

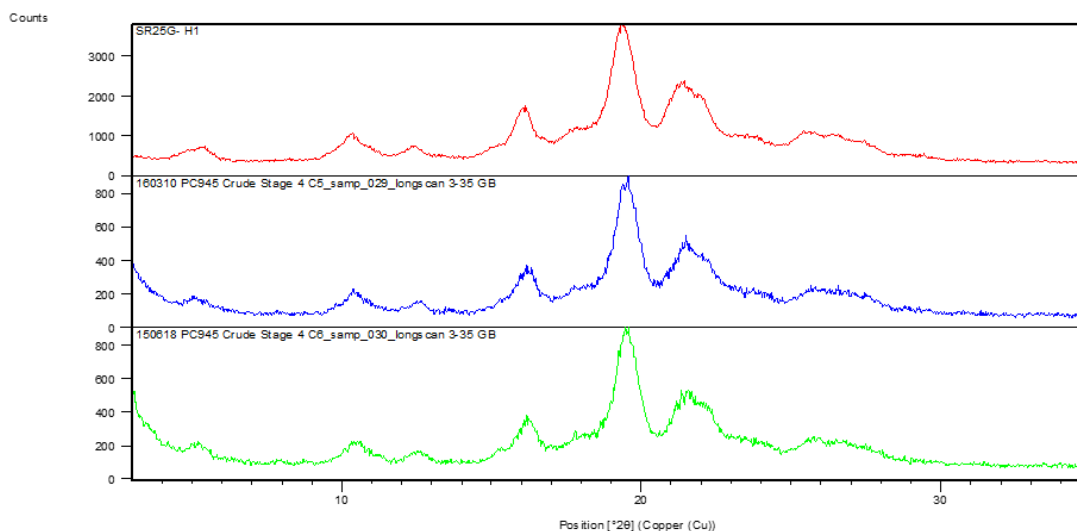
Anexo 1: Experimentos y datos suplementarios sobre estudios relevantes para la generación y propiedades del compuesto (I) como su polimorfo de forma 3.

Las referencias de página y líneas a las que se hace referencia a continuación corresponden a WO2016/087878A1 (D1).

Procedimiento de preparación 1

D1 describe la preparación del Compuesto (I) mediante la reacción del ácido benzoico (II), en su forma monoclóruo, con 4-fluoroanilina, realizada a una escala de 1 kg (página 30, líneas 1 a 20). Dado que dicho procedimiento se llevó a cabo bajo las normas GMP, estuvo sujeto a rigurosos controles de calidad y registros, incluyendo la conservación de una muestra del material así obtenido. Una alícuota de la muestra conservada, almacenada en oscuridad y refrigerada, se volvió a someter a análisis de XRPD (**Fig. 1**).

Figura 1



La traza de XRPD resultante de la muestra retenida, generada según el proceso preparativo descrito en D1, se muestra en verde y coincide con la obtenida de una muestra de referencia del sólido de Forma 3 (traza roja), incluida para comparación. Una segunda muestra del Compuesto (I), preparada de forma similar (aproximadamente un año después), también muestra la traza característica (en azul) del sólido de Forma 3, poco cristalino.

La Figura 7 de la presente solicitud muestra las trazas de XRPD de una muestra de la técnica anterior de la Forma 3 y una muestra de referencia de la Forma 3. Al comparar dichas trazas, se observa que, considerando pequeñas diferencias de resolución, las características principales de todos los patrones de XRPD son totalmente consistentes entre sí y características del polimorfo de la Forma 3.

Estos datos confirman que el procedimiento GMP a escala de 1 kg descrito en D1 produjo el Compuesto (I) como sólido de Forma 3 y no generó el polimorfo de Forma 1 ni de Forma 2. Por consiguiente, D1 no aporta ninguna enseñanza relevante para las reivindicaciones de la presente solicitud.

Procedimiento de preparación 2a y 2b

D1 también revela dos síntesis a pequeña escala del Compuesto (I) mediante: (a) el acoplamiento del ácido benzoico (II) con 4-fluoroanilina (líneas 1-19, página 23) y (b) un procedimiento de eterificación entre el derivado de fenol (XV) y el tosilato (IX) (líneas 21, página 23 a línea 2, página 24).

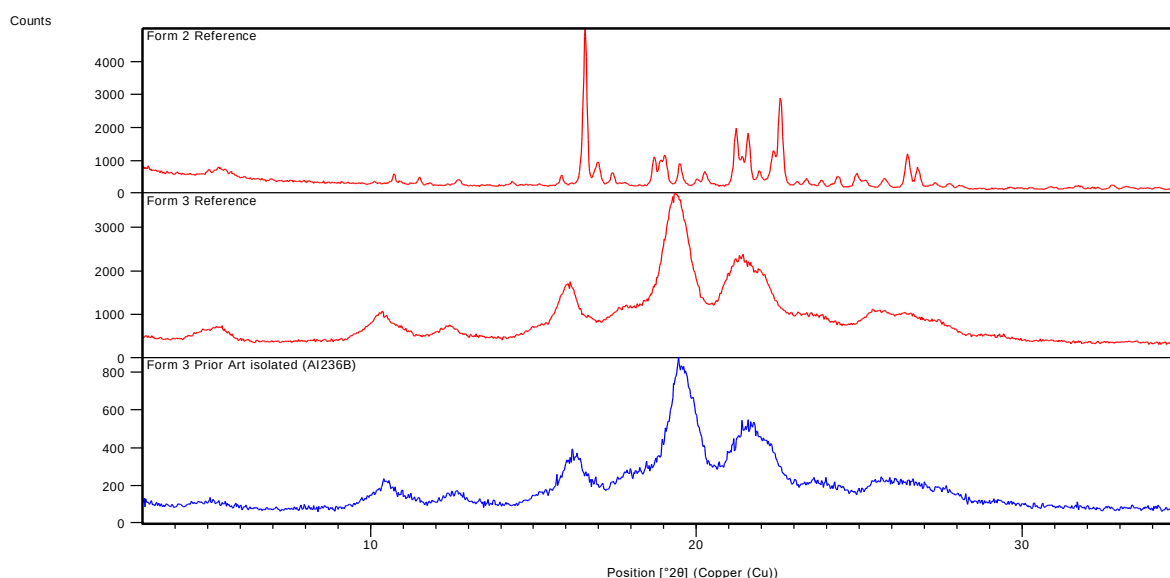
En ambos casos, el producto deseado se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna y los sólidos se recuperaron por evaporación de las mezclas de eluyente y disolvente. Para reproducir con la mayor precisión posible los procedimientos de aislamiento descritos previamente, se disolvieron muestras del Compuesto (I) (Forma 2) en el eluyente utilizado para la cromatografía (como se indica en D1) y, tras la clarificación, se evaporaron a sequedad.

Procedimiento 2(a)

El compuesto (I) (2,5 g, Forma polimórfica 2) se absorbió en una mezcla de MeOH al 3 % en DCM (125 ml, v/v) para obtener una solución amarilla que se clarificó mediante un filtro de PTFE de 0,45 µm. La solución resultante se evaporó en un rotavapor y el residuo sólido se secó para obtener un sólido amarillo (2,32 g, 92,8 % de recuperación), que se sometió a análisis por XRPD.

Los patrones de XRPD del material de entrada de la Forma 2 (traza roja, arriba) y del sólido recuperado, como se describió anteriormente (traza azul), se presentan a continuación (**Fig. 2**). La traza roja, en el centro, corresponde al patrón de XRPD de una muestra de referencia de la Forma 3. Es evidente que, tras la disolución del polimorfo de Forma 2 en una mezcla de metanol y DCM (la mezcla de eluyente utilizada para la cromatografía, como se describe en D1), la solución así formada deposita el sólido de Forma 3, según la técnica anterior, tras la evaporación posterior a sequedad.

Figura 2



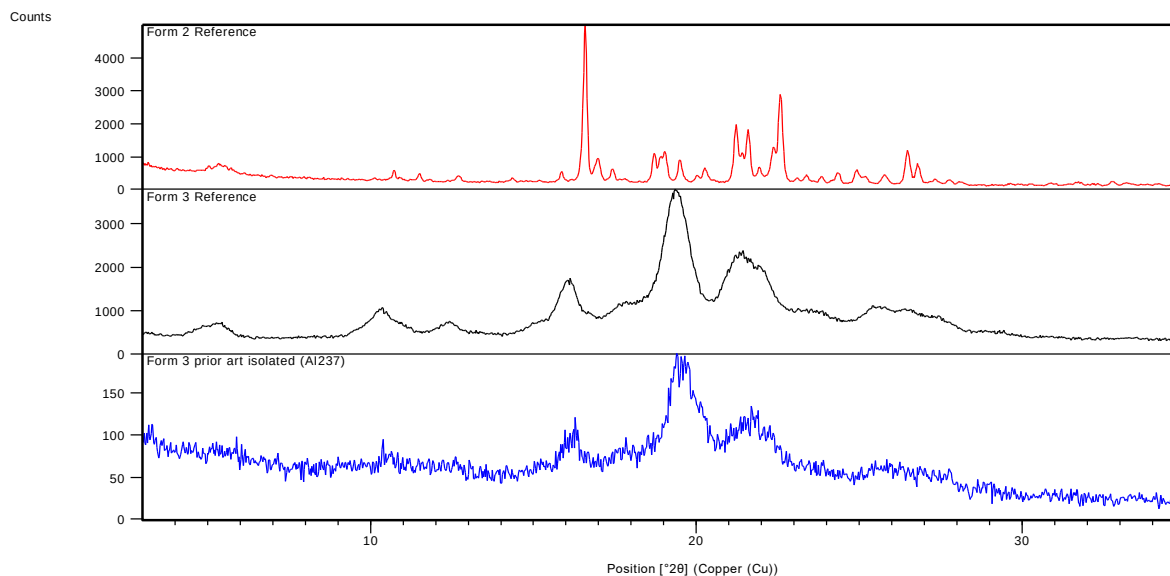
Procedimiento 2(b)

El compuesto (I) (25 mg de la Forma 2 sólida) se trató con alícuotas sucesivas de una mezcla de acetato de etilo y DCM (1:1 v/v) hasta su completa disolución (140 vol., 3,5 ml) para obtener una solución incolora. Tras la clarificación a través de un filtro de PTFE de 0,45 µm, la solución resultante se evaporó en un rotavapor y el residuo sólido se secó para obtener un sólido amarillo (20 mg, 80 % de recuperación), que se sometió a análisis por XRPD.

El patrón de XRPD del sólido recuperado de una solución que comprende una mezcla de acetato de etilo y DCM, como se describió anteriormente, se muestra a continuación (**Fig. 3**). Su conversión en estas condiciones, del polimorfo de Forma 2 (traza roja) al sólido de Forma

3 (traza azul), se demuestra inequívocamente. La traza negra corresponde al patrón de XRPD de una muestra de referencia de Forma 3. Este resultado confirma que el proceso 2(b), descrito en D1, devuelve el Compuesto (I) en la Forma 3 de la técnica anterior, referenciada en la presente solicitud, y no proporciona ninguno de los polimorfos de Forma 1 ni de Forma 2.

Figura 3



Resumen

Los experimentos realizados y descritos anteriormente confirman los hallazgos previos del solicitante: los procedimientos empleados para el aislamiento del Compuesto (I), descritos en D1, permiten su recuperación, únicamente, en un estado poco cristalino, denominado Forma 3 en la presente solicitud, y no generan ninguno de los estados polimórficos (Forma 1 y Forma 2) aquí reclamados. Los métodos empleados comparten una característica común: la recuperación del Compuesto (I) de la solución es rápida, no controlada y se produce de tal manera que se obtiene un material poco ordenado y casi amorfo.

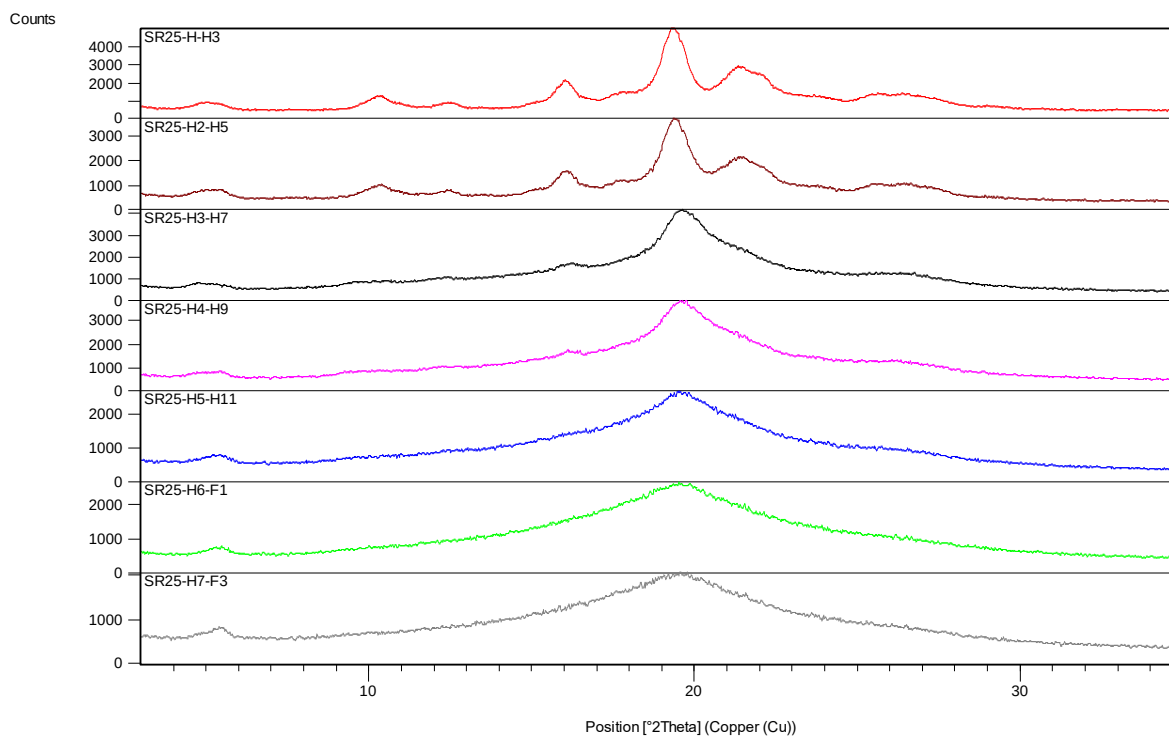
La evidencia experimental proporcionada anteriormente confirma que los polimorfos que comprenden el objeto de la presente solicitud (Formas 1 y 2) son novedosos con respecto a D1.

Molienda de bolas del polimorfo de forma 3 del compuesto (I)

Una muestra del Forma polimórfica 3 se sometió a molienda de bolas para determinar el efecto que la combinación de factores de estrés, como el calentamiento y el cizallamiento, podría tener sobre la naturaleza del sólido resultante. El material de partida, que mostró un patrón típico de XRPD de la Forma 3, se expuso a siete ciclos (de cuatro minutos) de molienda de bolas, y se analizó mediante XRPD entre cada tratamiento. Los resultados del estudio se ilustran a continuación (**Fig. 4**), donde el estado inicial se representa en la traza superior y el estado final en la traza inferior.

Se puede observar que, bajo estas condiciones, la muestra sufre una degradación sucesiva de su cristalinidad inicial (limitada) y que se encuentra en un estado esencialmente amorfo después de la quinta pasada. Además, el sustrato final formó un sólido vítreo y compactado dentro del molino de bolas, que requirió raspado con una espátula para su eliminación. El comportamiento del Forma polimórfica 3, en estas condiciones, difiere de la estabilidad mostrada por las Formas polimórficas 1 y 2, que conservan su integridad cristalina al ser micronizadas y se reducen a un polvo con la distribución de tamaño de partícula (respirable) requerida. Estos hallazgos indican que el estado polimórfico Forma 3 del Compuesto (I) es un candidato deficiente para la manipulación mediante técnicas de molienda por chorro para la formulación de un medicamento inhalado.

Figura 4



Resumen

El comportamiento del Forma polimórfica 3 mostrado arriba (Fig. 4), al ser sometido a molienda de bolas, demuestra que esta forma física deficientemente ordenada sufre una mayor pérdida de cristalinidad en condiciones similares a las utilizadas para la micronización, y generaría un sólido intratable al manipularse de esta manera. Los datos proporcionados respaldan plenamente la conclusión del solicitante de que el Forma polimórfica 3 previamente descrito no es un candidato adecuado para el desarrollo, debido a las deficiencias ya mencionadas, así como a la evidencia adicional, derivada del presente estudio, de que no resistiría los rigores de la micronización mediante técnicas estándar de molienda por chorro, necesarias para su formulación.