoscheletic și boli de rinichi.

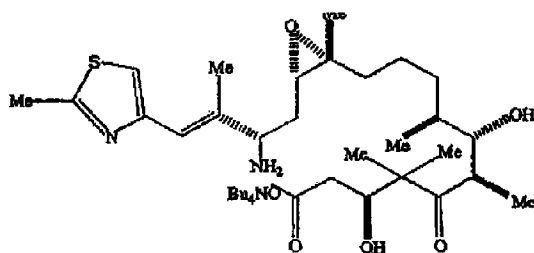
Fără a fi în legătură cu un mecanism sau morfologie, astfel de forme cristaline ale
9 analogului de epotilonă reprezentat prin formula I pot fi folosite și pentru tratarea altor
afecțiuni în afară de cancer sau alte boli proliferative. Astfel de afecțiuni includ, dar nu sunt
11 limitate la infecții virale, cum ar fi cu virusul herpes, virusul pox, virusul Epstein-Barr, virusul
Sindbis și adenovirusul; boli autoimunitare cum ar fi lupus eritematos sistemic, glomerulo-
13 nefrita mediată imunitar, artrita reumatoidă, psoriazisul, bolile inflamatorii intestinale și
diabetul zaharat autoimun; boli neurodegenerative, cum ar fi boala Alzheimer, demența
15 legată de SIDA, boala Parkinson, scleroza laterală amiotrofică, retinita pigmentară, atrofia
musculară spinală și degenerările cerebeloase; SIDA; sindromurile mielodisplastice, anemia
17 aplastică; leziunile ischemice asociate infarctelor de miocard, accidente vasculare
cerebrale și leziunile de reperfuzie; restenoza; aritmia; ateroscleroza; boli ale ficatului induse
19 de toxine sau alcool; boli hematologice, cum ar fi anemia cronică și anemia aplastică; boli
degenerative ale sistemului musculoscheletic, cum ar fi osteoporoza și artrita; rinosinuzitele
21 sensibile la aspirină; fibrozele chistice; scleroza multiplă; bolile rinichiului și durerile
canceroase.

23 Cantitatea eficientă de forme polimorfe, în particular Forma A, poate fi determinată
de o persoană de specialitate în domeniu și include de exemplu cantități de dozare, la om,
25 cuprinse între circa 0,05 și 200 mg/kg/zi, care pot fi administrate într-o singură doză sau sub
formă de doze individuale împărțite, cum ar fi de 1 la 4 ori pe zi. De preferință, prezentele
27 forme polimorfe se administrează într-o doză mai mică de 100 mg/kg/zi, într-o singură doză
sau împărțită în 2 până la 4 doze. Se va înțelege că nivelul de dozare specific și frecvența
29 dozării pentru un subiect concret poate fi variată și depinde de numeroși factori, care includ
activitatea compusului specific folosit, stabilitatea metabolică și durata de acțiune a
31 compusului respectiv, specia, vârsta, greutatea corporală, starea generală de sănătate, sexul
și dieta subiectului, de modul și timpul de administrare, viteza de excreție, combinațiile de
33 medicamente și severitatea afecțiunii. Respectivul forme polimorfe conform invenției sunt
de preferință administrate parțial, totuși, pot fi folosite și alte căi de administrare, după
35 cum este luat în considerare aici și cunoscut specialiștilor din domeniul oncologic. Subiecții
preferați pentru tratament includ animalele, cele mai preferate fiind speciile de mamifere,
37 cum ar fi omul și animalele domestice, ca de exemplu câini, pisici ș.a., care suferă de
afecțiunile menționate.

39 Prepararea analogilor de epotilonă reprezentați prin formula I, descrisă în cererea de
brevet **US 09/170582**, a permis obținerea analogului de epotilonă sub formă de ulei care
41 poate fi cromatografiat și purificat cu formarea unei pulberi amorfe.

O preparare preferată este descrisă într-o cerere de perfecționare cu nr. **09/528526**,
43 înregistrată în 20 martie 2000, a cărei descriere este inclusă în prezenta invenție prin referire.

În această preparare, se reacționează epotilona B, ca analog reprezentat prin formula I, cu un agent donor de azidă și un agent tampon, în prezența unui catalizator de paladiu și un agent de reducere, pentru a forma un intermediar reprezentat prin formula:



Se efectuează apoi o reacție de macrolactamizare a intermediarului cu formarea analogului reprezentat prin formula I. S-a găsit acum că acest analog, în forma sa cristalină, este format dintr-un amestec de Forme A și B, așa cum s-a descris în prezenta descriere. Forma amorfă a analogului de epotilonă reprezentat prin formula I poate fi preluată într-un solvent adecvat, de preferință un solvent mixt, cum ar fi acetat de etil/diclorometan/trietilamină, purificată prin filtrare printr-un strat de silicagel și cristalizat prin răcire la o temperatură de circa 5°C, pentru a forma un material cristalin, care este un amestec de Formă A și Formă B. În etapa de purificare, folosind un amestec de solvenți care conține un component cum ar fi diclorometanul, se îndepărtează solvenții reziduali din sinteză, care pot interfera în procesul de cristalizare.

În general, preluând materialul purificat într-o cantitate limitată de acetat de etil și încălzind suspensia rezultată la 75-80°C, se obține forma Forma A. Prin cantitate limitată se înțelege o cantitate de la 8 la 16 ml, de preferință de la circa 8 la 12 ml de acetat de etil per gram de material purificat. La încălzirea soluției se formează o suspensie fină, care s-a dovedit a fi în mod predominant Forma B. La 75°C, suspensia suferă o îngroșare a materialului, care s-a dovedit a fi formarea Formei A. Suspensia se menține la circa 75-80°C, timp de circa o oră, pentru a asigura definitivarea formării Formei A, timp în care se adaugă la suspensie ciclohexan într-un raport față de acetat de etil de la circa 1:2 la 2:2, de preferință circa 1:2 și amestecul se lasă să se răcească la temperatura ambiantă, temperatură la care se menține cu agitare timp de 12 la 96 h. Amestecul se răcește apoi la circa 5°C, timp de circa două ore, după care se recuperează cristalele Formei A ale analogului de epotilonă care face obiectul prezentei invenții. Forma A se obține cu randament și puritate ridicate.

Procedee alternative de preparare ale Formei A implică adăugarea de cristale de însămânțare. În descrierile care urmează, s-au folosit cristale de însămânțare ale Formei A, dar se pot folosi și cristale ale Formei B sau amestecuri ale acestora. Într-un astfel de procedeu, materialul purificat se preia într-o cantitate limitată de acetat de etil, în modul descris mai sus și se încălzește la circa 75°C, se adaugă cristale de însămânțare și amestecul se menține circa 30 min. Se adaugă apoi, în picături, o cantitate de ciclohexan, așa cum s-a descris mai sus, menținând temperatura la circa 70°C. Amestecul se răcește apoi la 20°C și se menține cu agitare timp de 18 h, după care se răcește la 5°C și cristalele albe ale Formei A se recuperează prin separare fizică, de exemplu prin filtrare.

Într-un al doilea procedeu, soluția inițială a materialului, în acetat de etil, se încălzește la 75°C, timp de cel puțin o oră, până se obține o soluție. Soluția se răcește la circa 50°C, timp de circa două ore, adăugând cristale de însămânțare ale Formei A când temperatura atinge circa 60°C. Cristalele încep să apară la circa 55°C. Temperatura se reduce din nou la circa 20°C, timp de încă 2 h. Timp de o oră din această perioadă, se adaugă, în picături, o cantitate de ciclohexan.

1 Suspensia finală se răcește în continuare două ore la -10°C și se menține la această
temperatură încă o oră. Suspensia se filtrează apoi pentru a se obține cristalele albe ale
3 Formei A.

 Într-un alt procedeu alternativ, materialul se preia într-o cantitate mai mare, adică de
5 cel puțin 40 ml/g acetat de etil și suspensia rezultată se încălzește la circa 80°C până se
formează o soluție care se răcește apoi la circa 70°C , timp de circa o oră. Cristalele de
7 însămânțare ale Formei A se adaugă când temperatura soluției atinge circa 70°C .
Temperatura se reduce apoi la circa 30°C , timp de încă trei ore. Cristalele încep să apară
9 la circa 65°C . Temperatura se reduce la -10°C , timp de încă trei ore, iar timp de treizeci de
minute din acest interval de timp se adaugă, în picături, o cantitate de ciclohexan așa cum
11 s-a descris mai sus. Temperatura se menține la -10°C , timp de încă o oră. Suspensia finală
se filtrează cu obținerea cristalelor albe ale Formei A. Randamentul și puritatea Formei A prin
13 aceste procedee sunt considerate ca fiind foarte bune.

 Forma B a analogilor de epotilonă reprezentați prin Formula I de mai sus se obține
15 prin formarea unei suspensii de material brut într-o cantitate mai mare de acetat de etil,
adică, de la circa 40 la 50 ml/g, și încălzirea la $70-80^{\circ}\text{C}$, timp de o oră, pentru a se forma o
17 soluție care se menține la temperatură circa treizeci de minute. Soluția se răcește la circa
 30°C pe parcursul a circa două ore, cristalele începând să apară la circa 38°C . Temperatura
19 se reduce în continuare la circa -10°C , timp de o oră, perioadă în care timp de 30 min, se
adaugă în picături o cantitate de ciclohexan după cum s-a descris mai sus. Suspensia finală
21 se menține la -10°C timp de încă două ore și se filtrează pentru a se obține cristalele albe
ale formei B.

 Într-o preparare alternativă celei de mai sus, materialul brut se suspendă într-o
23 cantitate similară de acetat de etil și se încălzește la circa 78°C , cu obținerea unei soluții care
apoi se menține la temperatură, timp de circa treizeci de minute. Soluția se răcește la circa
25 10°C pe parcursul a circa două ore și se însămânțează cu cristale ale Formei A când
temperatura atinge circa 10°C . Temperatura se reduce din nou încă două ore la -10°C , timp
27 de 30 min, când se adaugă în picături o cantitate de ciclohexan așa cum s-a descris mai sus.
Temperatura se menține la -10°C timp de două ore. Suspensia finală se filtrează cu
29 obținerea de cristale albe ale Formei B.

 Într-o altă alternativă a procedurii, materialul purificat se preia într-un alt solvent, de
31 preferință toluen, într-o cantitate între circa 10 și 20 ml/g și se încălzește la 75 până la 80°C ,
33 timp de 30 min și apoi se lasă să se răcească la 20°C și se menține timp de 18 h, cu agitare.
Din suspensie se recuperează prin separare fizică cristalele albe ale Formei B. Randamentul
35 și puritatea Formei B prin aceste procedee sunt considerate foarte bune.

 Fig. 1 la 3 prezintă diagramele de difracție a razelor X obținute pe pulberi ale Formei
37 A, B și respectiv pe un amestec al acestora, a analogului care face obiectul prezentei cereri.
Fig. 4 prezintă o comparație a diagramei de difracție în pulbere a razelor X simulate din
39 structurile monocristalului Formei A și B cu diagramele reale pentru fiecare. Diagramele de
difracție a razelor X s-au generat cu un aparat Philips Xpert cu o sursă de 44 kV și 40 mA
41 și un filament $\text{CuK}\alpha$ cu $\lambda=1,5408\text{\AA}$, la temperatura camerei. În rezultatele prezentate în fig.
1-4, precum și în tabelele 1 și 2 de mai jos, care conțin datele în formă rezumată, diferențele
43 arată în mod clar că Formele A și B ale analogului de epotilonă au structuri cristaline diferite.
În tabele, intensitățile picului de la 1 la 12 sunt clasificate ca foarte slab, de la 13 la 32 slab,
45 de la 33 la 64 ca mediu, de la 65 la 87 ca puternic și de la 88 la 100 foarte puternic.

Tabelul 1 1

Valorile pentru Forma A

Poziția pic-ului (doi teta) (CuK α cu $\lambda=1,5408\text{\AA}$, la temp. camerei)	Intensitatea relativă a pic-ului	Poziția pic-ului (doi teta)	Intensitatea relativă a pic-ului	
5,69	foarte slab	21,06	foarte puternic	3
6,76	foarte slab	21,29	slab	5
8,38	foarte slab	22,31	slab	7
11,43	slab	23,02	slab	9
12,74	foarte slab	23,66	slab	
13,62	foarte slab	24,18	foarte slab	11
14,35	foarte slab	24,98	slab	
15,09	foarte slab	22,50	slab	13
15,66	slab	26,23	foarte slab	
16,43	foarte slab	26,46	foarte slab	15
17,16	foarte slab	27,59	foarte slab	
17,66	foarte slab	28,89	foarte slab	17
18,31	slab	29,58	foarte slab	
19,03	slab	30,32	foarte slab	19
19,54	mediu	31,08	foarte slab	
20,57	slab	31,52	foarte slab	21

Tabelul 2 23

Valorile pentru Forma B

Poziția pic-ului (doi teta) CuK α cu $\lambda=1,5408\text{\AA}$, la temperatura camerei)	Intensitatea relativă a pic-ului	Poziția pic-ului (doi teta)	Intensitatea relativă a pic-ului	
6,17	foarte slab	21,73	medie	25
10,72	foarte slab	22,48	foarte puternic	27
12,33	slab	23,34	mediu	
14,17	slab	23,93	mediu	29
14,93	mediu	24,78	mediu	31
15,88	mediu	25,15	slab	
16,17	mediu	25,90	slab	33
17,11	mediu	26,63	mediu	
17,98	slab	27,59	foarte slab	35
19,01	foarte puternic	28,66	slab	
19,61	mediu	29,55	slab	37
20,38	mediu	30,49	slab	
21,55	mediu	31,22	slab	39

RO 123296 B1

Fig. 5 la 7 prezintă rezultatele spectroscopiei Raman ale Formelor A, B și respectiv ale unui amestec al acestora, a analogului care constituie obiectul invenției. De asemenea, spectrele demonstrează existența a două forme cristaline distincte, în particular benzile de la 3130 cm^{-1} și 3115 cm^{-1} .

Caracteristicile fizice distincte ale celor două forme polimorfe sunt prezentate în tabelul 3. Calorimetria pe soluție s-a determinat folosind un microcalorimetru Thermometrics, în etanol la 25°C . Solubilitățile s-au determinat la 25°C . Este evident din anumite date, în special din căldura de dizolvare, că Forma A este mai stabilă și, ca urmare, Forma A este preferată.

Tabelul 3

Caracteristică	Forma A	Forma B
Solubilitate în apă	0,1254	0,1907
Solubilitate în 3% Polisorbat 80 (Apos)	0,2511	0,5799
Căldura de dizolvare	20,6 kJ/mol	9,86 kJ/mol

Forma A și Forma B ale analogilor de epotilonă reprezentați prin formula I de mai sus pot fi caracterizate, în plus, prin parametrii celulei unitare, obținuți din analiza cristalografică cu raze X a cristalului, după cum se prezintă mai jos. O prezentare detaliată a celulelor unitare este redată în Capitolul 3 din Stout & Jensen, "X-ray Structure Determination: A practical Guide", MacMillan Co., New York, NY (1968).

Parametrii celulei unitare a Formei A:	
Dimensiunile celulei	$a = 14,152(6)\text{\AA}$
	$b = 30,72(2)\text{\AA}$
	$c = 6,212(3)\text{\AA}$
	$\text{Volum} = 2701(4)\text{\AA}^3$
Grup spațial	$P2_12_12_1$ Ortorombic
Molecule/celula unitară	4
Densitate (Calculată)(g/cm^3)	1,247
Punct de topire	$182\text{-}185^{\circ}\text{C}$ (descompunere)
Parametrii celulei unitare a Formei B	
Dimensiunile celulei	$a = 16,675(2)\text{\AA}$
	$b = 28,083(4)\text{\AA}$
	$c = 6,054(1)\text{\AA}$
	$\text{Volum} = 2835(1)\text{\AA}^3$
Grup spațial	$P2_12_12_1$ Ortorombic
Molecule/celula unitară	4
Densitate (Calculată)(g/cm^3)	1,187
Punct de topire	$191\text{-}199^{\circ}\text{C}$ (descompunere)

RO 123296 B1

Diferențele dintre Formele A și B ale analogului de epotilonă conform invenției sunt ilustrate în continuare prin conformațiile stării solide, fiecare ilustrată în fig. 8 și respectiv fig. 9, pe baza coordonatelor atomice fracționare prezentate în tabelele 4 la 7 de mai jos.

Tabelul 4

Coordonatele atomice fracționare ale analogului de epotilona cu Formula I:

Forma A

Atom	X	Y	y	U11*10e2
C1	0,3879(3)	0,4352(1)	0,5503(9)	60(6)
O1	0,4055(2)	0,4300(1)	0,7435(5)	68(4)
C2	0,2864(3)	0,4340(1)	0,4675(7)	42(6)
C3	0,2696(3)	0,4210(1)	0,2325(7)	56(6)
O3	0,3097(2)	0,455 0(1)	0,1027(5)	71(4)
C4	0,1615(3)	0,4154(1)	0,1852(7)	50(6)
C5	0,1289(3)	0,373 2(1)	0,2895(8)	58(6)
O5	0,0935(3)	0,3748(1)	0,4713(6)	135(6)
C6	0,1343(3)	0,3296(1)	0,1769(8)	66(6)
C7	0,1503(3)	0,2921(1)	0,3353(8)	84(6)
O7	0,1410(3)	0,2528(1)	0,2127(6)	127(5)
C8	0,2449(4)	0,2936(1)	0,4540(8)	83(7)
C9	0,3284(4)	0,2824(1)	0,3072(9)	81(7)
C10	0,4258(4)	0,2877(1)	0,4141(8)	76(7)
C11	0,4467(3)	0,3359(1)	0,4622(8)	67(6)
C12	0,5220(3)	0,3426(1)	0,6294(8)	53(6)
O12	0,6171(2)	0,3288(1)	0,5612(5)	56(4)
C13	0,5983(3)	0,3746(1)	0,5991(8)	50(6)
C14	0,6099(3)	0,4053(1)	0,4113(8)	47(6)
C15	0,5568(3)	0,4477(1)	0,4538(8)	44(6)
N16	0,4552(3)	0,4426(1)	0,4005(6)	41(5)
C17	0,1482(4)	0,4138(2)	-0,0603(8)	103(7)
C18	0,1043(4)	0,4539(1)	0,2734(8)	62(6)
C19	0,0386(4)	0,3232(2)	0,0572(10)	92(8)
C20	0,2404(5)	0,2630(2)	0,6482(10)	145(9)
C21	0,4974(4)	0,3301(2)	0,8563(9)	109(8)
C22	0,5935(3)	0,4860(1)	0,3281 (8)	48(6)
C23	0,5989(4)	0,4815(2)	0,0875(8)	132(8)

RO 123296 B1

1

Tabelul 4 (continuare)

Atom	X	Y	y	U11*10e2
C24	0,6154(3)	0,5222(1)	0,4376(8)	59(6)
C25	0,6392(3)	0,5656(1)	0,3573(8)	61(6)
N26	0,6786(3)	0,5941(1)	0,5076(6)	75(6)
C27	0,6902(3)	0,6325(2)	0,4255(8)	59(6)
S28	0,6529(1)	0,6381(1)	0,1655(2)	92(2)
C29	0,6196(4)	0,5846(2)	0,1632(9)	85(7)
C30	0,7292(4)	0,6703(2)	0,5523(10)	106(8)

11

Tabelul 4 (continuare)

U22*10e2	U33*10e2	U12*10e2	U13*10e2	U23*10e2
25(4)	138(8)	-2(4)	16(5)	-9(4)
85(4)	100(5)	6(3)	4(3)	1(3)
64(5)	106(6)	0(4)	3(4)	-5(4)
44(5)	103(6)	-7(4)	5(4)	13(4)
58(3)	128(4)	-6(3)	18(3)	3(3)
63(5)	112(6)	-12(4)	-3(4)	7(4)
82(6)	103(7)	-6(4)	-13(5)	4(5)
83(4)	144(5)	-16(4)	39(4)	5(3)
71(5)	118(6)	-13(5)	-7(4)	-10(4)
43(5)	134(6)	-27(4)	-2(5)	-10(5)
61(4)	163(5)	-34(3)	-17(4)	-9(3)
56(5)	127(6)	-26(5)	-4(5)	3(5)
68(5)	153(7)	-1(5)	-4(5)	-26(5)
56(-5)	166(8)	13(5)	-19(5)	-15(5)
61(5)	126(7)	-3(4)	-19(4)	-5(5)
64(5)	138(7)	16(4)	8(5)	-1(5)
61(3)	155(4)	15(3)	8(3)	4(3)
45(5)	162(7)	3(4)	2(5)	-8(5)
63(5)	159(7)	2(4)	5(5)	7(5)
44(5)	143(6)	-4(4)	7(4)	-1(4)
65(4)	106(5)	-3(3)	6(3)	-2(3)
128(7)	104(7)	-29(6)	-10(5)	18(5)
67(5)	164(7)	17(5)	9(5)	12(5)

RO 123296 B1

Tabelul 4 (continuare)

U22*10e2	U33*10e2	U12*10e2	U13*10e2	U23*10e2
115(7)	217(10)	-17(6)	-70(7)	-19(7)
114(7)	158(8)	-34(6)	-20(6)	47(6)
92(6)	131(7)	19(5)	10(5)	8(5)
63(5)	122(6)	6(4)	4(5)	-1(5)
78(6)	116(7)	-7(5)	12(5)	-13(5)
55(5)	132(6)	-6(4)	9(5)	7(5)
65(5)	127(7)	-12(4)	8(5)	5(5)
58(5)	129(5)	-9(4)	4(4)	-5(4)
69(6)	128(6)	9(4)	2(5)	7(5)
79(1)	163(2)	-10(1)	-3(0)	20(1)
78(6)	161(8)	-13(5)	-9(6)	3(6)
75(6)	186(8)	-29(5)	-5(6)	-10(6)

Tabelul 5

Poziția hidrogenului: Forma A

Atom	X	Y	Z	U*10E2
H21	0,2475(0)	0,4114(0)	0,5659(0)	4,86(0)
H22	0,2576(0)	0,4663(0)	0,4871(0)	4,86(0)
H31	0,3056(0)	0,3905(0)	0,2005(0)	4,59(0)
H3	0,3433(0)	0,4414(0)	-0,0241(0)	5,55(0)
H61	0,1951(0)	0,3304(0)	0,0646(0)	5,55(0)
H71	0,0960(0)	0,2932(0)	0,4607(0)	5,80(0)
H7	0,1332(0)	0,2276(0)	0,3138(0)	7,23(0)
H81	0,2588(0)	0,3266(0)	0,5107(0)	5,85(0)
H91	0,3274(0)	0,3037(0)	0,1672(0)	6,41(0)
H92	0,3217(0)	0,2491(0)	0,2527(0)	6,41(0)
H101	0,4802(0)	0,2743(0)	0,3130(0)	6,34(0)
H102	0,4253(0)	0,2697(0)	0,5663(0)	6,34(0)
H111	0,4687(0)	0,3519(0)	0,3132(0)	5,60(0)
H112	0,3823(0)	0,3519(0)	0,5172(0)	5,60(0)
H131	0,6275(0)	0,3905(0)	0,7410(0)	5,60(0)
H141	0,6837(0)	0,4117(0)	0,3814(0)	5,88(0)
H142	0,5803(0)	0,3901(0)	0,2659(0)	5,88(0)

RO 123296 B1

Tabelul 5 (continuare)

Atom	X	Y	Z	U*10E2
H151	0,5638(0)	0,4542(0)	0,6281(0)	5,35(0)
H16	0,4353(0)	0,4447(0)	0,2429(0)	4,88(0)
H171	0,1722(0)	0,4437(0)	-0,1367(0)	6,90(0)
H172	0,1919(0)	0,3871(0)	-0,1308(0)	6,90(0)
H173	0,0763(0)	0,4077(0)	-0,1076(0)	6,90(0)
H181	0,1273(0)	0,4835(0)	0,1956(0)	6,31(0)
H182	0,0295(0)	0,4491(0)	0,2355(0)	6,31(0)
H183	0,1123(0)	0,4566(0)	0,4436(0)	6,31(0)
H191	0,0370(0)	0,2923(0)	-0,0226(0)	8,78(0)
H192	-0,0186(0)	0,3233(0)	0,1794(0)	8,78(0)
H193	0,0259(0)	0,3491(0)	-0,0525(0)	8,78(0)
H201	0,3050(0)	0,2635(0)	0,7355(0)	8,17(0)
H202	0,1828(0)	0,2733(0)	0,7536(0)	8,17(0)
H203	0,2252(0)	0,2304(0)	0,5923(0)	8,17(0)
H211	0,4260(0)	0,3415(0)	0,8951(0)	6,84(0)
H212	0,4998(0)	0,2955(0)	0,8754(0)	6,84(0)

Tabelul 6

Coordonatele atomice fracționare pentru analogul de epotilonă cu Formula I:

Forma B

Atom	X	Y	Z	U11*10e2
C1	0,2316(2)	0,1043(2)	0,7342(8)	56(4)
O1	0,2321(2)	0,1159(1)	0,5376(5)	131(4)
C2	0,1812(2)	0,0623(1)	0,8106(7)	62(4)
C3	0,1535(2)	0,0622(1)	1,0506(7)	52(4)
O3	0,2226(2)	0,0539(1)	1,1856(5)	65(3)
C4	0,0876(2)	0,0237(1)	1,0903(7)	63(4)
C5	0,0096(2)	0,0415(1)	0,9838(8)	57(4)
O5	-0,0132(2)	0,0252(1)	0,8117(6)	100(4)
C6	-0,0409(2)	0,0796(1)	1,1023(6)	53(4)
C7	-0,0754(2)	0,1151(1)	0,9373(9)	60(4)
O7	-0,1316(2)	0,1434(1)	1,0606(7)	79(3)
C8	-0,0135(3)	0,1468(1)	0,8213(8)	75(5)
C9	0,0274(2)	0,1817(1)	0,9812(9)	80(5)

RO 123296 B1

Tabelul 6 (continuare)

Atom	X	Y	Z	U11*10e2
C10	0,0946(3)	0,2107(2)	0,8766(10)	95(5)
C11	0,1389(3)	0,2407(2)	1,0447(11)	97(5)
C12	0,2065(3)	0,2688(2)	0,9440(11)	110(6)
O12	0,2653(2)	0,2862(1)	1,1070(8)	124(4)
C13	0,2894(3)	0,2520(2)	0,9406(10)	104(6)
C14	0,3190(3)	0,2049(2)	1,0281(10)	117(6)
C15	0,3253(3)	0,1676(1)	0,8388(8)	86(5)
N16	0,2738(2)	0,1273 (1)	0,8901(7)	64(4)
C17	0,0762(3)	0,0176(2)	1,3416(8)	102(6)
C18	0,1109(2)	-0,0244(1)	0,9909(8)	82(5)
C19	-0,1098(3)	0,0529(2)	1,2197(10)	79(5)
C20	-0,0528(3)	0,1729(2)	0,6272(9)	149(7)
C21	0,1829(4)	0,3056(2)	0,7748(15)	175(9)
C22	0,4128(3)	0,1527(2)	0,7991(8)	80(5)
C23	0,4521(4)	0,1784(3)	0,6109(13)	141(8)
C24	0,4477(3)	0,1216(2)	0,9319(9)	88(5)
C25	0,5303(3)	0,1032(2)	0,9346(9)	76(5)
N26	0,5822(2)	0,1091(2)	0,7577(8)	71(5)
C27	0,6498(3)	0,0890(2)	0,7986(10)	98(6)
S28	0,6565(1)	0,0612(1)	1,0487(3)	107(1)
C29	0,5605(3)	0,0785(2)	1,1053(10)	93(6)
C30	0,7206(4)	0,0891(3)	0,6410(12)	102(7)

Tabelul 6 (continuare)

U22*10e2	U33*10e2	U12*10e2	U13*10e2	U23*10e2
74(5)	86(6)	5(4)	-6(4)	-16(5)
88(3)	74(4)	-24(3)	-13(3)	-7(3)
85(5)	68(5)	-7(4)	-6(4)	-22(5)
67(4)	71(5)	1(3)	49(4)	-6(4)
123(4)	96(4)	7(3)	-19(3)	-19(4)
75(4)	63(5)	5(4)	-4(4)	-10(4)
61(4)	78(5)	-7(3)	-2(4)	-10(4)
103(4)	100(4)	19(3)	-38(3)	-38(4)
77(4)	92(6)	14(4)	2(5)	-17(5)

RO 123296 B1

Tabelul 6 (continuare)

U22*10e2	U33*10e2	U12*10e2	U13*10e2	U23*10e2
111(4)	185(5)	40(3)	22(4)	-10(4)
74(5)	106(6)	4(4)	8(5)	-14(5)
69(4)	136(7)	-10(4)	-1(5)	-19(5)
89(5)	175(8)	-21(4)	15(7)	-27(6)
98(6)	191(9)	-22(5)	27(7)	-48(7)
64(5)	208(9)	-16(5)	10(7)	-28(6)
98(4)	241(7)	-36(3)	30(5)	-77(5)
82(5)	169(9)	-25(5)	23(6)	-38(6)
102(6)	160(8)	-3(5)	-26(6)	-53(6)
74(5)	107(6)	-18(4)	-17(5)	-15(5)
100(4)	98(5)	-26(3)	-13(4)	-19(4)
129(6)	66(5)	-13(5)	-5(5)	10(5)
58(4)	113(6)	13(4)	-11(5)	-9(5)
139(7)	187(9)	1(5)	54(6)	29(7)
116(6)	123(8)	10(6)	-19(6)	22(6)
86(6)	338(15)	-8(6)	0(11)	21(9)
80(5)	108(6)	-29(4)	-5(5)	-6(5)
261(11)	237(13)	28(8)	54(9)	146(11)
111(6)	111(7)	-5(5)	3(5)	21(6)
96(5)	119(7)	-12(4)	2(5)	-2(6)
192(7)	114(6)	2(5)	-6(5)	3(6)
165(7)	125(7)	-5(6)	-13(6)	-19(7)
128(2)	173(2)	12(1)	-25(2)	0(2)
122(6)	166(9)	4(5)	3(6)	43(7)
443(17)	150(10)	45(10)	18(7)	-17(12)

Tabelul 7

Pozițiile hidrogenului: Forma B

Atom	A	Y	Z	U*10E2
H21	0,1283(0)	0,0616(0)	0,7084(0)	4,86(0)
H22	0,2159(0)	0,0306(0)	0,7857(0)	4,86(0)
H31	0,1272(0)	0,0969(0)	1,0910(0)	4,51(0)
H3	0,2243(0)	0,0785(0)	1,3075(0)	6,11(0)
H61	-0,0043(0)	0,0983(0)	1,2199(0)	4,99(0)

RO 123296 B1

Tabelul 7 (continuare)

Atom	A	Y	Z	U*10E2
H71	-0,1059(0)	0,0964(0)	0,8057(0)	5,69(0)
H7	-0,1609(0)	0,1655(0)	0,9542(0)	7,62(0)
H81	0,0313(0)	0,1244(0)	0,7484(0)	5,58(0)
H91	-0,0180(0)	0,2062(0)	1,0453(0)	6,10(0)
H92	0,0520(0)	0,1619(0)	1,1189(0)	6,10(0)
H101	0,1365(0)	0,1874(0)	0,7953(0)	7,47(0)
H102	0,0691(0)	0,2349(0)	0,7527(0)	7,47(0)
H111	0,0976(0)	0,2651(0)	1,1204(0)	7,74(0)
H112	0,1633(0)	0,2170(0)	1,1686(0)	7,74(0)
H131	0,3308(0)	0,2613(0)	0,8107(0)	7,31(0)
H141	0,3779(0)	0,2094(0)	1,1016(0)	7,61(0)
H142	0,2780(0)	0,1920(0)	1,1530(0)	7,61(0)
H151	0,3046(0)	0,1836(0)	0,6859(0)	5,74(0)
H16	0,2693(0)	0,1161(0)	1,0487(0)	5,71(0)
H171	0,0304(0)	-0,0088(0)	1,3753(0)	6,33(0)
H172	0,1318(0)	0,0064(0)	1,4171(0)	6,33(0)
H173	0,0577(0)	0,0512(0)	1,4165(0)	6,33(0)
H181	0,0633(0)	-0,0501(0)	1,0184(0)	5,58(0)
H182	0,1192(0)	-0,0207(0)	0,8122(0)	5,58(0)
H183	0,1655(0)	-0,0370(0)	1,0628(0)	5,58(0)
H191	-0,1481(0)	0,0774(0)	1,3099(0)	8,04(0)
H192	-0,1459(0)	0,0330(0)	1,1036(0)	8,04(0)
H193	-0,0849(0)	0,0274(0)	1,3402(0)	8,04(0)
H201	-0,0094(0)	0,1955(0)	0,5429(0)	7,89(0)
H202	-0,0763(0)	0,1475(0)	0,5059(0)	7,89(0)
H203	-0,1024(0)	0,1951(0)	0,6816(0)	7,89(0)
H211	0,1596(0)	0,2886(0)	0,6259(0)	11,47(0)
H212	0,1382(0)	0,3292(0)	0,8404(0)	11,47(0)
H213	0,2355(0)	0,3265(0)	0,7267(0)	11,47(0)
H231	0,5051(0)	0,1602(0)	1,0559(0)	6,57(0)
H291	0,5291(0)	0,0702(0)	1,2584(0)	7,73(0)
H301	0,7003(0)	0,0920(0)	0,4744(0)	13,05(0)
H302	0,7623(0)	0,1165(0)	0,6811(0)	13,05(0)
H303	0,7525(0)	0,0542(0)	0,6572(0)	13,05(0)

Pe baza datelor de mai sus, s-a concluzionat că Formele A și B sunt entități cristaline unice.

Exemplele care urmează sunt nelimitative și au scopul de a ilustra aplicarea invenției.

Exemplul 1. [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecan-5,9-diona

Într-un balon de 125 ml cu fund rotund, cu manta și cu agitator mecanic, s-a combinat epotilonă-B (5,08 g), azidă de tetrabutylamoniu (Bu_4NN_3) (3,55 g, 1,25 echivalenți), clorură de amoniu (1,07 g, 2 echivalenți), apă (1,8 ml, 10 echivalenți), tetrahidrofuran (THF) (15 ml) și N,N-dimetilformamidă (DMF) (15 ml). Amestecul s-a inertizat prin barbotare de azot timp de 15 min. Într-un al doilea balon s-a încărcat tetrahidrofuran (70 ml), urmat de trimetilfosfină (PMe_3) (1,56 ml, 1,5 echivalenți), apoi aduct tris(dibenzilidenacetona)-dipaladiu(0)-cloroform ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$) (0,259 g, 0,025 echivalenți). Amestecul catalitic s-a agitat timp de 20 min la temperatura ambiantă, apoi s-a adăugat la amestecul de epotilonă-B. Amestecul combinat s-a agitat timp de 4,5 h la 30°C. Amestecul de reacție s-a filtrat pentru îndepărtarea clorurii de amoniu solide (NH_4Cl). Filtratul a conținut sarea de tetrabutylamoniu a acidului [β S,eR, ξ S, η S,2R,3S)-3-[(2S,3E)-2-amino-3-metil-4-(2-metil-4-tiazolil)-3-butenil]- β , ξ -dihidroxii- γ , γ ,e, η ,2-pentametil- δ -oxooxiranundecanoic (1:1) cu o suprafață HPLC de 94,1%.

Într-un balon de 500 ml s-au combinat clorhidrat de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimidă (EDCI) (3,82 g, 2 echivalenți), hidrat de 1-hidroxi-7-benzotriazol (HOBt) (1,68 g, 1,1 echivalenți), carbonat de potasiu (1,38 g, 1 echivalenți), N,N-dimetilformamidă (DMF) (40 ml) și tetrahidrofuran (THF) (160 ml). Amestecul s-a încălzit la 35°C și filtratul de mai sus s-a adăugat în picături timp de trei ore. Acest amestec s-a agitat apoi încă o oră la 35°C. Amestecul de reacție s-a distilat sub vid, pentru a reduce volumul la circa 80 ml. Soluția rezultată s-a separat între 100 ml acetat de etil și 100 ml apă. Stratul apos s-a extras din nou cu 100 ml acetat de etil. Straturile organice combinate s-au extras cu 50 ml apă și apoi cu soluție salină 20 ml. Soluția produsului rezultat s-a filtrat printr-un strat Zeta Plus® și apoi s-a stripat, obținându-se un ulei. Uleiul brut s-a dizolvat în diclormetan (20 ml) și s-a spălat cu apă pentru a îndepărta urmele finale ale solvenților de sinteză și s-a stripat cu obținerea unui solid. Solidul brut s-a cromatografiat pe silicagel 60 (35 ml silice per gram de produs teoretic) cu un eluent format din 88% diclormetan (CH_2Cl_2), 10-30% acetat de etil (EtOAc) și 2% trietilamină (Et_3N). Frațiile s-au analizat prin HPLC, fracțiile cele mai pure s-au combinat și s-au stripat, cu obținerea unui solid purificat. Solidul rezultat, circa 2 g, s-a suspendat în acetat de etil (32 ml) timp de 40 min, apoi s-a adăugat treptat ciclohexan (C_6H_{12}) (16 ml) și amestecul s-a răcit la 5°C. Solidul purificat s-a colectat pe hârtie de filtru, s-a spălat cu acetat de etil/ciclohexan rece și s-a uscat. Randamentul a fost de 1,72g (randament 38%) solid alb, [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecan-5,9-dionă, cu o suprafață HPLC de 99,2%.

Exemplul 2. [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4-aza-17-oxabicyclo[14,1,0]heptadecan-5,9-diona, Forma A

Într-un balon de 250 ml cu trei gâturi s-au încărcat 0,61 g compus din titlu care s-a purificat (filtrare prin strat de silicagel cu eluent EtOAc /hexan/ Et_3N , suprafața HPLC de 96,88) și acetat de etil (28 ml, 46 ml/1 g). Suspensia rezultată s-a încălzit la 75°C. Toate solidele s-au dizolvat după ce suspensia s-a agitat la 75°C, timp de 60 min. Soluția obținută s-a răcit între 75 și 50°C, timp de 120 min, la 60°C s-au adăugat, cristale de însămânțare ale Formei A. Amestecul s-a răcit apoi la 20°C, timp de 120 min, timp în care s-a adăugat în picături ciclohexan (35 ml, 57 ml/g). Suspensia obținută s-a răcit la -10°C, timp de 120 min și s-a menținut încă 60 min. Suspensia s-a filtrat și cristalele albe obținute s-au uscat, obținându-se 0,514 g compus din titlu, Forma A, cu un randament de 84,3% și o suprafață HPLC de 99,4.

Forma A - Procedeu alternativ

Într-un balon cu trei gâturi de 250 ml s-au încărcat 0,51 g compus din titlu care s-a purificat (filtrare pe strat de silicagel cu eluent EtOAc/hexan/Et₃N, suprafața HPLC de 96) și acetat de etil (8,5 ml, 16,7 ml/1 g). Suspensia rezultată s-a încălzit la 80°C. Soluția obținută s-a răcit de la 80°C la 70°C, timp de 60 min, la 70°C s-au adăugat cristale de însămânțare ale Formei A. Temperatura s-a coborât la 30°C, timp de 180 min. Cristalele au apărut la 65°C. Soluția s-a răcit în continuare la -10°C, timp de 180 min, timp în care într-un interval de 30 min, s-a adăugat, în picături, ciclohexan (10,2 ml, 20 ml/1 g). Suspensia obținută s-a menținut răcită încă 60 min. Suspensia s-a filtrat și s-au obținut cristale albe care s-au uscat și s-au obținut 0,43 g compus din titlu, Forma A, cu un randament de 84,3% cu o suprafață HPLC de 99,7%.

Forma A - Procedeu alternativ

Într-un balon cu trei gâturi de 500 ml s-au încărcat 18,3 g amestec de Forme A și B care s-a purificat (filtrare pe strat de silicagel cu eluent EtOAc/diclorometan/Et₃N, suprafața HPLC de 99) și acetat de etil (183 ml, 10 ml/1 g). Suspensia rezultată s-a încălzit la 75°C, s-au adăugat cristale de însămânțare ale Formei A și temperatura s-a menținut timp de 30 min. La amestec s-a adăugat în picături ciclohexan (90,2 ml, 5 ml/1 g), menținând temperatura la 70°C. După terminarea adăugării, s-a coborât temperatura la 20°C și amestecul s-a menținut cu agitare încă 18 h. S-a coborât temperatura la 5°C și s-a menținut timp de 5 h. Suspensia s-a filtrat și s-au obținut cristale albe, care după uscare au dat 16,1 g compus din titlu, Forma A, cu un randament de 88% cu o suprafață HPLC de 99,49%.

Exemplul 3. [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4-aza-17-oxabicio[14,1,0]heptadecan-5,9-diona, Forma B

Într-un balon cu trei gâturi de 250 ml s-a încărcat 0,108 g compus din titlu, care nu s-a purificat ca în exemplul 2, N,N-dimetilformamidă (0,0216 g) și acetat de etil (5 ml, 46 ml/1 g). Suspensia rezultată s-a încălzit la 80°C și s-a agitat timp de 30 min, pentru a se dizolva toate solidele. Soluția obținută s-a răcit de la 80 la 30°C, timp de 120 min, cristalele apărând la 38°C. S-a adăugat, în picături, ciclohexan (7,5 ml, 69,5 ml/g), timp de 30 min, timp în care temperatura s-a adus la -10°C, timp de 60 min și s-a menținut încă 120 min. Suspensia s-a filtrat și cristalele albe obținute s-au uscat, obținându-se 0,082 g compus din titlu, Forma B, cu un randament de 76% și o suprafață HPLC de 99,6.

Forma B - Procedeu alternativ

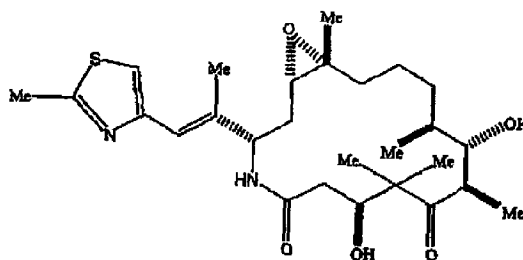
Într-un balon cu trei gâturi de 250 ml s-au încărcat 0,458 g compus din titlu, care nu s-a purificat ca în exemplul 2 și a avut un conținut de 6% N,N-dimetilformamidă și acetat de etil (10 ml, 21,8 ml/1 g). Suspensia rezultată s-a încălzit la 78°C, timp de 30 min, pentru a se dizolva toate solidele. Soluția obținută s-a răcit de la 78 la 10°C, timp de 120 min. La 10°C s-au adăugat cristale de însămânțare ale Formei A. Timp de 60 min s-a adăugat, în picături, ciclohexan (20 ml, 43,7 ml/1 g), în timp ce temperatura s-a coborât la -10°C, timp de 120 min și s-a menținut încă 120 min. Suspensia obținută s-a filtrat și s-au obținut cristale albe care s-au uscat și s-au obținut 0,315 g compus din titlu. Forma B, cu un randament de 68,8% cu o suprafață HPLC de 98,2.

Forma B - Procedeu alternativ

O sticlă Wheaton de 5 ml s-a încărcat cu 250 mg compus din titlu, care nu s-a purificat ca în exemplul 2 și toluen (3,75 ml, 15 ml/ g) și suspensia rezultată s-a încălzit la 75°C și s-a menținut timp de 30 min. Suspensia rezultată s-a lăsat să se răcească la 20°C și s-a menținut la această temperatură timp de 18 h, cu agitare. Suspensia s-a filtrat și s-au obținut cristale albe, care după uscare au dat 150 mg compus din titlu, Forma B, cu un randament de 60%, cu o suprafață HPLC de 99,2%.

Revendicări

1. Formă polimorfă cristalină a unui analog de epotilonă reprezentat prin formula:



I

care cuprinde Forma A caracterizată prin următorii parametri ai celulei unitare:

Dimensiunile celulei	$a = 14,152(6) \text{ \AA}$
	$b = 30,72(2) \text{ \AA}$
	$c = 6,212(3) \text{ \AA}$
	Volum = $2701(4) \text{ \AA}^3$
Grup spațial	$P2_12_12_1$
	Ortorombic
Molecule/celula unitară	4
Densitate (Calculată)(g/cm ³)	1,247
Punct de topire	182-185°C (descompunere);

și

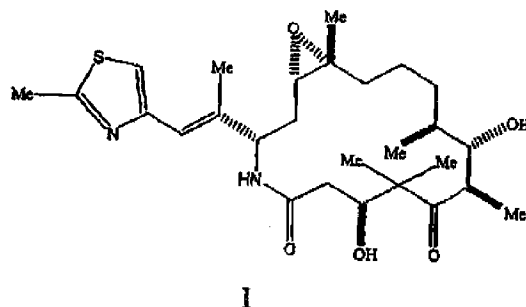
picurile caracteristice în diagrama de difracție în pulbere a razelor X la valori de 2 teta (CuK α $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$ la 22°C); 5,69; 6,76; 8,38; 11,43; 12,74; 13,62; 14,35; 15,09; 15,66; 16,43; 17,16; 17,66; 18,31; 19,03; 19,54; 20,57; 21,06; 21,29; 22,31; 23,02; 23,66; 24,18; 14,98; 25,50; 26,23; 26,23; 26,46; 27,59; 28,89; 29,58; 30,32; 31,08 și 31,52 sau

Forma B caracterizată prin următorii parametri ai celulei unitare:

Dimensiunile celulei	$a = 16,675(2) \text{ \AA}$
	$b = 28,083(4) \text{ \AA}$
	$c = 6,054(1) \text{ \AA}$
	Volum = $2835(1) \text{ \AA}^3$
Grup spațial	$P2_12_12_1$
	Ortorombic
Molecule/celula unitară	4
Densitate (Calculată)(g/cm ³)	1,187
Punct de topire	191-199°C (descompunere);

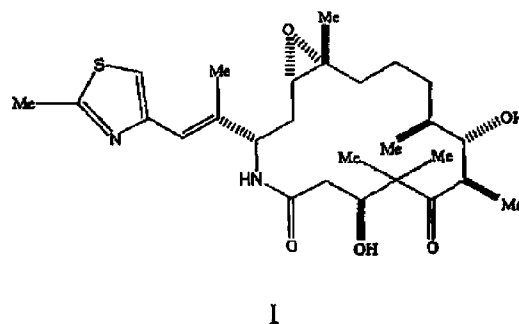
și picurile caracteristice în diagrama de difracție în pulbere a razelor X la valori de 2 teta (CuK α $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$ la 22°C); 6,17; 10,72; 12,33; 14,17; 14,93; 15,88; 16,17; 17,11; 17,98; 19,01; 19,61; 20,38; 21,55; 21,73; 22,48; 23,34; 23,93; 24,78; 25,15; 25,90; 26,63; 27,59; 28,66; 29,55; 30,49 și 31,22.

2. Formă polimorfă cristalină a unui analog de epotilonă cu formula:



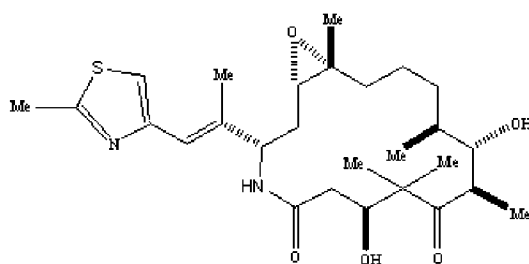
care conține Forma A caracterizată prin diagrama de difracție în pulbere a razelor X prezentată în fig. 1 și un spectru Raman cum este cel prezentat în fig. 5; sau Forma B caracterizată prin diagrama de difracție în pulbere a razelor X prezentată în fig. 2 și un spectru Raman cum este cel prezentat în fig. 6.

3. Formă polimorfă cristalină a unui analog de epotilonă reprezentat prin formula:



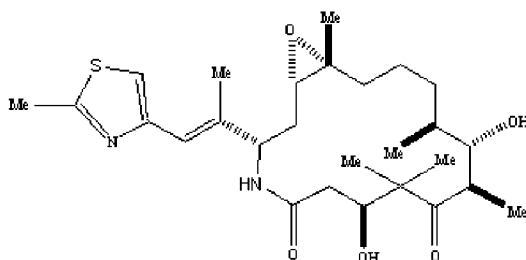
care conține Forma A caracterizată printr-o solubilitate în apă de 0,1254, o solubilitate în soluție apoasă 3% de polisorbato 80 de 0,2511, un punct de topire cu descompunere între 182-185°C și o căldură a soluției de 20,6 kJ/mol; sau Forma B caracterizată printr-o solubilitate în apă de 0,1907, o solubilitate în soluție apoasă 3% de polisorbato 80 de 0,5799, un punct de topire cu descompunere între 191-199°C și o căldură de dizolvare de 9,86 kJ/mol.

4. Formă polimorfă cristalină a unui analog de epotilonă reprezentat prin formula:



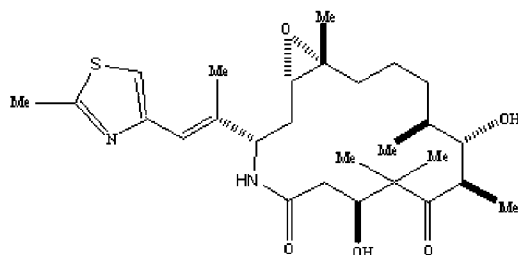
numita formă polimorfă cristalină fiind substanțial lipsit de material amorf.

5. Formă polimorfă cristalină a unui analog de epotilonă reprezentat prin formula:



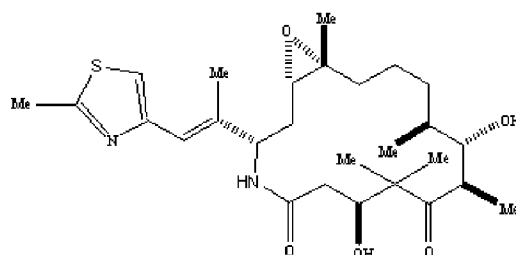
numita formă polimorfă cristalină având o puritate de cel puțin 98,2%.

6. Formă polimorfă cristalină a unui analog de epotilonă reprezentat prin formula:



numita formă polimorfă cristalină având o puritate de cel puțin 99,2%.

7. Formă polimorfă cristalină a unui analog de epotilonă reprezentat prin formula:



numita formă polimorfă cristalină având o puritate de cel puțin 99,4%.

8. Formă polimorfă cristalină, conform revendicărilor 1, 2 sau 3, în care numita formă polimorfă este Forma A.

9. Formă polimorfă cristalină, conform revendicărilor 1, 2 sau 3, în care numita formă polimorfă este Forma B.

10. Material cristalin care cuprinde un amestec de Formă A și Formă B conform revendicărilor 1, 2 sau 3.

11. Procedeu de obținere a unei forme polimorfe cristaline care este Forma A a analogului de epotilonă reprezentat prin formula I în revendicarea 1, care cuprinde încălzirea unei suspensii a analogului reprezentat prin formula I în 8 până la 16 ml acetat de etil per gram de analog, la 75°C, menținând temperatura timp de o oră, adăugarea unei cantități de ciclohexan în raport față de cantitatea de acetat de etil de la 1:2 la 2:2, răcirea amestecului de reacție la temperatura ambiantă, menținerea amestecului sub agitare de la 12 la 96 h, răcirea în continuare la 5°C timp de două ore și recuperarea Formei A cristaline din aceasta.

12. Procedeu conform revendicării 11, în care cantitatea de ciclohexan adăugată este la un raport de 1:2 față de cantitatea de acetat de etil utilizată pentru a obține suspensia.

13. Procedeu conform revendicării 11, în care suspensia analogului reprezentat prin formula I, în acetat de etil, se încălzește la 75°C, se adaugă cristale de însămânțare și amestecul se menține timp de 30 min, după care se adaugă respectiva cantitate de

ciclohexan, menținând amestecul la 70°C, se răcește amestecul la temperatura ambiantă, menținând amestecul cu agitare timp de 18 h, se răcește în continuare la 5°C timp de două ore și se recuperează din aceasta Forma A cristalină.	1 3
14. Procedeu conform revendicării 11, în care suspensia analogului reprezentat prin formula I în acetat de etil se încălzește la 75°C, cel puțin o oră, până se obține o soluție, se răcește soluția la 50°C, timp de două ore, adăugând cristale de însămânțare când temperatura atinge 60°C, se răcește soluția la 30°C, timp de trei ore, se reduce în continuare temperatura soluției la -10°C, timp de trei ore, în timpul unei ore din acest interval de timp se adaugă, în picături, cantitatea de ciclohexan, menținând amestecul rezultat la -10°C, timp de o oră și se recuperează din aceasta Forma A cristalină.	5 7 9
15. Procedeu de obținere a unei forme polimorfe cristaline care este Forma B a analogului de epotilonă reprezentat prin formula I în revendicarea 1, care conține încălzirea unei suspensii a analogului reprezentat prin formula I, în 40 până la 50 ml acetat de etil per gram din analog, la 75 până la 80°C, menținând temperatura timp de o oră, cu formarea unei soluții, menținerea soluției la temperatură 30 min, răcirea soluției la 30°C, timp de două ore, scăderea în continuare a temperaturii soluției la -10°C, timp de o oră, timp în care se adaugă în picături, timp de 30 min, o cantitate de ciclohexan în raport față de cantitatea de acetat de etil de la 1:2 la 2:2, menținerea amestecului rezultat la -10°C, timp de 2 h și recuperarea Formei B cristaline din aceasta.	11 13 15 17 19
16. Procedeu conform revendicării 15, în care suspensia analogului reprezentat prin formula I, în acetat de etil, se încălzește la 78°C, cu formarea unei soluții, se răcește soluția la 10°C, timp de două ore, se adaugă cristale de însămânțare când temperatura atinge 10°C, se reduce în continuare temperatura soluției la -10°C, timp de două ore, timp în care se adaugă, în picături, numita cantitatea de ciclohexan, timp de 30 min, menținând amestecul rezultat la -10°C, timp de 2 h și se recuperează Forma B cristalină din aceasta.	21 23 25
17. Procedeu de obținere a unei forme polimorfe cristaline care este Forma B a analogului de epotilonă reprezentat prin formula I în revendicarea 1, care conține încălzirea unei suspensii a analogului reprezentat prin formula I în 10 până la 20 ml toluen per gram de analog la 75 până la 80°C, menținând temperatura timp de 30 min, răcirea amestecului la 20°C, menținerea temperaturii timp de 18 h cu agitare și recuperarea Formei B cristaline din aceasta.	27 29 31
18. Compoziție farmaceutică care cuprinde ca ingredient activ o cantitate eficientă de formă polimorfă cristalină așa cum s-a revendicat în revendicările 1, 2, 3, 4, 5, 6 sau 7 și unul sau mai mulți purtători, excipienți sau diluanți acceptabili farmaceutic.	33
19. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 18, în care forma polimorfă cristalină este Forma A.	35
20. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 18, în care forma polimorfă cristalină este Forma B.	37
21. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 18, în care forma polimorfă cristalină este un amestec de Forma A și Forma B.	39
22. Utilizare a unei forme polimorfe cristaline definită în revendicările 1, 2, 3, 4, 5, 6 sau 7, pentru fabricarea unui medicament pentru tratamentul cancerului și al altor boli proliferative.	41 43
23. Utilizare conform revendicării 22, în care forma polimorfă cristalină este Forma A.	45
24. Utilizare conform revendicării 22, în care forma polimorfă cristalină este Forma B.	47
25. Utilizare conform revendicării 22, în care forma polimorfă cristalină este administrată parenteral.	49

(51) Int.Cl.
C07D 417/06 (2006.01),
A61K 31/425 (2006.01),
A61P 35/00 (2006.01)

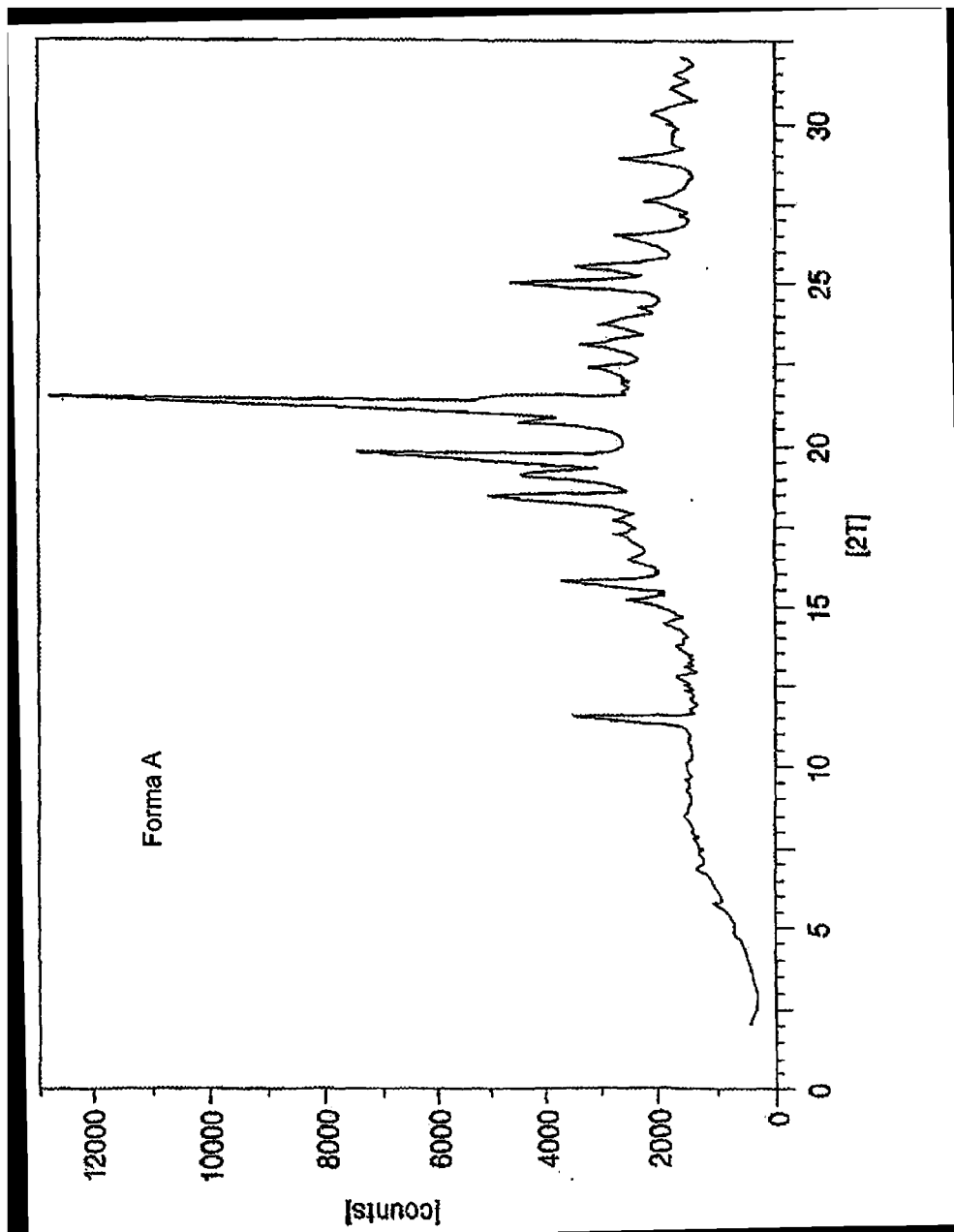


Fig. 1

(51) Int.Cl.
C07D 417/06 (2006.01),
A61K 31/425 (2006.01),
A61P 35/00 (2006.01)

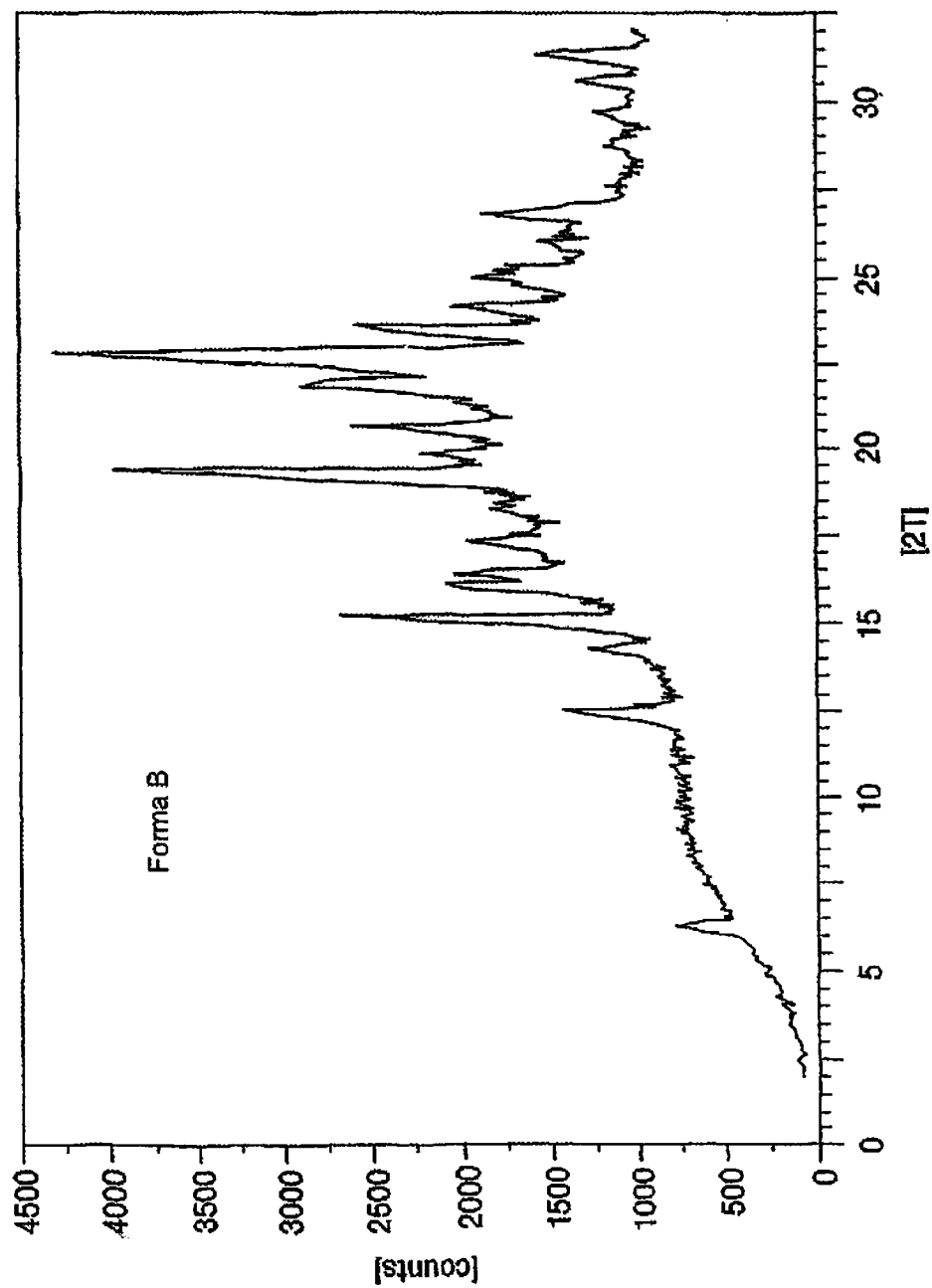


Fig. 2

(51) Int.Cl.
C07D 417/06 (2006.01),
A61K 31/425 (2006.01),
A61P 35/00 (2006.01)

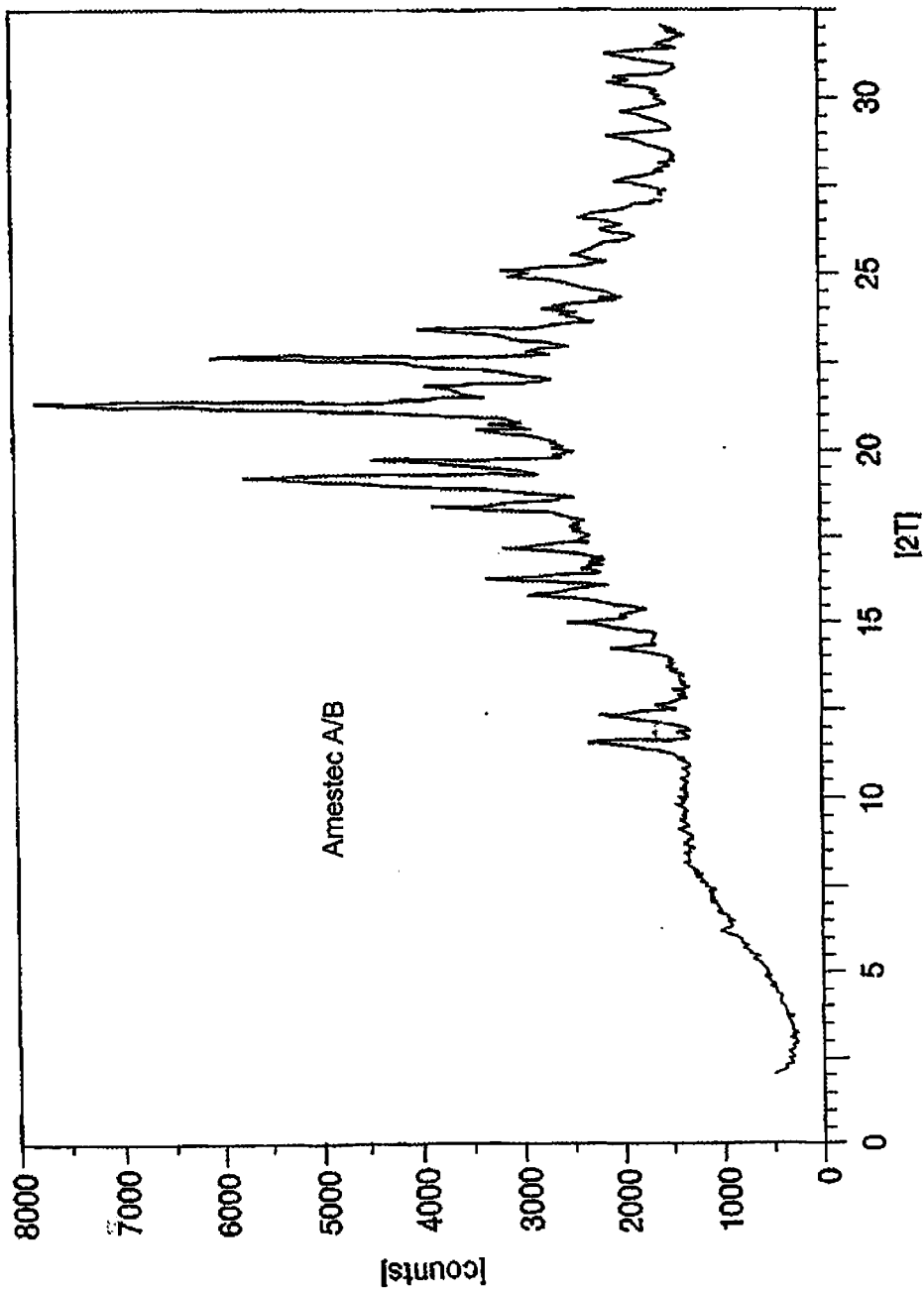


Fig. 3

(51) Int.Cl.

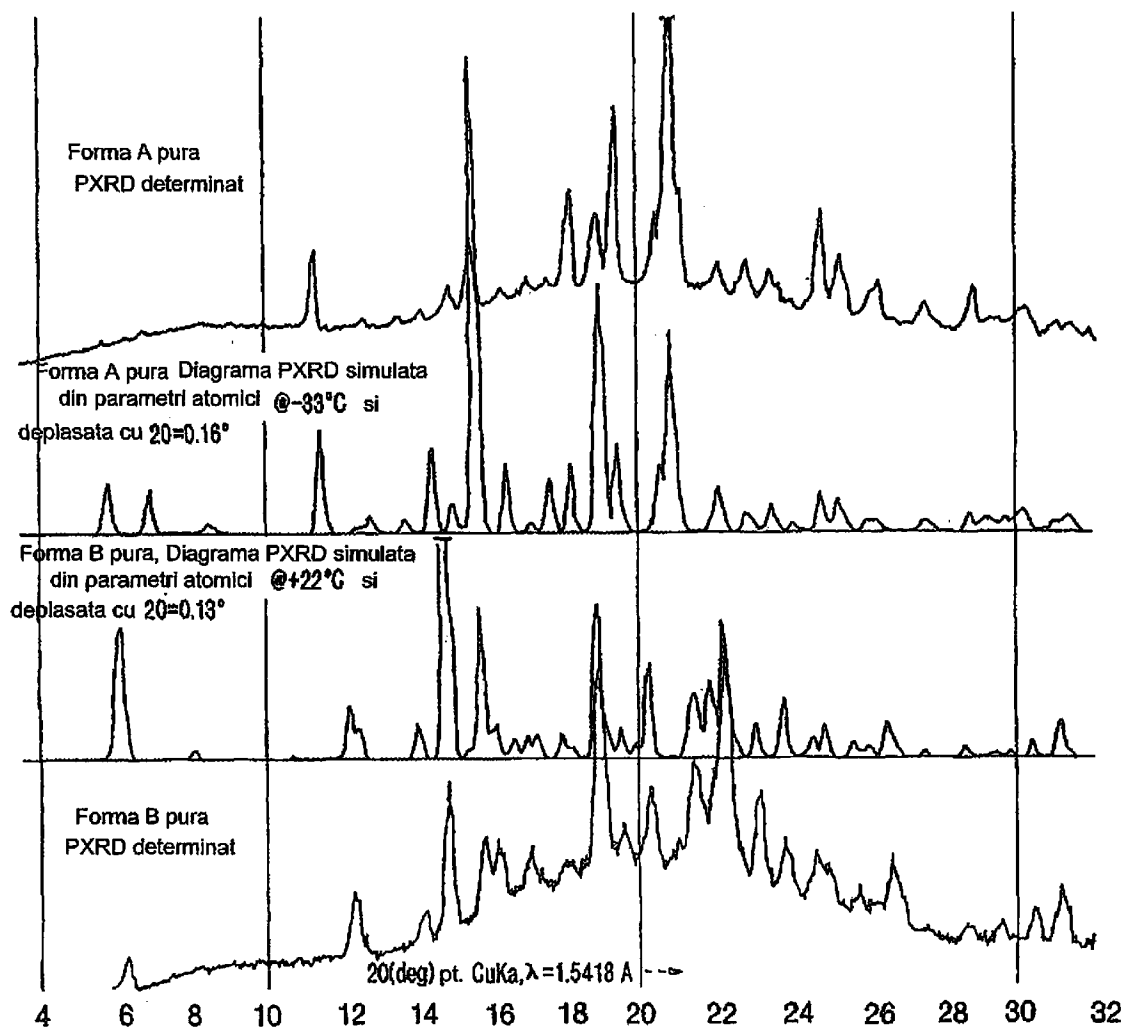
C07D 417/06 (2006.01);**A61K 31/425** (2006.01);**A61P 35/00** (2006.01)

Fig. 4

(51) Int.Cl.

C07D 417/06 (2006.01),

A61K 31/425 (2006.01),

A61P 35/00 (2006.01)

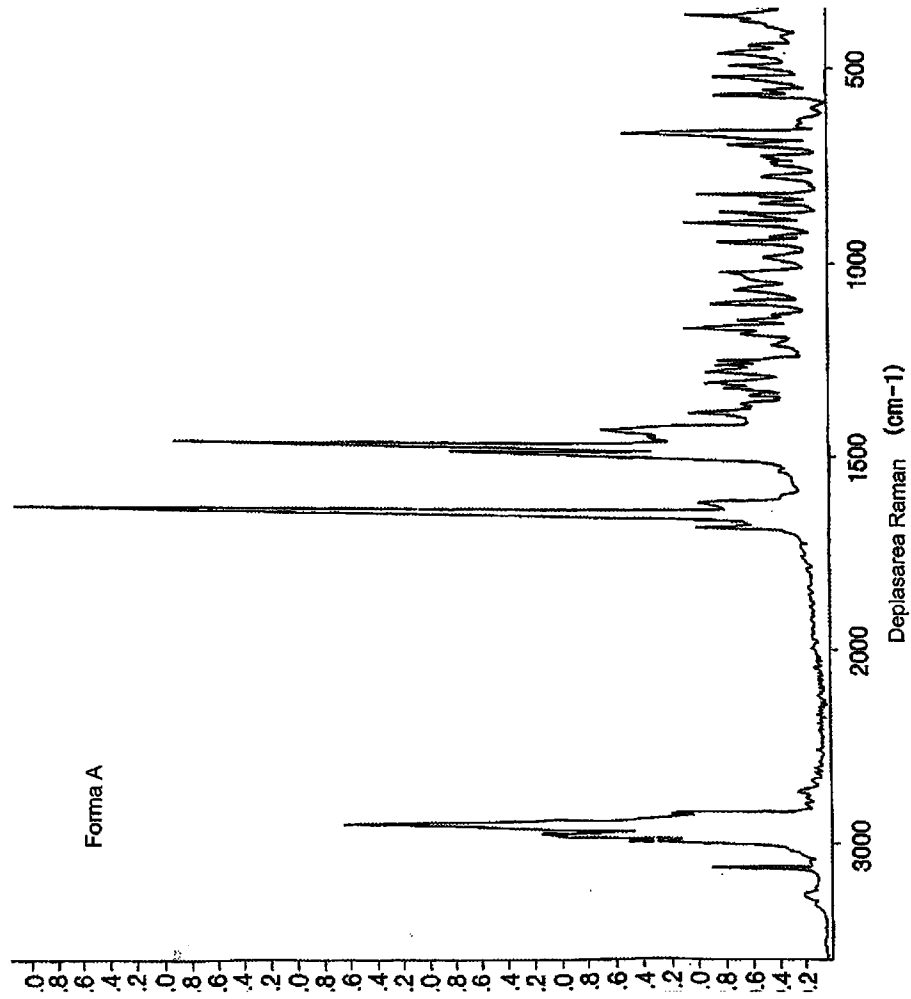


Fig. 5

(51) Int.Cl.
C07D 417/06 (2006.01),
A61K 31/425 (2006.01),
A61P 35/00 (2006.01)

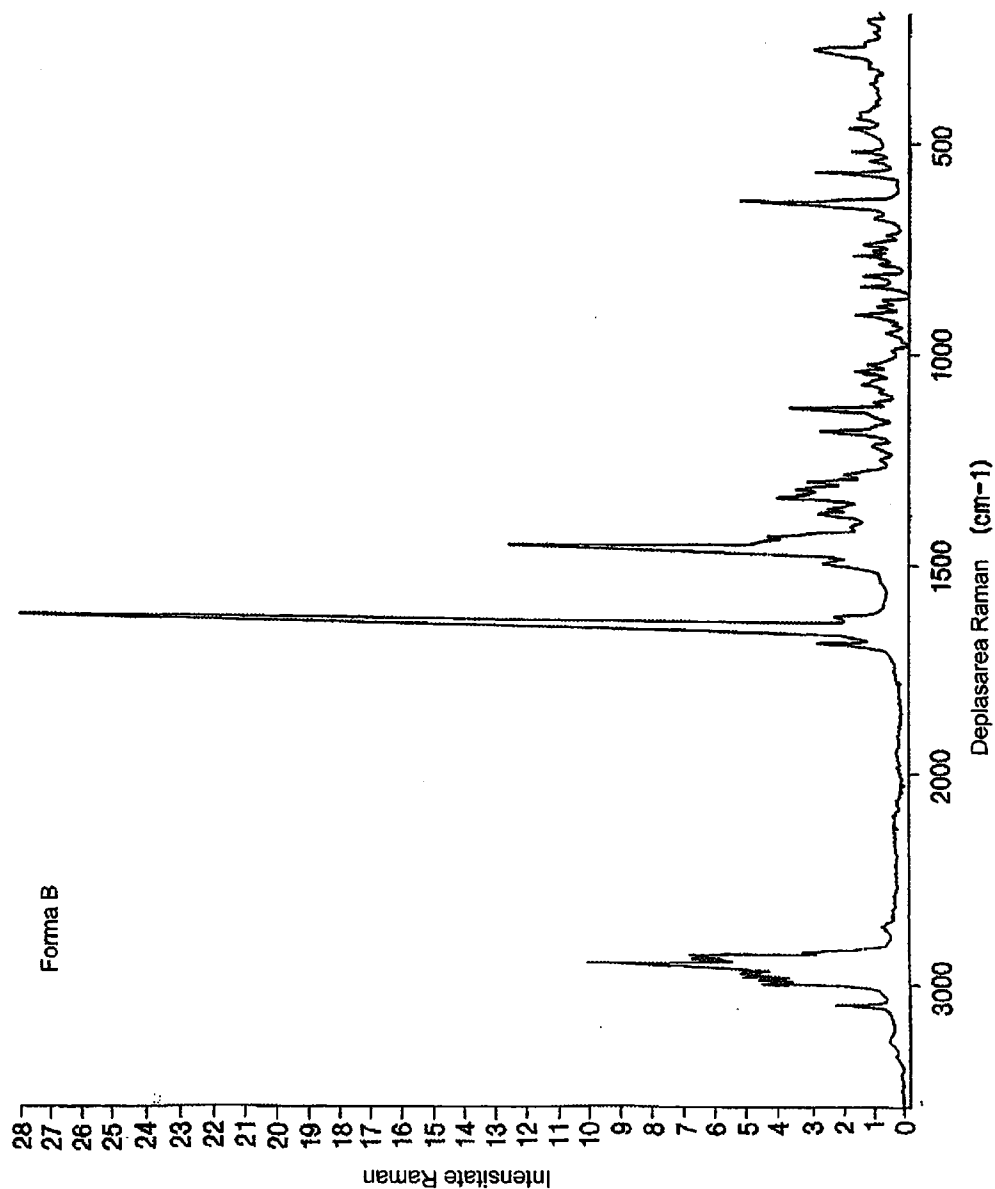


Fig. 6

(51) Int.Cl.

C07D 417/06 (2006.01),

A61K 31/425 (2006.01),

A61P 35/00 (2006.01)

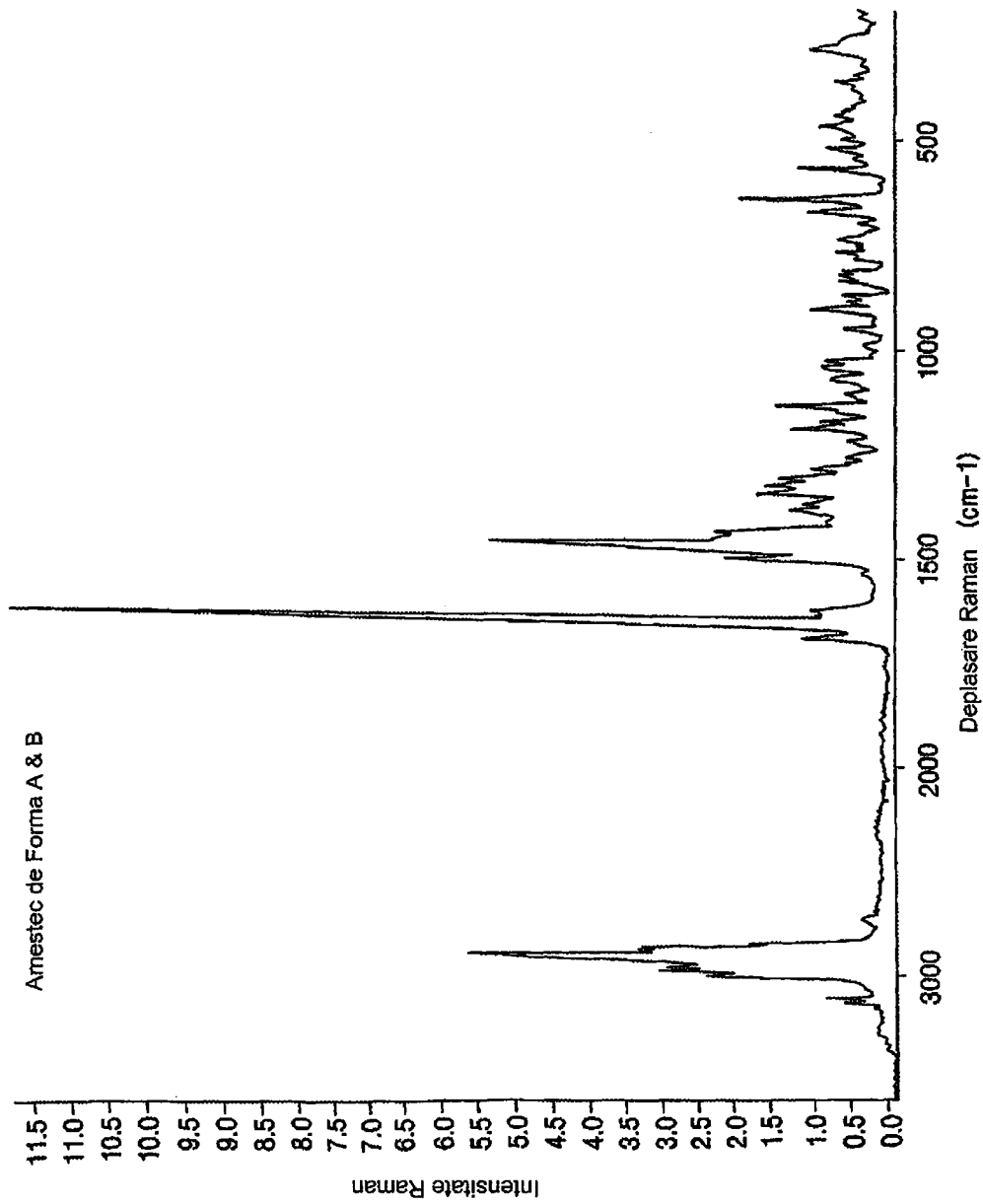


Fig. 7

(51) Int.Cl.
C07D 417/06 (2006.01);
A61K 31/425 (2006.01);
A61P 35/00 (2006.01)

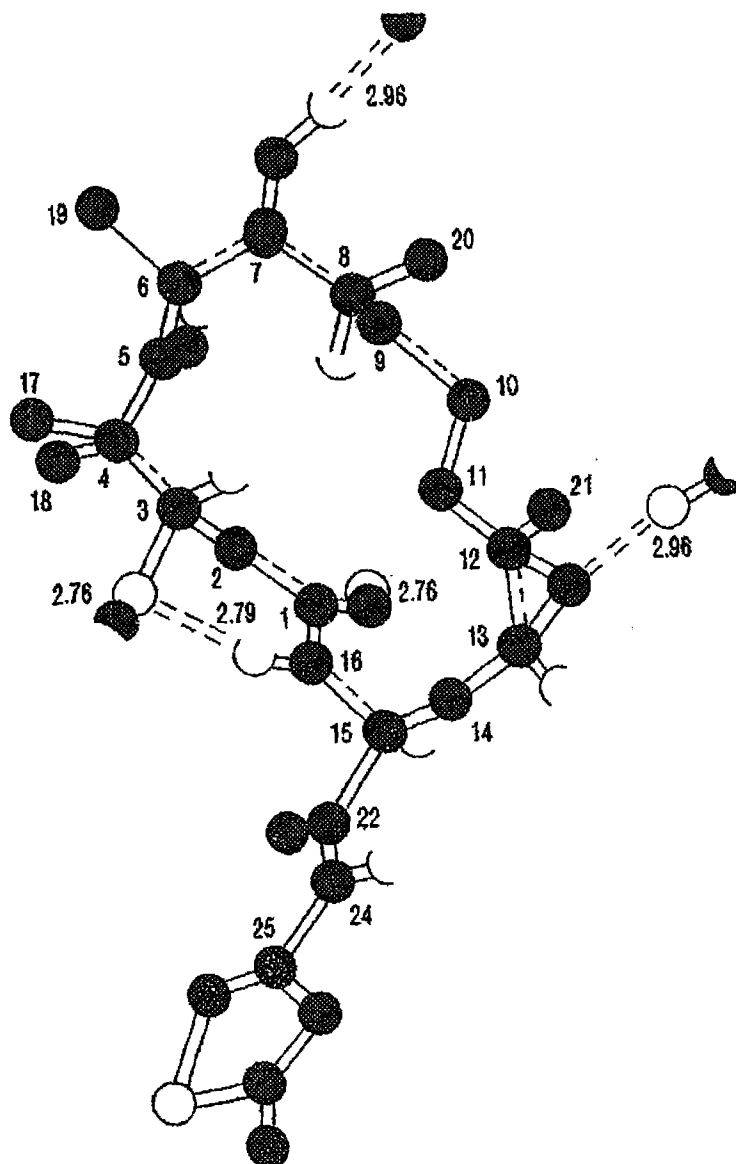


Fig. 8

(51) Int.Cl.

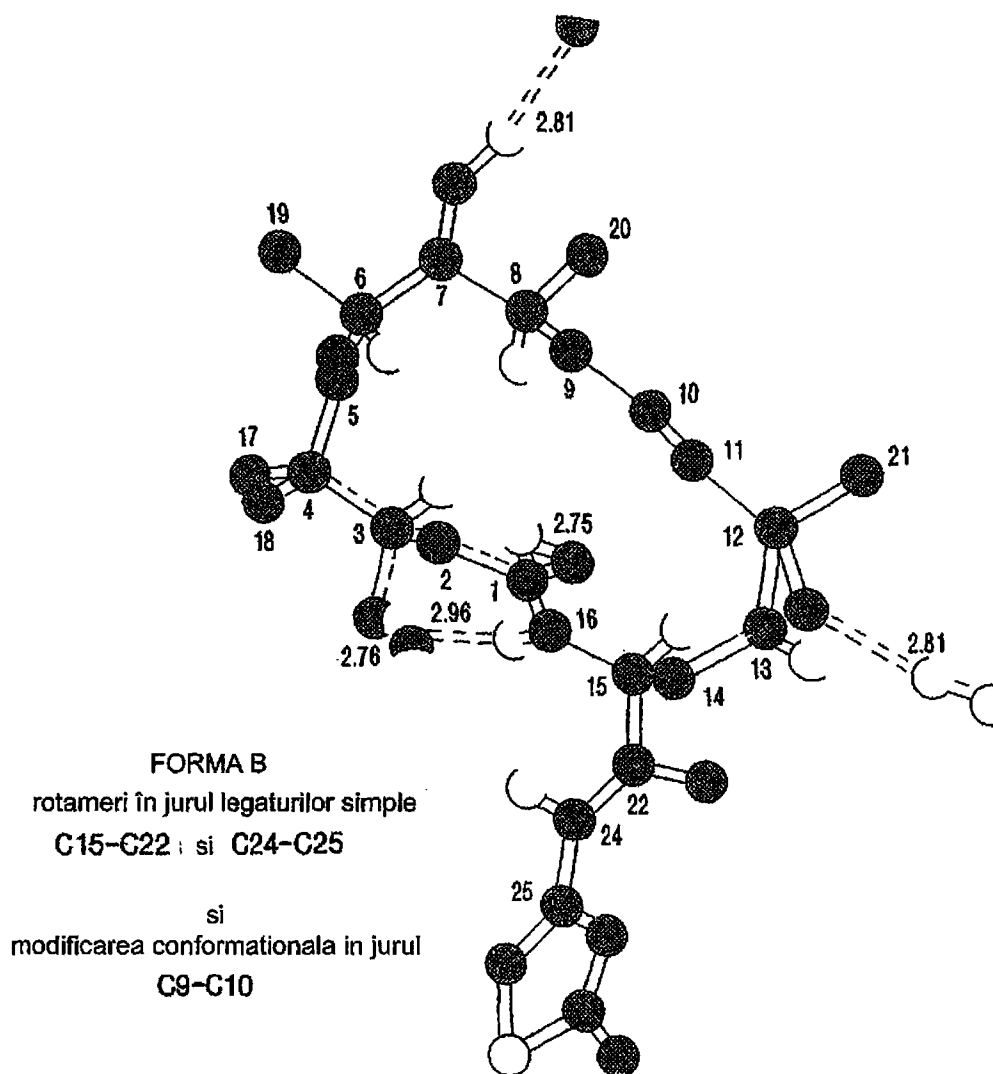
C07D 417/06 (2006.01),**A61K 31/425** (2006.01),**A61P 35/00** (2006.01)

Fig. 9



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM
 Tipărit la: Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci