



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3077397 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C07D 487/04 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01) C07B 59/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.02.03
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.09.18
(86)	European Application Nr.	14815187.1
(86)	European Filing Date	2014.12.05
(87)	The European Application's Publication Date	2016.10.12
(30)	Priority	2013.12.06, US, 201361912636 P 2014.06.05, US, 201462008220 P 2014.10.02, US, 201462058819 P
(84)	Designated Contracting States:	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 ; RS ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
(73)	Proprietor	Vertex Pharmaceuticals Inc., 50 Northern Avenue 15th Floor, Boston, MA 02210, USA
(72)	Inventor	CHARRIER, Jean-Damien, 86-88 Jubilee Avenue Milton Park, Abingdon Oxfordshire OX14 4RW, Storbritannia DAVIS, Christopher, John, 86-88 Jubilee Avenue Milton Park, Abingdon Oxfordshire OX14 4RW, Storbritannia FRAYSSE, Damien, 86-88 Jubilee Avenue Milton Park, Abingdon Oxfordshire OX14 4RW, Storbritannia ETXEBARRIA I JARDI, Gorka, 86-88 Jubilee Avenue Milton Park, Abingdon Oxfordshire OX14 4RW, Storbritannia PEGG, Simon, 86-88 Jubilee Avenue Milton Park, Abingdon Oxfordshire OX14 4RW, Storbritannia PIERARD, Francoise, 86-88 Jubilee Avenue Milton Park, Abingdon Oxfordshire OX14 4RW, Storbritannia PINDER, Joanne, 86-88 Jubilee Avenue Milton Park, Abingdon Oxfordshire OX14 4RW, Storbritannia STUDLEY, John, 86-88 Jubilee Avenue Milton Park, Abingdon Oxfordshire OX14 4RW, Storbritannia ZWICKER, Carl, 1662 Commonwealth Avenue Apt. 45, Brighton, MA 02135, USA SANGHVI, Tapan, 157 Summer Stgreet 2, Watertown, MA 02472, USA WALDO, Michael, 4 Patricia Drive, Grafton, MA 01519, USA MEDEK, Ales, 14 Lockland Road, Winchester, MA 01890, USA SHAW, David, Matthew, 86-88 Jubilee Avenue Milton Park, Abingdon Oxfordshire OX14 4RW, Storbritannia PANESAR, Maninder, 86-88 Jubilee Avenue Milton Park, Abingdon Oxfordshire OX14 4RW, Storbritannia

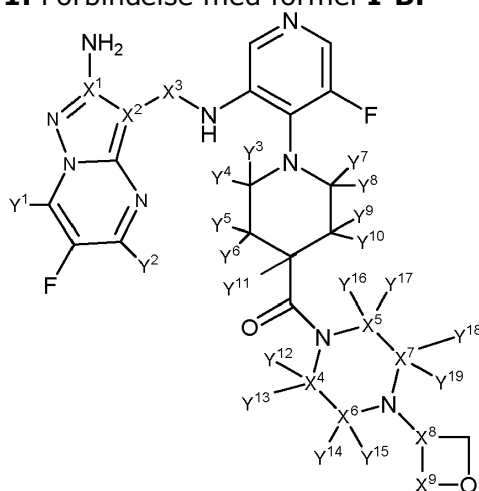
(72) Inventor ZHANG, Yuegang, 15 Fairfield Road, Wayland, MA 01778, USA
ALEM, Naziha, 86-88 Jubilee Avenue Milton Park, Abingdon Oxfordshire
OX14 4RW, Storbritannia

(74) Agent or Attorney ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54) Title **2-AMINO-6-FLUORO-N-[5-FLUORO-PYRIDIN-3-YL]PYRAZOLO[1,5-A]PYRIMIDIN-3-CARBOXAMIDE COMPOUND USEFUL AS ATR KINASE INHIBITOR, ITS PREPARATION, DIFFERENT SOLID FORMS AND RADIOLABELLED DERIVATIVES THEREOF**

(56) References
Cited: WO-A1-2014/089379
WO-A1-2012/178124
WO-A2-2011/003065

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

Patentkrav**1. Forbindelse med formel I-B:****I-B**

5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori:

$Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, Y^5, Y^6, Y^7, Y^8, Y^9, Y^{10}, Y^{11}, Y^{12}, Y^{13}, Y^{14}, Y^{15}, Y^{16}, Y^{17}, Y^{18}$ og Y^{19} uavhengig er hydrogen eller deuterium; forutsatt at minst én av $Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, Y^5, Y^6, Y^7, Y^8, Y^9, Y^{10}, Y^{11}, Y^{12}, Y^{13}, Y^{14}, Y^{15}, Y^{16}, Y^{17}, Y^{18}$ og Y^{19} er deuterium; hver $X^1, X^2, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8$ og X^9 uavhengig er ^{12}C eller ^{13}C ;

10 X^3 uavhengig er $^{-12}\text{C}(\text{O})-$ eller $^{-13}\text{C}(\text{O})-$; og

hvor

a) $Y^{12}, Y^{13}, Y^{14}, Y^{15}, Y^{16}, Y^{17}, Y^{18}$ og Y^{19} er deuterium, og $Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, Y^5, Y^6, Y^7, Y^8, Y^9, Y^{10}$ og Y^{11} uavhengig er hydrogen eller deuterium;

b) $Y^{12}, Y^{13}, Y^{14}, Y^{15}, Y^{16}, Y^{17}, Y^{18}$ og Y^{19} er deuterium, og $Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, Y^5, Y^6, Y^7, Y^8, Y^9, Y^{10}$ og Y^{11} er hydrogen; eventuelt hvori:

15 i) $X^1, X^2, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8$, og X^9 er ^{12}C ; og

X^3 er $^{-12}\text{C}(\text{O})-$; eller hvori:

ii) $X^1, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8$ og X^9 er ^{12}C ;

X^3 er $^{-13}\text{C}(\text{O})-$; og

20 X^2 er ^{13}C ;

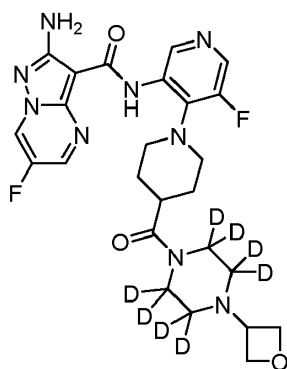
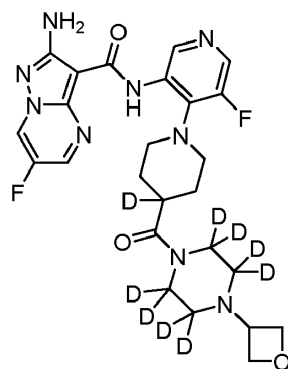
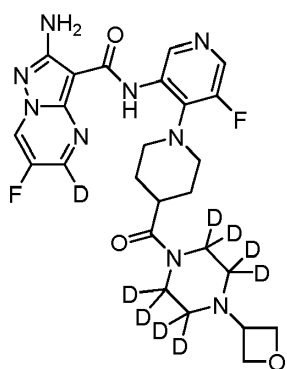
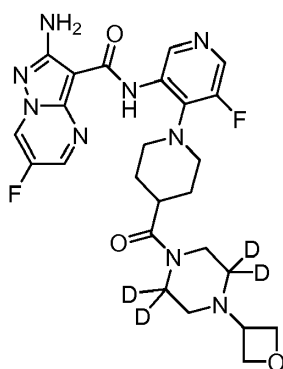
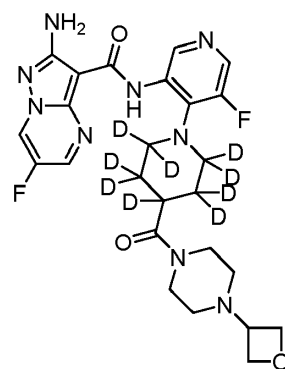
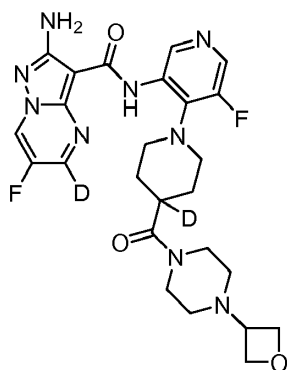
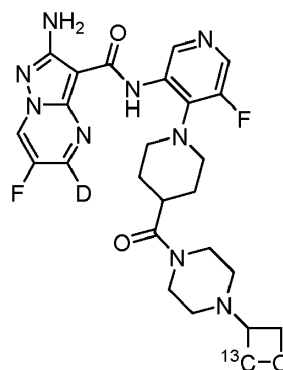
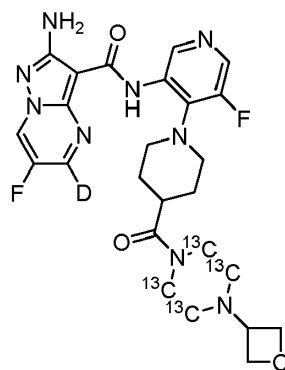
c) $Y^{11}, Y^{12}, Y^{13}, Y^{14}, Y^{15}, Y^{16}, Y^{17}, Y^{18}$ og Y^{19} er deuterium, og $Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, Y^5, Y^6, Y^7, Y^8, Y^9$ og Y^{10} uavhengig er hydrogen eller deuterium; eventuelt hvori $Y^{11}, Y^{12}, Y^{13}, Y^{14}, Y^{15}, Y^{16}, Y^{17}, Y^{18}$ og Y^{19} er deuterium, og $Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, Y^5, Y^6, Y^7, Y^8, Y^9$ og Y^{10} er hydrogen.

25 d) hvori $Y^2, Y^{12}, Y^{13}, Y^{14}, Y^{15}, Y^{16}, Y^{17}, Y^{18}$ og Y^{19} er deuterium, og $Y^1, Y^3, Y^4, Y^5, Y^6, Y^7, Y^8, Y^9, Y^{10}$ og Y^{11} uavhengig er hydrogen eller deuterium; eventuelt hvori $Y^2, Y^{12}, Y^{13}, Y^{14}, Y^{15}, Y^{16}, Y^{17}, Y^{18}$ og Y^{19} er deuterium, og $Y^1, Y^3, Y^4, Y^5, Y^6, Y^7, Y^8, Y^9, Y^{10}$ og Y^{11} er hydrogen;

- e) Y^{12} , Y^{13} , Y^{18} og Y^{19} er deuterium, og Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y^5 , Y^6 , Y^7 , Y^8 , Y^9 , Y^{10} , Y^{11} , Y^{14} , Y^{15} , Y^{16} og Y^{17} er hydrogen eller deuterium; eventuelt hvori Y^{12} , Y^{13} , Y^{18} og Y^{19} er deuterium, og Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y^5 , Y^6 , Y^7 , Y^8 , Y^9 , Y^{10} , Y^{11} , Y^{14} , Y^{15} , Y^{16} og Y^{17} er hydrogen.
- 5 f) hvori Y^3 , Y^4 , Y^5 , Y^6 , Y^7 , Y^8 , Y^9 , Y^{10} og Y^{11} er deuterium, og Y^1 , Y^2 , Y^{12} , Y^{13} , Y^{14} , Y^{15} , Y^{16} , Y^{17} , Y^{18} og Y^{19} uafhængig er deuterium eller hydrogen; eventuelt hvori Y^3 , Y^4 , Y^5 , Y^6 , Y^7 , Y^8 , Y^9 , Y^{10} og Y^{11} er deuterium, og Y^1 , Y^2 , Y^{12} , Y^{13} , Y^{14} , Y^{15} , Y^{16} , Y^{17} , Y^{18} og Y^{19} er hydrogen;
- 10 g) Y^2 og Y^{11} er deuterium, og Y^1 , Y^3 , Y^4 , Y^5 , Y^6 , Y^7 , Y^8 , Y^9 , Y^{10} , Y^{12} , Y^{13} , Y^{14} , Y^{15} , Y^{16} , Y^{17} , Y^{18} og Y^{19} er deuterium eller hydrogen; eventuelt hvori Y^2 og Y^{11} er deuterium, og Y^1 , Y^3 , Y^4 , Y^5 , Y^6 , Y^7 , Y^8 , Y^9 , Y^{10} , Y^{12} , Y^{13} , Y^{14} , Y^{15} , Y^{16} , Y^{17} , Y^{18} og Y^{19} er hydrogen.
- h) Y^2 er deuterium, og Y^1 , Y^3 , Y^4 , Y^5 , Y^6 , Y^7 , Y^8 , Y^9 , Y^{10} , Y^{11} , Y^{12} , Y^{13} , Y^{14} , Y^{15} , Y^{16} , Y^{17} , Y^{18} og Y^{19} er deuterium eller hydrogen; eventuelt hvori Y^2 er deuterium, og Y^1 , Y^3 , Y^4 , Y^5 , Y^6 , Y^7 , Y^8 , Y^9 , Y^{10} , Y^{11} , Y^{12} , Y^{13} , Y^{14} , Y^{15} , Y^{16} , Y^{17} , Y^{18} og Y^{19} er hydrogen; eventuelt hvori:
- 15 i) X^1 , X^2 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 og X^8 er ^{12}C ;
 X^3 er $^{-12}\text{C}(\text{O})^-$; og
 X^9 er ^{13}C ; eller
ii) X^1 , X^2 , X^8 og X^9 er ^{12}C ;
20 X^3 er $^{-12}\text{C}(\text{O})^-$; og
 X^4 , X^5 , X^6 og X^7 er ^{13}C ;
iii) X^2 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , X^8 og X^9 er ^{12}C ;
 X^3 er $^{-12}\text{C}(\text{O})^-$; og
 X^1 er ^{13}C ; eller
25 iv) X^2 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , og X^9 er ^{12}C ;
 X^3 er $^{-13}\text{C}(\text{O})^-$; og
 X^1 og X^8 er ^{13}C ;
eller
30 j) Y^{11} er deuterium, og Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y^5 , Y^6 , Y^7 , Y^8 , Y^9 , Y^{10} , Y^{12} , Y^{13} , Y^{14} , Y^{15} , Y^{16} , Y^{17} , Y^{18} og Y^{19} uafhængig er hydrogen eller deuterium;
eventuelt hvori Y^{11} er deuterium, og Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y^5 , Y^6 , Y^7 , Y^8 , Y^9 , Y^{10} , Y^{12} , Y^{13} , Y^{14} , Y^{15} , Y^{16} , Y^{17} , Y^{18} og Y^{19} er hydrogen; eventuelt hvori:
 X^1 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , X^8 og X^9 er ^{12}C ;
 X^3 er $^{-12}\text{C}(\text{O})^-$; og
35 X^2 er ^{13}C .

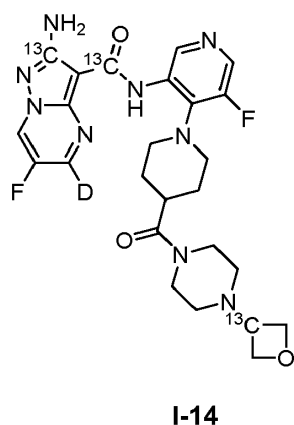
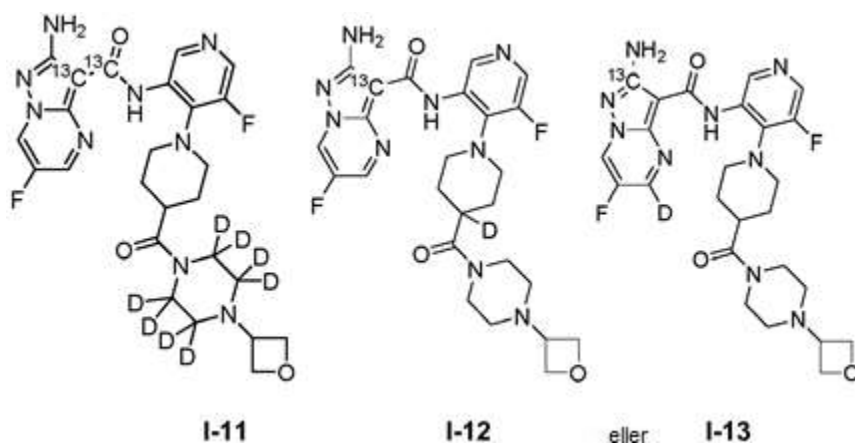
2. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori forbindelsen er:

3

**I-3****I-4****I-5****I-6****I-7****I-8****I-9****I-10**

5

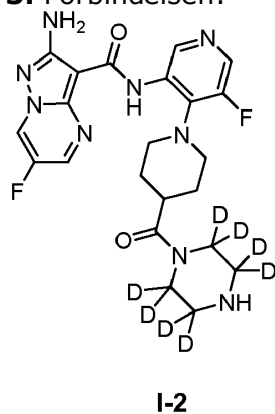
4



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

5

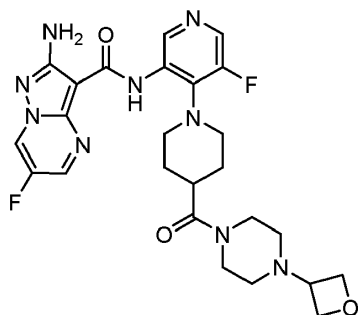
3. Forbindelsen:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

10

4. Fast form av en forbindelse med formel I-1:

**I-1**

hvori formen er valgt fra gruppen bestående av forbindelse **I-1 • hydrat I**, forbindelse **I-1 • vannfri form A**, forbindelse **I-1 • vannfri form B**, forbindelse **I-1 • vannfri form C**, forbindelse **I-1 • DMSO-solvat**, forbindelse **I-1 • DMAC-solvat**, forbindelse **I-1 • acetonsolvat** og forbindelse **I-1 • isopropanolsolvat**;

hvori

a) formen er krystallinsk forbindelse **I-1 • hydrat I**;

i) hvori den krystallinske forbindelsen **I-1 • hydrat I** har et forhold mellom forbindelse **I-1** og H₂O på ca. 1:4,5;

ii) **karakterisert ved** et vekttap på ca. 14,56 % i et temperaturområde på 25 °C til 100 °C;

iii) **karakterisert ved** én eller flere toppe uttrykt i 2-theta ± 0,2 ved ca. 6,5, 12,5, 13,7, 18,8 og 26,0 grader i et røntgenpulverdiffraksjonsmønster oppnådd ved å anvende Cu K-alfastråling; og/eller

iv) karakterisert til å ha et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som i det vesentlige er det samme som vist i figur 1b;

b) formen er krystallinsk forbindelse **I-1 • vannfri form A**;

i) **karakterisert ved** et vekttap på ca. 0,96 % i et temperaturområde på 25 °C til 265 °C;

ii) **karakterisert ved** én eller flere toppe uttrykt i 2-theta ± 0,2 ved ca. 6,1, 12,2, 14,5, 22,3 og 31,8 grader i et røntgenpulverdiffraksjonsmønster oppnådd ved å anvende Cu K-alfastråling;

iii) karakterisert til å ha et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som i det vesentlige er det samme som vist i figur 1c;

iv) karakterisert til å ha én eller flere toppe som tilsvarer 175,9 ± 0,3 ppm, 138,9 ± 0,3 ppm, 74,1 ± 0,3 ppm, 42,8 ± 0,3 ppm og 31,5 ± 0,3 ppm i et ¹³C ssNMR-spektrum; og/eller

v) karakterisert til å ha én eller flere toppe som tilsvarer -136,8 ± 0,3 ppm og -155,7 ± 0,3 ppm i et ¹⁹F-ssNMR-spektrum;

c) formen er krystallinsk forbindelse **I-1 • vannfri form B**;

- i) **karakterisert ved** et vekttap på ca. 2,5 % i et temperaturområde på 25 °C til 175 °C;
- ii) **karakterisert ved** én eller flere topper uttrykt i 2-theta $\pm$ 0,2 ved ca. 7,2, 8,3, 12,9, 19,5 og 26,6 grader i et røntgenpulverdiffraksjonsmønster oppnådd ved å anvende Cu K-alfastråling;
- iii) karakterisert til å ha et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som i det vesentlige er det samme som vist i figur 1d;
- iv) karakterisert til å ha én eller flere topper som tilsvarer $173,4 \pm 0,3$ ppm, $164,5 \pm 0,3$ ppm, $133,5 \pm 0,3$ ppm, $130,8 \pm 0,3$ ppm, $67,7 \pm 0,3$ ppm, $45,3 \pm 0,3$ ppm og $25,9 \pm 0,3$ ppm i et ^{13}C -ssNMR-spektrum; og/eller
- v) karakterisert til å ha én eller flere topper som tilsvarer $-138,0 \pm 0,3$ ppm og $-153,5 \pm 0,3$ ppm i et ^{19}F - ssNMR-spektrum;
- d) formen er krystallinsk forbindelse **I-1**• vannfri form C;
- i) **karakterisert ved** én eller flere topper uttrykt i 2-theta $\pm$ 0,2 ved ca. 6,8, 13,4, 15,9, 30,9, and 32,9 grader i et røntgenpulverdiffraksjonsmønster oppnådd ved å anvende Cu K-alfastråling;
- ii) karakterisert til å ha et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som i det vesentlige er det samme som vist i figur 1e;
- iii) karakterisert til å ha én eller flere topper som tilsvarer $175,2 \pm 0,3$ ppm, $142,5 \pm 0,3$ ppm, $129,6 \pm 0,3$ ppm, $73,5 \pm 0,3$ ppm, $54,0 \pm 0,3$ ppm og $46,7 \pm 0,3$ ppm i et ^{13}C ssNMR-spektrum; og/eller
- iv) karakterisert til å ha én eller flere topper som tilsvarer $-131,2 \pm 0,3$ ppm og $-150,7 \pm 0,3$ ppm i et ^{19}F ssNMR-spektrum;
- e) formen er krystallinsk forbindelse **I-1**• DMSO-solvat;
- i) hvori den krystallinske forbindelsen **I-1**• DMSO-solvat har et forhold mellom forbindelse **I-1** og DMSO på ca. 1:1;
- ii) **karakterisert ved** et vekttap på ca. 12,44 % i et temperaturområde på 146 °C til 156 °C;
- iii) **karakterisert ved** én eller flere topper uttrykt i 2-theta $\pm$ 0,2 ved ca. 8,9, 14,8, 16,5, 18,6, 20,9, 22,2 og 23,4 grader i et røntgenpulverdiffraksjonsmønster oppnådd ved å anvende Cu K-alfastråling; og/eller
- iv) karakterisert til å ha et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som i det vesentlige er det samme som vist i figur 1g;
- f) formen er krystallinsk forbindelse **I-1**• DMAC-solvat;
- i) hvori den krystallinske forbindelsen **I-1**• DMAC-solvat har et forhold mellom forbindelse **I-1** og DMAC på ca. 1:1,3;

ii) **karakterisert ved** et vekttap på ca. 17,76 % i et temperaturområde på 85 °C til 100 °C;

iii) **karakterisert ved** én eller flere topper uttrykt i $2\text{-theta} \pm 0,2$ ved ca. 6,0, 15,5, 17,7, 18,1, 20,4 og 26,6 grader i et røntgenpulverdiffraksjonsmønster oppnådd ved å anvende Cu K-alfastråling; og/eller

iv) karakterisert til å ha et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som i det vesentlige er det samme som vist i figur 1h;

g) formen er krystallinsk forbindelse **I-1•** acetonsolvat;

i) hvori den krystallinske forbindelsen I-1• acetonsolvat har et forhold mellom forbindelse I-1 og aceton på ca. 1:0,44;

ii) **karakterisert ved** et vekttap på ca. 4,55 % i et temperaturområde på 124 °C til 151 °C;

iii) **karakterisert ved** én eller flere topper uttrykt i $2\text{-theta} \pm 0,2$ ved ca. 8,9, 15,5, 15,8, 16,7, 22,3, 25,7 og 29,0 grader i et røntgenpulverdiffraksjonsmønster oppnådd ved å anvende Cu K alfastråling; og/eller

iv) karakterisert til å ha et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som i det vesentlige er det samme som vist i figur 1i; eller

h) formen er krystallinsk forbindelse **I-1•** isopropanolsolvat;

i) hvori den krystallinske forbindelsen I-1• isopropanolsolvat har et forhold mellom forbindelse I-1 og isopropanol på ca. 1:0,35;

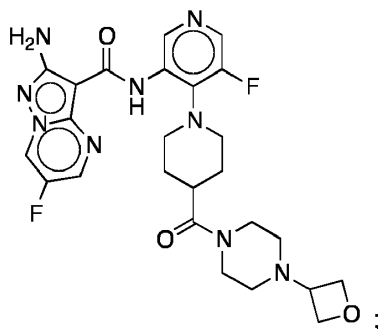
ii) **karakterisert ved** et vekttap på ca. 3,76 % i et temperaturområde på 136 °C til 180 °C;

iii) **karakterisert ved** én eller flere topper uttrykt i $2\text{-theta} \pm 0,2$ ved ca. 6,9, 17,1, 17,2, 19,1, 19,6, 23,7, 24,4 og 28,9 grader i et røntgenpulverdiffraksjonsmønster oppnådd ved å anvende Cu K-alfastråling; og/eller

iv) karakterisert til å ha et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som i det vesentlige er det samme som vist i figur 1j.

5. Sammensetning omfattende:

a) forbindelse **I-1** eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori forbindelse **I-1** er representert ved følgende strukturformel:



og

b) én eller flere eksipienter; og

c) hvori minst 90 vekt-% av forbindelse **I-1** er vannfri form A.

5

6. Sammensetningen ifølge krav 5, hvori den ene eller de flere eksipientene omfatter én eller flere valgt fra gruppen bestående av ett eller flere fyllstoffer, ett eller flere fuktemidler, ett eller flere smøremidler og ett eller flere desintegreringsmidler; for eksempel,

10

a) hvori den ene eller de flere eksipientene omfatter ett eller flere fyllstoffer; eventuelt hvori det ene eller de flere fyllstoffene er til stede i en mengde i området 10 vekt-% til 88 vekt-% av sammensetningens totalvekt; eventuelt hvori det ene eller de flere fyllstoffene er valgt fra gruppen bestående av mannitol, laktose, sukrose, dekstrose, maltodekstrin, sorbitol, xylitol, pulverisert cellulose, mikrokrystallinsk cellulose, silisifisert mikrokrystallinsk cellulose, metylcellulose, etylcellulose, hydroksyetylcellulose, metylhydroksyetylcellulose, stivelse, pregelatinert stivelse, dibasisk kalsiumfosfat, kalsiumsulfat og kalsiumkarbonat; for eksempel hvori det ene eller de flere fyllstoffene er mikrokrystallinsk cellulose eller laktose; og/eller

15

20

b) hvori den ene eller de flere eksipientene omfatter ett eller flere desintegreringsmidler; eventuelt hvori det ene eller de flere desintegreringsmidlene er til stede i en mengde i området 1 vekt-% til 15 vekt-% av sammensetningens totalvekt; eventuelt hvori det ene eller de flere desintegreringsmidlene er valgt fra gruppen bestående av krysskarmellosenatrium, natriumalginat, kalsiumalginat, algininsyre, stivelse, pregelatinert stivelse, natriumstivelseglykolat, krysspovidon, cellulose og derivater av denne, karboksymetylcellulosekalsium, karboksymetylcellulosenatrium, soyapolysakkarid, guar gummi, en ionebytteharpiks, et effervescent system basert på matsyrer og en alkalisk karbonatbestanddel og natriumbikarbonat; for eksempel hvori det ene eller de flere desintegreringsmidlene er krysskarmellosenatrium; og/eller

30

-+c) hvori den ene eller de flere eksipientene omfatter ett eller flere smøremidler; eventuelt hvori det ene eller de flere smøremidlene er til stede i en mengde i området 0,1 vekt-% til 10 vekt-% sammensetningens totalvekt; eventuelt hvori det ene eller de flere smøremidlene er valgt fra gruppen bestående av talkum, fetttsyre, stearinsyre, magnesiumstearat, kalsiumstearat, natriumstearat, glycerylmonostearat, natriumlaurylsulfat, natriumstearyl fumarat, hydrogenerte oljer, fettalkohol, fetttsyreester, glycerylbehenat, mineralolje, vegetabilsk olje, leucin, natriumbenzoat og en kombinasjon derav; for eksempel hvori det ene eller de flere smøremidlene er natriumstearyl fumarat.

7. Sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 5-6, omfattende:

a) en mengde av forbindelse **I-1** i området 5 vekt-% til 50 vekt-% av sammensetningens totalvekt;

b) en mengde av ett eller flere smøremidler i området 0,1 vekt-% til 10 vekt-% av sammensetningens totalvekt;

c) en mengde av ett eller flere desintegreringsmidler i området 1 vekt-% til 15 vekt-% av sammensetningens totalvekt; og

d) en mengde av ett eller flere fyllstoffer i området 10 vekt-% til 90 vekt-% av sammensetningens totalvekt; eventuelt omfatter sammensetningen:

i) en mengde av forbindelse **I-1** på 10 vekt-% av sammensetningens totalvekt;

ii) en mengde av laktosemonohydrat på 28 vekt-% av sammensetningens totalvekt;

iii) en mengde av Avicel PH-101 (mikrokrystallisk cellulose) på 55 vekt-% av sammensetningens totalvekt;

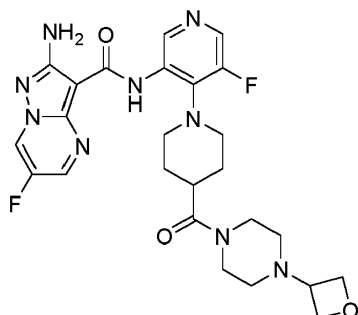
iv) en mengde av Ac-Di-Sol (krysskarmellosenatrium) på 5 vekt-% av sammensetningens totalvekt; og

v) en mengde av natriumstearyl fumarat på 3 vekt-% av sammensetningens totalvekt.

8. Sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 5-7, hvori i det vesentlige alt etter vekt av forbindelse **I-1** er form A; eller minst 95 vekt-% eller minst 98 vekt-% av forbindelse **I-1** er form A.

9. The faststoff form ifølge krav 4, hvori formen er den krystallinske formen av forbindelse **I-1**• vannfri form A:

10

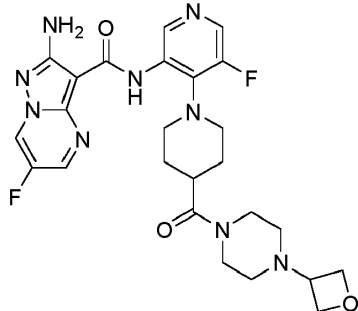
**I-1**

med et monoklinisk krystallsystem, en P21/c sentrosymmetrisk rom-gruppe og følgende enhetscelleparametre:

$a = 15,29(3)\text{\AA}$	$\alpha = 90^\circ$
$b = 12,17(2)\text{\AA}$	$\beta = 107,22(3)^\circ$
$c = 14,48(3)\text{\AA}$	$\gamma = 90^\circ$.

5

10. Fremgangsmåte for å fremstille forbindelse **I-1** • vannfri form A

**I-1**

omfattende:

- å røre om en suspensjon inneholdende forbindelse **I-1** •etanolsolvat og tetrahydrofuran; eller
- å røre om en suspensjon inneholdende forbindelse **I-1** •amorf, isopropanol og vann; eventuelt hvori suspensjonen varmes opp til mellom 65 °C og 80 °C, eventuelt hvori suspensjonen varmes opp til mellom 70 °C og 75 °C.

10