



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2477628 B1**

NORGE

(19) NO

(51) Int Cl.

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01)

A61K 31/675 (2006.01)

A61K 31/70 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2015.01.12
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.08.20
(86)	Europeisk søknadsnr	10817669.4
(86)	Europeisk innleveringsdag	2010.09.02
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2012.07.25
(30)	Prioritet	2009.09.15, US, 242428 P 2010.04.12, US, 323045 P
(84)	Utpekte stater	AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK SM TR
(73)	Innehaver	Merck Sharp & Dohme Corp., 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907, US-USA
(72)	Oppfinner	PETROVA, Rositza, 126 East Lincoln Avenue, RahwayNew Jersey 07065-0907, US-USA SIROTA, Eric, 126 East Lincoln Avenue, RahwayNew Jersey 07065-0907, US-USA WENSLOW, Robert, 126 East Lincoln Avenue, RahwayNew Jersey 07065-0907, US-USA
(74)	Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Fremstilling av krystallinske hemihydratformer av dihydropyrazolopyrimidinon
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A1-2008/133866

Beskrivelse

OPPFINNELSENS BAKGRUNN

[0001] Den foreliggende oppfinnelse gjelder krystallinske hemihydratformer av 2-allyl-1-[6-(1-hydroksy-1-metyletyl)pyridin-2-yl]-6- {[4-(4-metylpipezazin-1-yl)fenyl]-amino}-1,2-dihydro-3H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-on (Forbindelse A) eller et salt derav, som er anvendbar innen feltet behandling av forskjellige kreftsykdommer som en kinaseinhibitor, nærmere bestemt en Wee1 kinaseinhibitor.

[0002] Celler har en kontrollpunkt mekanisme som gjør at dersom DNA i cellene er skadet, vil cellene midlertidig stanse cellesyklus og reparere det skadde DNA (Cell Proliferation, bind 33, s. 261-274). I tilnærmet halvparten av alle kreftformer hos mennesket er et tumor-suppressorgen, p53, mutert eller redusert, slik at cellene har mistet G1-kontrollpunktfunksjonen til genet. Slike kreftceller har imidlertid fortsatt en gjenværende G2-kontrollpunktfunksjon, noe som anses å være en faktor som reduserer cellenes sensitivitet overfor DNA-aktive antikreftmidler og stråling.

[0003] En Wee1 kinase er en tyrosinkinase som deltar i G2-kontrollpunktet i en cellesyklus. Wee1 fosforilerer Cdc2(Cdk1) tyrosin 15, som deltar i utviklingen til M-stadiet fra G2-stadiet i en cellesyklus, slik at Cdc2 inaktiveres og midlertidig stopper cellesyklus i G2-stadiet (The EMBO Journal, bind 12, s. 75-85). I kreftceller som har mistet sin p53-funksjon anses følgelig G2-kontrollpunktfunksjonen ved Wee1 som viktig for reparasjon av det skadde DNA, slik at celledød kan unngås. Det har derfor blitt rapportert at en reduksjon av ekspresjonen av Wee1 ved RNA-interferens eller inhibering av Wee1 med forbindelser kan øke kreftcellers sensitivitet overfor adriamycin, røntgenstråler eller gammastråler (Cancer Biology & Therapy, bind 3, s. 305-313, Cancer Research, bind 61, s. 8211-8217). Ut fra hva som er angitt ovenfor antas det at en Wee1-inhibitor kan inhibere G2-kontrollpunktfunksjonen i celler med redusert p53, slik at cellenes sensitivitet overfor DNA-aktive antikreftmidler og stråling forhøyes.

[0004] Wee1 kinaseinhibitorer har blitt beskrevet i U.S. Patentsøknad nr. 2005/0250836, WO2003/091255, Cancer Research, bind 61, s. 8211-8217 eller Bioorg & Med. Chem. Lett., bind 15, s. 1931-1935. Forbindelsene som beskrives i disse referansene er imidlertid strukturelt forskjellige fra forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse.

[0005] Forbindelse A, dens krystallinske former og salter av den beskrives i Internasjonalt Patentskrift WO2007/126128 (offentliggjort 08. november 2007, tilhørende Merck & Co., Inc.). Forbindelse A har utmerket Wee1 kinaseinhiberende virkning og er anvendbar i behandling av kreft.

OPPSUMMERING AV OPPFINNELSEN

[0006] Den foreliggende oppfinnelse gjelder krystallinske hemihydratformer av Forbindelse A, en inhibitor av Wee1 kinase. Nærmere bestemt gjelder den foreliggende oppfinnelse hemihydratform I og hemihydratform II av Forbindelse A.

5

KORT BESKRIVELSE AV FIGURENE

[0007]

FIG. 1 er et karakteristisk røtgendiffraksjonsmønster for den krystallinske hemihydratform II av Forbindelse A.

10 FIG. 2 er et karbon-13 krysspolarisasjon magisk vinkel-spinnende (CPMAS) kjerne-magnetisk resonans (NMR)-spektrum av den krystallinske hemihydratform II av Forbindelse A.

FIG. 3 er en typisk DSV-kurve for den krystallinske hemihydratform II av Forbindelse A.

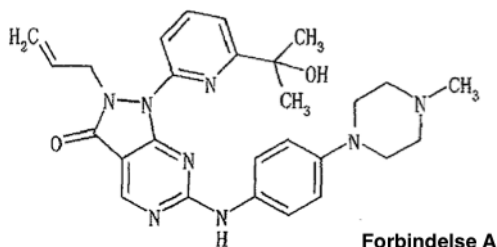
15 FIG. 4 er et karakteristisk røtgendiffraksjonsmønster for den krystallinske hemihydratform II av Forbindelse A.

FIG. 5 er et karbon-13 krysspolarisasjon magisk vinkel-spinnende (CPMAS) kjerne-magnetisk resonans (NMR)-spektrum av den krystallinske hemihydratform II av Forbindelse A.

20 FIG. 6 er en typisk DSC-kurve for den krystallinske hemihydratform II av Forbindelse A.

DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

[0008] Oppfinnelsen tilveiebringer nye krystallinske hemihydratformer av Forbindelse A, en inhibitor av Wee1 kinase. Forbindelse A, også kjent som MK-1775, er 2-allyl-1-[6-(1-hydrokso-1-metyletyl)pyridin-2-yl]-6- {[4-(4-metylpiperazin-1-yl)fenyl]amino}-1,2-dihydro-3H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-on med strukturformelen:



30 som kan fremstilles ved fremgangsmåter som er beskrevet i de internasjonale patent-skriftene WO2007/126128 og WO2007/126122, begge offentliggjort 08. november 2007 og tilhørende Merck & Co., Inc. Andre krystallinske former og salter av Forbindelse A, deriblant monohydratform G og anhydratform B, beskrives i

Internasjonalt Patentskrift WO2008/133866, som ble offentliggjort 06. november 2008 og tilhører Merck & Co, Inc.

[0009] De nye krystallinske hemihydratformene av Forbindelse A eller et salt derav kan leveres stabilt og konstant når det gjelder fremstillingsprosessen og er anvendbare i behandling av kreft. Krystallinsk hemihydratform I som beskrives heri er mer termodynamisk stabil enn andre kjente former ved temperaturer opp til 44 °C og en relativ fuktighet i området 14-93 % (heri forkortet "RH"). Krystallinsk hemihydratform II som beskrives heri er mer termodynamisk stabil enn andre kjente former ved temperaturer lik eller over 48 °C og en relativ fuktighet i området 19-93 %. Den relative stabiliteten av hemihydratene og monohydratform G ved en relativ fuktighet over 93 % har vært vanskelig å fastslå, siden løseligheten av de tre krystallinske formene er svært like (forskjell <1 mg/ml) og omdanningen går svært langsomt.

[0010] Videre kan hemihydratform II syntetiseres ved anvendelse av en krystalliseringsprosess som er mer effektiv og som fører til forbedret partikkelstørrelse og morfologikontroll, sammenlignet med andre former.

[0011] De nye krystallinske hemihydratformene av Forbindelse A eller et salt derav, så vel som Forbindelse A i seg selv, har en kinaseinhiberende virkning, nærmere bestemt en Wee1 kinaseinhiberende virkning, og er derfor anvendbare som farmasøytiske midler for behandling av forskjellige kreftsykdommer, for eksempel hjernekreft, kreft i hode og hals, spiserørskreft, skjoldbruskkjertelkreft, småcellet kreft, ikke-småcellet kreft, brystkreft, lungekreft, magekreft, galleblære/gallegangkreft, leverkreft, bukspyttkjertelkreft, colonkreft, endetarmskreft, ovariekreft, choriokarsinom, livmor- kreft, livmorhalskreft, nyrebekken/urinlederkreft, urinblærekreft, prostatakreft, penis- kreft, testikkelkreft, føtal kreft, Wilms' tumor, hudkreft, malignt melanom, nevro- blastom, osteosarkom, Ewings tumor, sarkom i mykt vev, akutt levkemi, kronisk lymfatisk levkemi, kronisk myelogen levkemi, Hodgkins lymfom.

[0012] Nærmere bestemt er de nye krystallinske hemihydratformene av Forbindelse A eller et salt derav, så vel som Forbindelse A i seg selv, anvendbare som farmasøytiske midler, for eksempel for behandling av brystkreft, lungekreft, bukspyttkjertelkreft, colonkreft, ovariekreft, akutt levkemi, kronisk lymfatisk levkemi, kronisk myelogen levkemi, Hodgkins lymfom.

[0013] Begrepet "Forbindelse A" viser som det anvendes heri til en forbindelse med den kjemiske strukturformelen som er beskrevet ovenfor.

[0014] Røntgenpulverdiffraksjonsundersøkelser anvendes hyppig for karakterisering av molekylstrukturer, krystallinitet og polymorfisme. Røntgenpulverdiffraksjons- mønsteret for hemihydratet ble oppsamlet i et Philips Analytical X'Pert PRO røntgendiffraksjonssystem med PW3040-konsoll. K-alfastråling fra et PW3373/00 keramisk Cu LEF røntgenrør ble anvendt som kilde.

[0015] Røntgenpulverdiffraksjonsmønsteret for hemihydratform II av forbindelse A vises i FIG. 1. Hemihydratform II av Forbindelse A, også kjent som "hemihydratform II" eller "den krystallinske hemihydratform II av Forbindelse A", gir karakteristiske diffraksjonstopper som tilsvarer d-avstander på 13,81, 11,16 og 3,34 ångstrøm. Hemihydratet særpreges videre ved d-avstandene på 6,92, 6,74 og 6,53 ångstrøm. Hemihydratet særpreges også videre ved d-avstandene på 18,17 og 4,30 ångstrøm.

[0016] Røntgenpulverdiffraksjonsmønsteret for hemihydratform I av forbindelse A vises i FIG. 6. Hemihydratform I av Forbindelse A, også kjent som "hemihydratform I" eller "den krystallinske hemihydratform I av Forbindelse A", gir karakteristiske diffraksjonstopper som tilsvarer d-avstander på 10,66, 5,30 og 4,18 ångstrøm. Hemihydratet særpreges videre ved d-avstandene på 9,11, 8,80 og 3,54 ångstrøm. Hemihydratet særpreges også videre ved d-avstandene på 18,22, 3,09 og 3,02 ångstrøm.

[0017] I tillegg til røntgenpulverdiffraksjonsmønstrene som er beskrevet ovenfor ble hemihydratene karakterisert videre ved karbon-13 kjernemagnetisk resonans (NMR)-spektre i fast fase. Fast fase-karbon-13-NMR-spektrene ble oppsamlet i et Bruker DSX 400WB NMR-system ved anvendelse av en Bruker 4 mm H/X CPMAS-probe. Karbon-13-NMR-spektrene benyttet proton/karbon-13 krysspolarisasjons magisk vinkel-spinn med variabel amplitude-krysspolarisering og TPPM-avkobling ved 80 kHz. Prøvene ble spunnet ved 10,0 kHz, og i alt 1024 scan ble oppsamlet med en resykleringsforsinkelse på 5 sekunder. En linjeutvidelse på 10 Hz ble tilført spektrene før FT ble utført. Kjemiske skift er angitt i TMS-skalaen ved anvendelse av karbonyl-karbonet i glysin (176,70 p.p.m.) som sekundær referanse.

[0018] Fast fase-karbon-13-CPMAS-NMR-spekteret for den krystallinske hemihydratform II av forbindelse A vises i FIG. 2. Det særpreges av et fast fase-karbon-13-CPMAS-kjernemagnetisk resonansspekter som viser signaler ved 28,6, 55,8 og 132,3 p.p.m. Spekteret særpreges videre ved signaler ved 123,2, 118,2 og 72,3 p.p.m.

[0019] Fast fase-karbon-13-CPMAS-NMR-spekteret for den krystallinske hemihydratform I av forbindelse A vises i FIG. 5. Krystallinsk hemihydratform I særpreges av et fast fase-karbon-13-CPMAS-kjernemagnetisk resonansspekter som viser signaler ved 116,6, 52,4, 55,0 og 31,7 p.p.m. Spekteret særpreges videre ved signaler ved 145,0, 154,8, 160,1 og 169,4 p.p.m.

[0020] DSC-data erholdes ved anvendelse av TA Instruments DSC 2910 eller ekvivalent instrumentering. Mellom 1 og 7 mg prøve innveies i en åpen skål. Denne skålen plasseres så i prøveposisjonen i kalorimetercellen. En tom åpen skål plasseres i referanseposisjonen. Kalorimetercellen lukkes, og en nitrogenstrøm fikk passere gjennom cellen. Oppvarmingsprogrammet er justert til å varme opp prøven med en oppvarmingshastighet på 10 °C/min til en temperatur på tilnærmet 260 °C. Oppvarmingsprogrammet startes. Når analysen er fullført analyseres dataene ved

anvendelse av DSC-analyseprogrammet som inngår i programvaren til systemet. De observerte endotermene og eksotermene integreres mellom temperaturpunkter på grunnlinjen som ligger over og under temperaturområdet som disse endotermene og eksotermene observeres i. De angitte data er starttemperatur, toppetemperatur og entalpi.

5 **[0021]** Differensiell kalorimetri-scannet for den krystallinske hemihydratform II av Forbindelse A vises i FIG. 3. DSC-kurven særpreges ved to endotemer og én eksoterm. Den første endoterme, med en ekstrapolert starttemperatur på 134,63 °C, en toppetemperatur på 139,47 °C og en entalpi på 97,54 J/g er forbundet med tap av vann fra krystallgitteret. Tap av vann fører til dannelse av en amorf fase som rekrystalliserer
10 som anhydratform B av forbindelse A. Rekrystallasjonen observeres i DSC-kurven som en eksoterm med en ekstrapolert starttemperatur på 151,32 °C, en toppetemperatur på 163,52 °C og en entalpi på 30,22 J/g. Den andre endoterme, med en ekstrapolert starttemperatur på 179,74 °C, en toppetemperatur på 182,55 °C og en entalpi på 31,8 J/g skyldes smeltingen av anhydratform B av Forbindelse A.

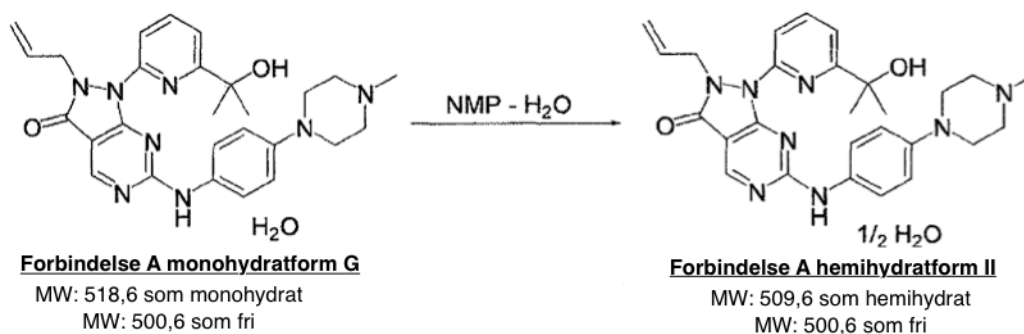
15 **[0022]** Differensiell kalorimetri-scannet for den krystallinske hemihydratform I av Forbindelse A vises i FIG. 8. DSC-kurven særpreges ved to endotemer og én eksoterm. Den første endoterme, med en ekstrapolert starttemperatur på 106,1 °C, en toppetemperatur på 117,9 °C og en entalpi på 97,54 J/g er forbundet med tap av vann fra krystallgitteret. Tap av vann fører til dannelse av en amorf fase som rekrystalliserer
20 som anhydratform B av forbindelse A. Rekrystallasjonen observeres i DSC-kurven som en eksoterm med en ekstrapolert starttemperatur på 125,1 °C. Den andre endoterme, med en ekstrapolert starttemperatur på 181,3 °C, en toppetemperatur på 182,9 °C og en entalpi på 82,33 J/g skyldes smeltingen av anhydratform B av Forbindelse A.

25 **[0023]** Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse kan fremstilles ifølge de påfølgende spesifikke eksemplene. Fagfolk vil lett forstå at kjente variasjoner av betingelsene og prosessene i de påfølgende preparative fremgangsmåtene kan anvendes for fremstilling av disse forbindelsene. Alle temperaturer er grader Celsius, med mindre annet er angitt.

30 EKSEMPEL 1

FREMSTILLING AV HEMIHYDRATFORM II AV FORBINDELSE A

[0024]



Materiale	M.W.	Mengde	mol	ekv.
Forbindelse A monohydratform G	518,6	32 g	0,0617	1,00
NMP (d= 1,028)	99,1	106,7 ml		
H ₂ O (d=1,000)	18,01	319,7 ml	-	-
1:3 (vol/vol) NMP:DIW		64 ml		
2:5 (vol/vol) EtOH:DIW		64 ml		
Forbindelse A hemihydratform II (kim)	509,6	0,64 g	0,0013	2,04

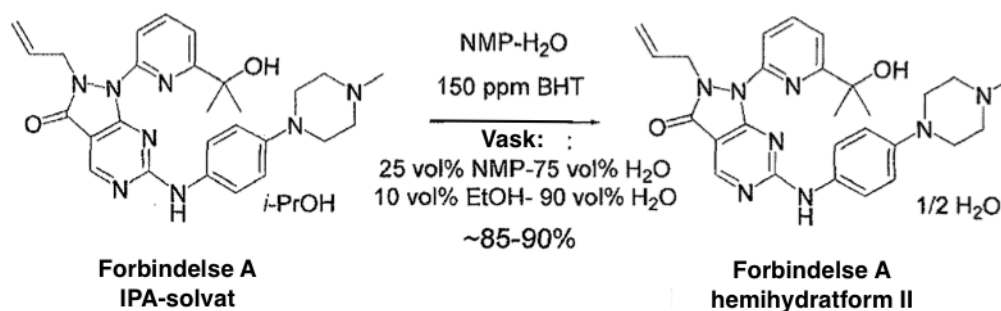
[0025] En 500 ml kolbe med kappe og omrøring ovenfra tilsettes 32 g Forbindelse A monohydratform G og 106,7 ml N-metyl-2-pyrrolidon (NMP). Blandingen omrøres og oppvarmes til 50 °C. Porsjonen tilsettes så 0,64 g Forbindelse A hemihydratform II som kim. Porsjonen inkuberes i 15 minutter. Suspensjonen tilsettes 91 ml H₂O over tet tidsrom på 7 timer ved hjelp av en sprøytepumpe, fulgt av 193 ml over et tidsrom på 5 timer. Porsjonen avkjøles så fra 50 °C til 20 °C over et tidsrom på tre timer. Etter avkjølingen blir porsjonen malt i en IKA-mølle (~30 vendinger).

[0027] Porsjonen filtreres så, vaskes med 64 ml 1:3 (vol/vol) NMP:DIW og så 64 ml 2:5 (vol/vol) EtOH:DIW. Porsjonen tørkes i vakuumovn ved 35 °C. Forbindelse A hemihydratform II (~30,5 g) ble erholdt som et gult fast stoff i et utbytte på tilnærmet 95 %.

EKSEMPEL 2

FREMSTILLING AV HEMIHYDRATFORM II AV FORBINDELSE A

[0027]



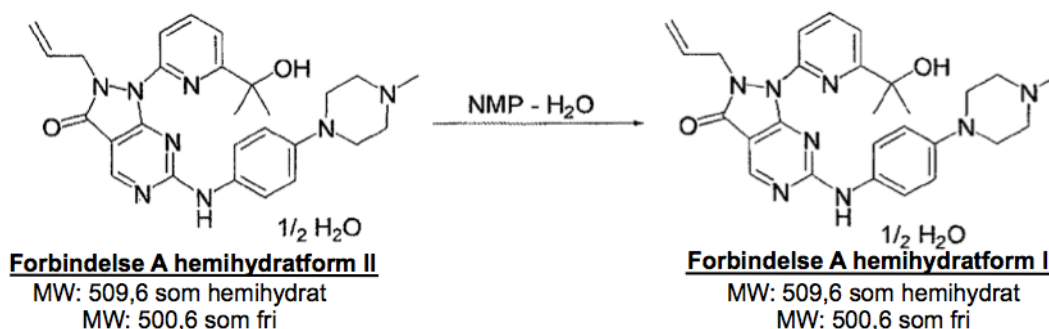
Navn på råmateriale	MW	Porsjons- størrelse (kg)	Mol	Ekv./vol
Forbindelse A IPA-solvat (~17,5 vekt% IPA, fri base brukt som utgangspunkt)	500,95	37,8		1,00 ekv.
Butylert hydroksytoluen (BHT)	220,4	0,0143	0,064	150 PPM i NMP
N-metyl-2-pyrrolidon (NMP)	99,13	95,31		3,0 U kg fri base
Avionisert vann (DIW)	18	215,3		7 l/kg fri base
3:1 DIW:NMP		-70 l		2,25 l/kg fri base
9:1 DIW ETOH		~150 l		4,5 l/kg fri base
9:1 DIW ETOH		~150 l		4,5 U kg fri base
Forbindelse A hemihydrat (Form II) kim (~1,8 % vann)	500,95	~0,62		2% kim tilsatt

[0028] N-metyl-2-pyrrolidon (NMP) med 150 PPM BHT (2,0 l/kg) og forbindelse A IPA-solvat (1,0 ekv.) overføres til reaksjonsbeholderen. Etter at alt fast stoff er oppløst tilsettes NMP med 150 PPM BHT for vask av beholder/utstyr. Beholderen varmes til 60 °C, og DIW tilsettes langsomt til løsningen inntil DIW-innholdet er 32 % (vol/vol) DIW (~1,3 l/kg, 32 % (vol/vol) relativt til NMP). Kimkrystall (~2 % (vekt/vekt) tilsettes. Innløpet for kimstoffet vaskes med 50 % (vol/vol) NMP i DIW. Grobunnen for krystaller inkuberes i 1 time. Etter etablering av grobunnen tilsettes DIW langsomt, og vanninnholdet bringes til 50 % (vol/vol) over et tidsrom på minst 2 timer (~1,7 l/kg).

Gjenværende DIW tilsettes langsomt til porsjonen over et tidsrom på 2 timer. Den endelige vannkonsentrasjonen skal være 70 % (vol/vol) (~3,98 l/kg, total mengde tilsatt vann ~7 l/kg). Avsluttende maling i en IKA-mølle ved $T > 50\text{ }^{\circ}\text{C}$ for ~30 vendinger anvendes for reduksjon av partikkelstørrelsen. Dersom det dannes et signifikant antall fine partikler, utføres en oppvarmings-avkjølingssyklus. Oppvarmings-avkjølingssyklusen består i å varme porsjonen til $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ over et tidsrom på 4 timer, holde den ved $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ i 4 timer og avkjøle til $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ over et tidsrom på 4 timer. Porsjonen filtreres ved en temperatur lik eller høyere enn $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($T \geq 50\text{ }^{\circ}\text{C}$). Fortrengningsvask utføres p porsjonen med varmt ($T \geq 50\text{ }^{\circ}\text{C}$) 75 % DIW:25 % NMP (vol/vol) (2,0 l/kg fri base), og suspensjonen filtreres. Vaskeprosedyren gjentas med den samme mengden av varmt 90 % DIW:10:EtOH (vol/vol). For å unngå dehydrering av filterkaken tørkes porsjonen fuktig ved $65\text{ }^{\circ}\text{C}$.

EKSEMPEL 3

FREMSTILLING AV HEMIHYDRATFORM I AV FORBINDELSE A



[0029]

Materialer	M.W.	Mengde	mol	ekv.
Forbindelse A hemihydratform II	518,6	60 g	0,118	1,00
BHT	220,4	33 mg		
NMP (d= 1,028)	99,1	180 ml		
H ₂ O (d=1,000)	18,01	480 ml	-	-
2:5 (vol/vol) ETOH:DIW		350 ml		
Forbindelse A hemihydratform I (kim)	509,6	1,2 g	0,0013	0,02

[0030] En 2 l RB-kolbe med omrøring ovenfra tilsettes 60 g Forbindelse A hemihydratform II og 180 ml N-metyl-2-pyrrolidon (NMP). Blandingen omrøres og oppvarmes til $45\text{ }^{\circ}\text{C}$ for oppløsning. Porsjonen avkjøles til $40\text{ }^{\circ}\text{C}$. Løsningen tilsettes

60 ml H₂O over et tidsrom på 30 min. Porsjonen tilsettes så 1,2 g Forbindelse A hemihydratform I som kimkrystall. Suspensjonen tilsettes så 114 ml vann over et tidsrom på 2,5 timer, fulgt av 306 ml over et tidsrom på 2,5 timer. Porsjonen avkjøles så fra 40 °C til 20 °C. Etter avkjølingen våtmales porsjonen med rotor med høye skjærkrefter/stator for reduksjon av partikkelstørrelsen.

[0031] Porsjonen filtreres så og vaskes med ~350 ml 2:5 (vol/vol) EtOH:DIW. Porsjonen tørkes under vakuum og en strøm av N₂ ved romtemperatur (~20 °C). Forbindelse A hemihydratform I ble erholdt som et lysegult fast stoff i et utbytte på tilnærmet 90 %

[0032] I tillegg til en blanding av hemihydrater kan hvilken som helst annen krystallinsk form av Forbindelse A fri base anvendes som utgangsmateriale for fremstilling av hemihydratform I.

P a t e n t k r a v

1. Krystallinsk 2-allyl-1-[6-(1-hydroksy-1-metyletyl)pyridin-2-yl]-6- {[4-(4-metylpiperazin-1-yl)fenyl]amino}-1,2-dihydro-3H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-on-hemihydrat.

2. Krystallinsk 2-allyl-1-[6-(1-hydroksy-1-metyletyl)pyridin-2-yl]-6- {[4-(4-metylpiperazin-1-yl)fenyl]amino}-1,2-dihydro-3H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-on-hemihydrat ifølge krav 1, **karakterisert ved at** det gir et røntgenpulver-diffraksjonsmønster oppsamlet ved anvendelse av kopper-K α -stråling som tilsvarer d-avstander på 13,81, 11,16 og 3,34 ångstrøm.

3. Krystallinsk hemihydrat ifølge krav 2, videre **karakterisert ved d**-avstander på 6,92, 6,74 og 6,53 ångstrøm.

4. Krystallinsk hemihydrat ifølge krav 3, videre **karakterisert ved d**-avstander på 18,17 og 4,30 ångstrøm.

5. Krystallinsk hemihydrat ifølge krav 2, **karakterisert ved at** det gir et karbon-13 CPMAS-kjernemagnetisk resonansspektrum i fast fase med signaler ved 28,6, 55,8 og 132,3 p.p.m.

6. Krystallinsk hemihydrat ifølge krav 5, videre **karakterisert ved** signaler ved 123,2, 118,2 og 72,3 p.p.m.

7. Krystallinsk 2-allyl-1-[6-(1-hydroksy-1-metyletyl)pyridin-2-yl]-6- {[4-(4-metylpiperazin-1-yl)fenyl]amino}-1,2-dihydro-3H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-on-hemihydrat ifølge krav 1, **karakterisert ved at** det gir et røntgenpulver-diffraksjonsmønster oppsamlet ved anvendelse av kopper-K α -stråling som tilsvarer d-avstander på 10,66, 5,30 og 4,18 ångstrøm.

8. Krystallinsk hemihydrat ifølge krav 2, videre **karakterisert ved d**-avstander på 9,11, 8,80 og 3,54 ångstrøm.

9. Krystallinsk hemihydrat ifølge krav 3, videre **karakterisert ved d**-avstander på 18,22, 3,09 og 3,02 ångstrøm.

10. Krystallinsk hemihydrat ifølge krav 7, **karakterisert ved at** det gir et karbon-13 CPMAS-kjernemagnetisk resonansspektrum i fast fase med signaler ved 116,6, 52,4, 55,0 og 31,7 p.p.m.

5 11. Krystallinsk hemihydrat ifølge krav 10, videre **karakterisert ved** signaler ved 145,0, 154,8, 160,1 og 169,4 p.p.m.

12. Farmasøytisk sammensetning omfattende det krystallinske hemihydrat ifølge ethvert av de foregående krav og et farmasøytisk akseptabelt bærestoff.

10

13. Krystallinsk hemihydrat ifølge ethvert av kravene 1 til 11 for anvendelse i behandling av kreft.

15

14. Krystallinsk hemihydrat for anvendelse ifølge krav 13, hvor kreften er utvalgt fra gruppen som består av hjernekreft, kreft i hode og hals, spiserørskreft, skjoldbrusk-kjertelkreft, småcellet kreft, ikke-småcellet kreft, brystkreft, lungekreft, magekreft, galleblære/gallegangkreft, leverkreft, bukspyttkjertelkreft, colonkreft, endetarmskreft, ovariakreft, choriokarsinom, livmorkreft, livmorhalskreft, nyrebekken/urinlederkreft, urinblærekreft, prostatakreft, peniskreft, testikkelkreft, føtal kreft, Wilms' tumor, hudkreft, malignt melanom, nevroblastom, osteosarkom, Ewings tumor, sarkom i mykt vev, akutt levkemi, kronisk lymfatisk levkemi, kronisk myelogen levkemi og Hodgkins lymfom.

20

15. Krystallinsk hemihydrat ifølge ethvert av kravene 1 til 11 for anvendelse i behandling.

25

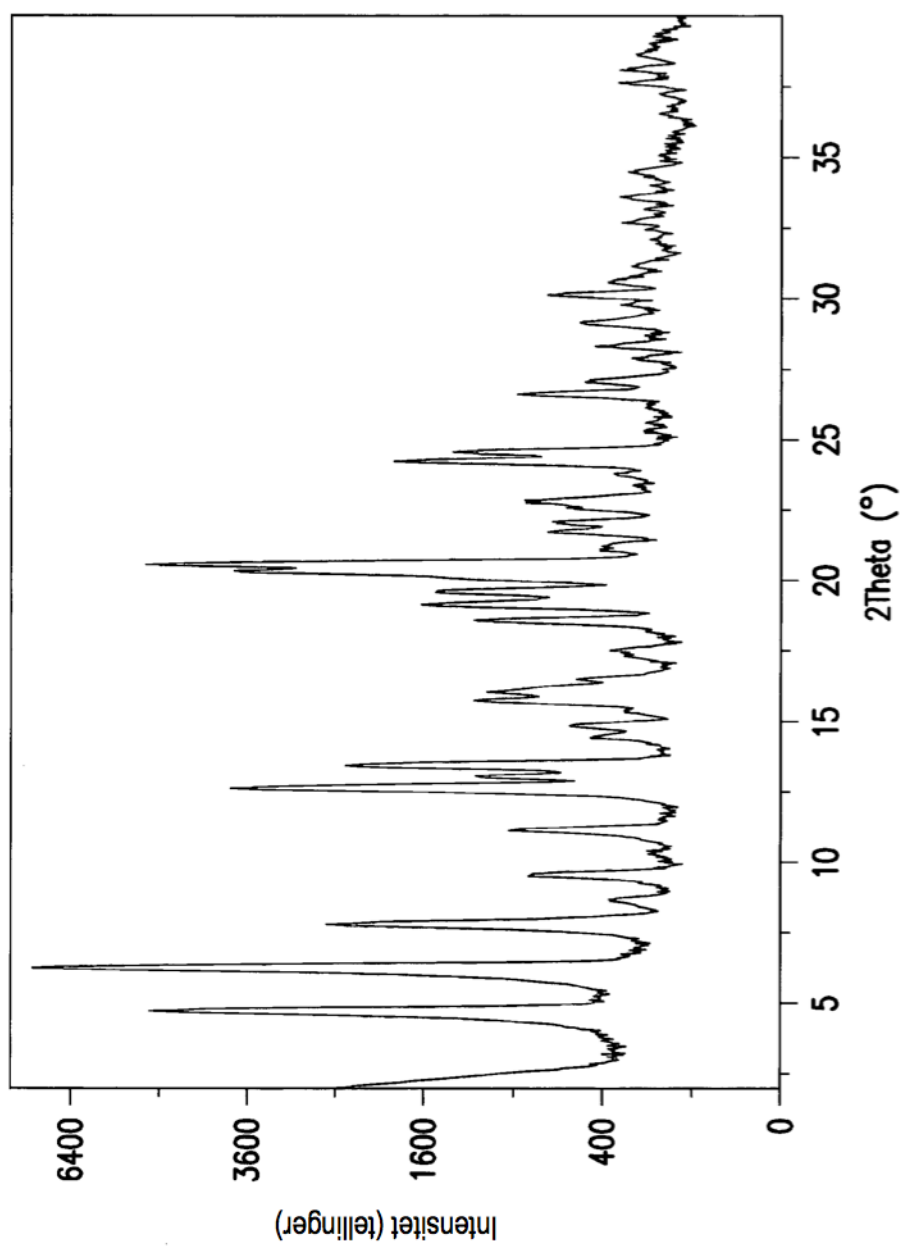


FIG.1

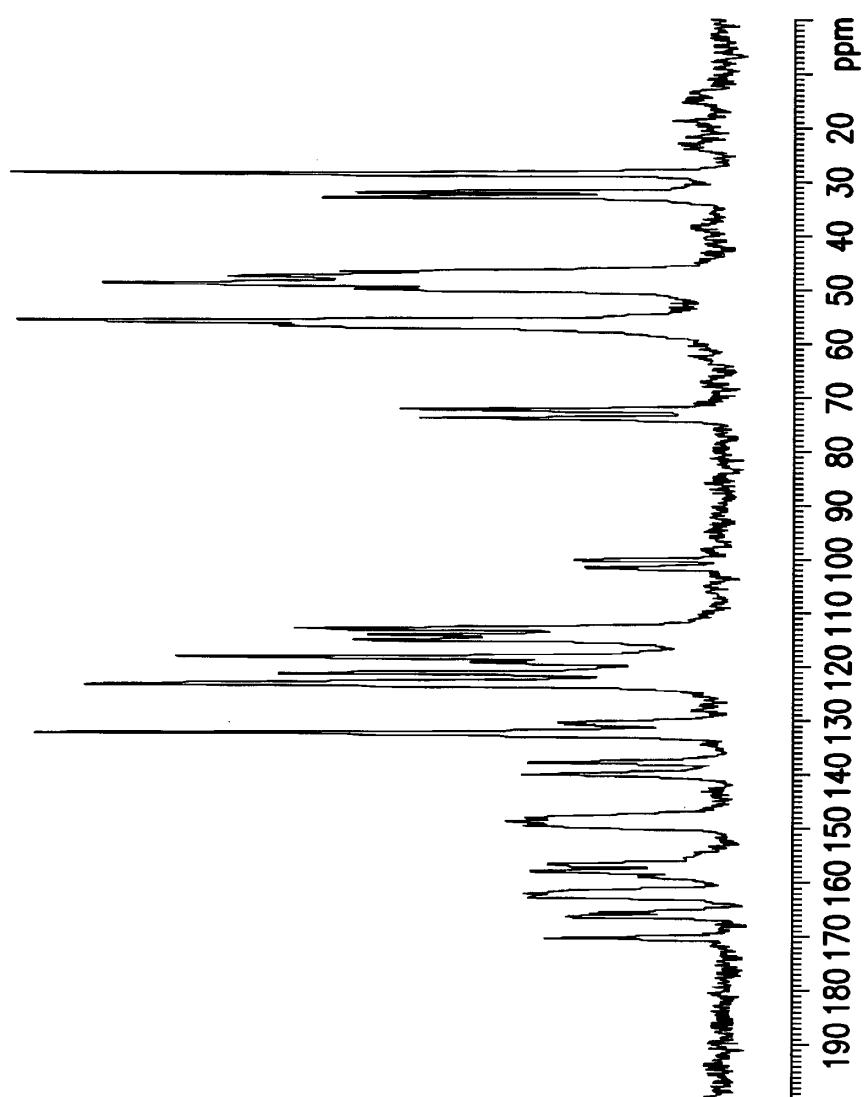


FIG. 2

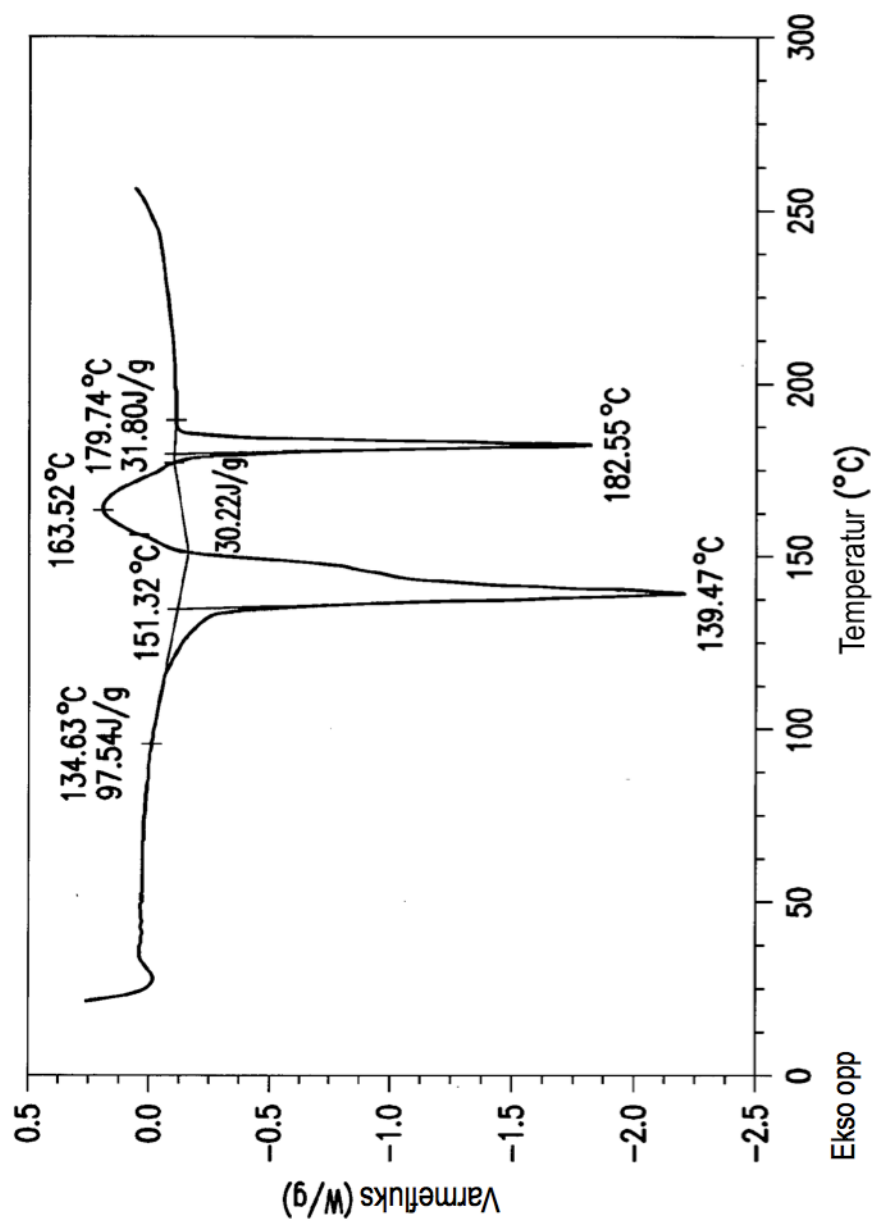


FIG.3

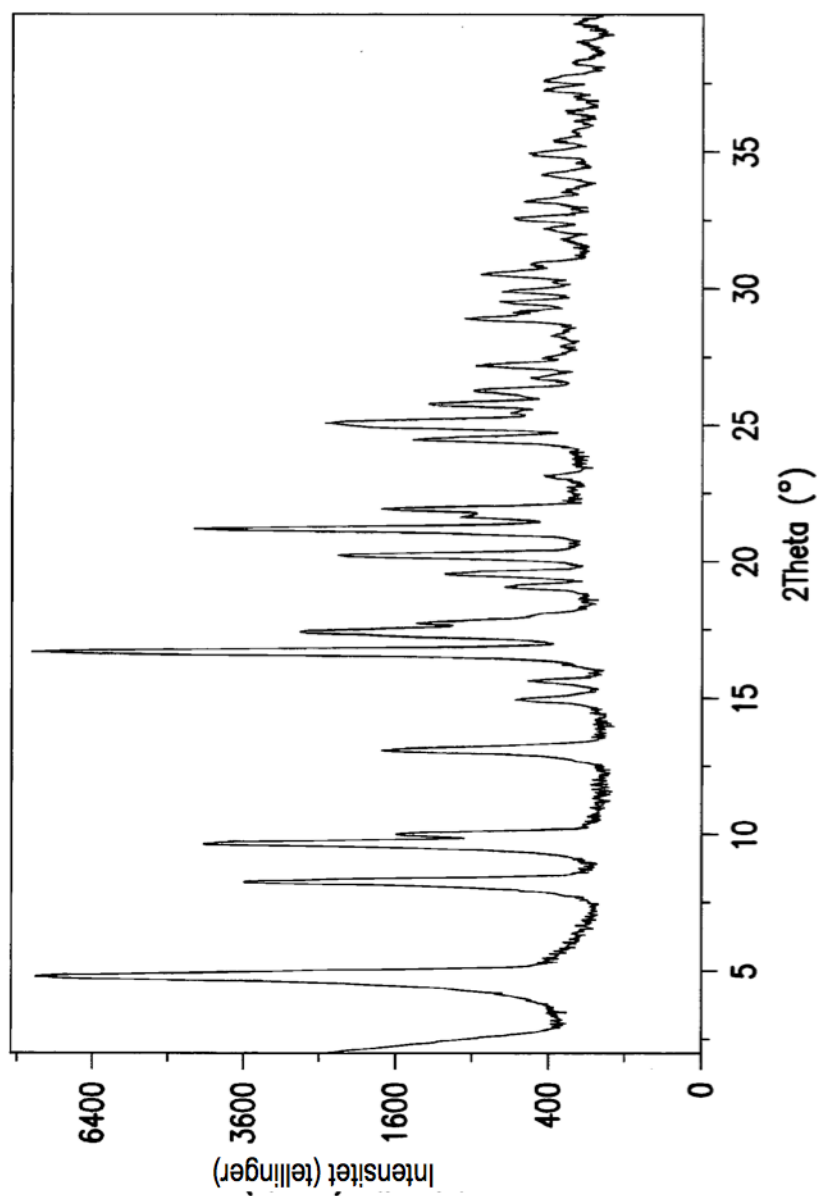


FIG.4

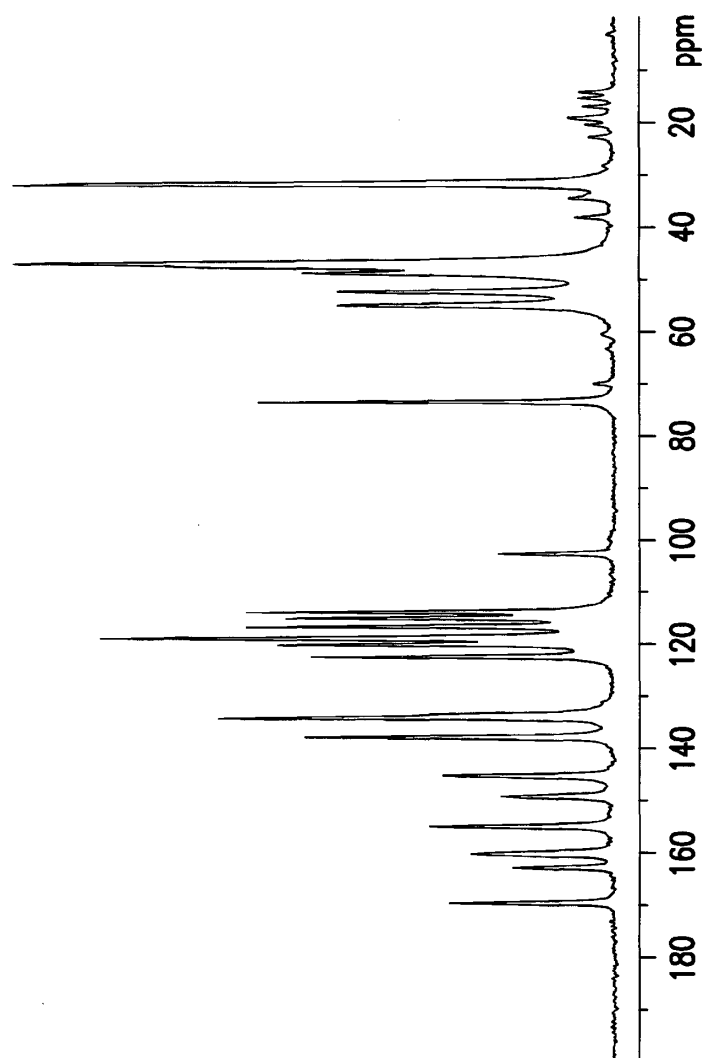


FIG. 5

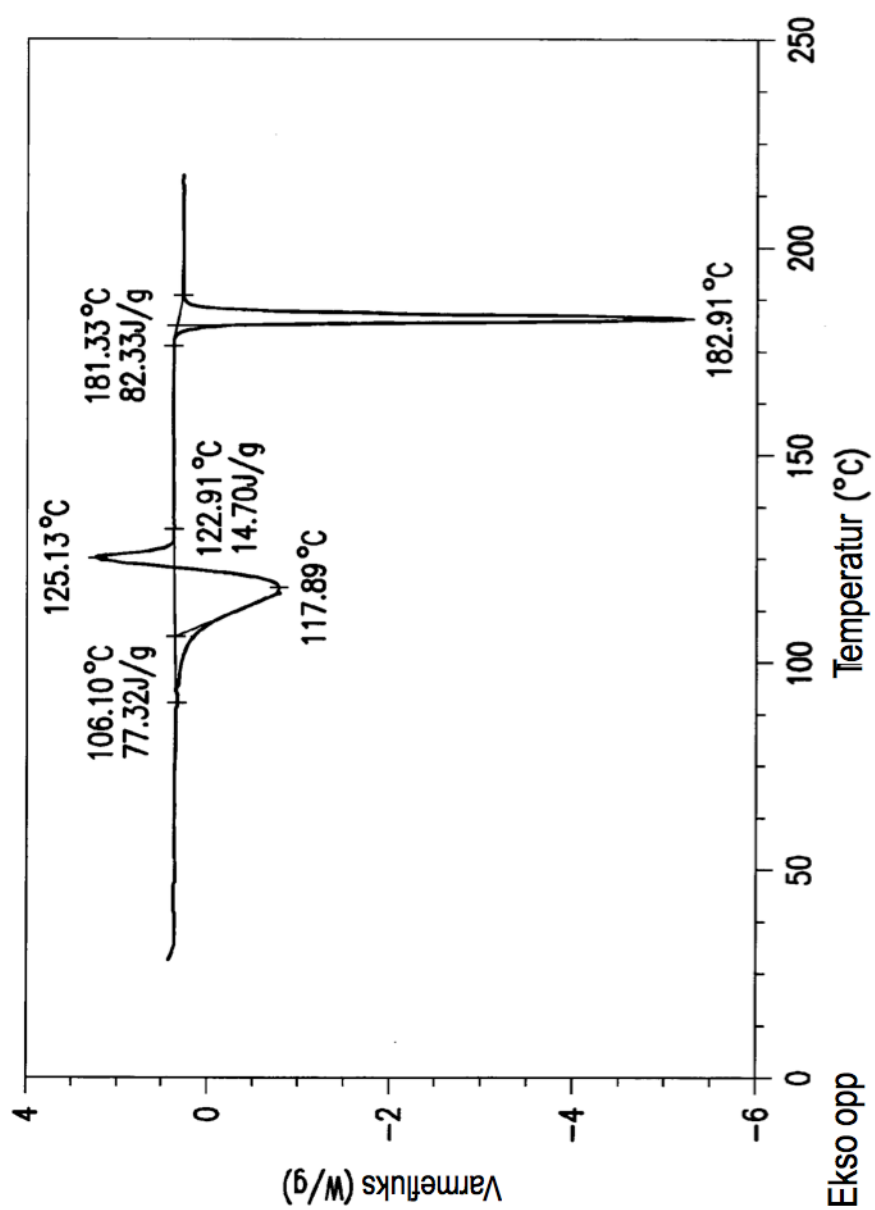


FIG. 6