



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3152212 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 487/04 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

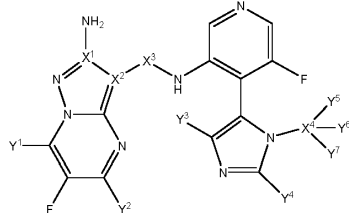
(45)	Translation Published	2020.05.04
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.12.11
(86)	European Application Nr.	15745265.7
(86)	European Filing Date	2015.05.28
(87)	The European Application's Publication Date	2017.04.12
(30)	Priority	2014.06.05, US, 201462008277 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
	Designated Extension States:	BA ; ME
	Designated Validation States:	MA
(73)	Proprietor	Vertex Pharmaceuticals Inc., 50 Northern Avenue 15th Floor, Boston, MA 02210, USA
(72)	Inventor	AHMAD, Nadia, 86-88 Jubilee Avenue Milton Park, Abingdon Oxfordshire OX14 4RW, Storbritannia CHARRIER, Jean-Damien, 86-88 Jubilee Avenue Milton Park, Abingdon Oxfordshire OX14 4RW, Storbritannia DAVIS, Chris, 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 FRAYSSE, Damien, 86-88 Jubilee Avenue Milton Park, Abingdon Oxfordshire OX14 4RW, Storbritannia KNEGTEL, Ronald, 86-88 Jubilee Avenue Milton Park, Abingdon Oxfordshire OX14 4RW, Storbritannia PANESAR, Maninder, 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 STORCK, Pierre-Henri, 86-88 Jubilee Avenue Milton Park, Abingdon Oxfordshire OX14 4RW, Storbritannia STUDLEY, John, 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 **RADIOLABELLED DERIVATIVES OF A 2-AMINO-6-FLUORO-N-[5-FLUORO-PYRIDIN-3-YL]-PYRAZOLO[1,5-A]PYRIMIDIN-3-CARBOXAMIDE COMPOUND USEFUL AS ATR KINASE INHIBITOR, THE PREPARATION OF SAID COMPOUND AND DIFFERENT SOLID FORMS THEREOF**
- (56) References
Cited: WO-A1-2012/178124
 US-A1- 2014 163 000
 WO-A2-2011/003065
 JEAN-DAMIEN CHARRIER ET AL: "Discovery of Potent and Selective Inhibitors of Ataxia Telangiectasia Mutated and Rad3 Related (ATR) Protein Kinase as Potential Anticancer Agents", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 54, no. 7, 14 April 2011 (2011-04-14) , pages 2320-2330, XP055008447, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm101488z

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/>

3152212

1

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

5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori:
 hver Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y^5 , Y^6 og Y^7 uavhengig er hydrogen eller deuterium;
 forutsatt at minst én av Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y^5 , Y^6 og Y^7 er deuterium;
 hver X^1 , X^2 og X^4 uavhengig er ^{12}C eller ^{13}C ; og
 X^3 uavhengig er $^{-12}\text{C}(\text{O})-$ eller $^{-13}\text{C}(\text{O})-$.

2. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori

- a) Y^1 , Y^2 , Y^3 og Y^4 uavhengig er deuterium eller hydrogen; og Y^5 , Y^6 og Y^7 er deuterium;
 b) Y^1 og Y^2 uavhengig er deuterium eller hydrogen; og Y^3 , Y^4 , Y^5 , Y^6 og Y^7 er deuterium;
 c) Y^1 , Y^2 , Y^5 , Y^6 og Y^7 uavhengig er deuterium eller hydrogen; og Y^3 og Y^4 er deuterium; eller
 d) Y^1 , Y^3 og Y^4 uavhengig er deuterium eller hydrogen; og Y^2 , Y^5 , Y^6 og Y^7 er deuterium.

3. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori

- a) Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y^5 , Y^6 og Y^7 er hydrogen; og X^4 er ^{13}C ;
 b) Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y^5 , Y^6 og Y^7 er hydrogen; og X^1 og X^4 er ^{13}C ;
 c) Y^1 , Y^3 , Y^4 , Y^5 , Y^6 og Y^7 er hydrogen; Y^2 er deuterium; og X^4 er ^{13}C ;
 d) Y^1 , Y^2 , Y^3 og Y^4 er hydrogen; Y^5 , Y^6 og Y^7 er deuterium; og X^1 er ^{13}C ;
 e) Y^1 , Y^3 , Y^4 , Y^5 , Y^6 og Y^7 er hydrogen; Y^2 er deuterium; og X^1 er ^{13}C ; eller
 f) Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^5 , Y^6 og Y^7 er hydrogen; Y^4 er deuterium; og X^1 er ^{13}C .

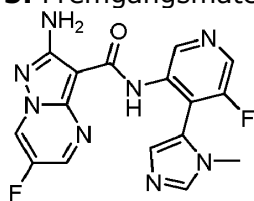
4. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori

- a) Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y^5 , Y^6 og Y^7 er hydrogen; og X^3 er $^{-13}\text{C}(\text{O})-$; eller
 b) Y^1 er hydrogen; Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y^5 , Y^6 og Y^7 er deuterium; X^2 er ^{13}C ; og X^3 er $^{-13}\text{C}(\text{O})-$.

3152212

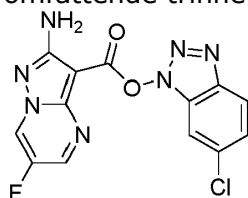
2

5. Fremgangsmåde for å fremstille en forbindelse med formel I-1:



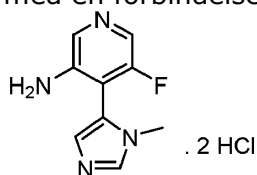
I-1

omfattende trinnet med å reagere forbindelsen med formel **6b**:



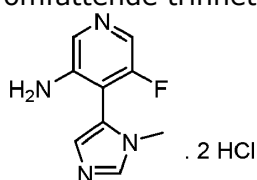
6b

5 med en forbindelse med formel **11**:



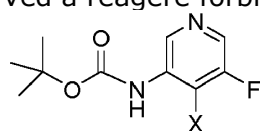
11

under egnede betingelser for å danne en amidbinding; eventuelt ytterligere omfattende trinnet med å fremstille en forbindelse med formel **11**:



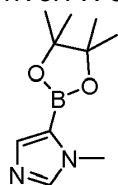
11

10 ved å reagere forbindelsen med formel **9**:



9

hvor X er halogen, med en forbindelse med formel **10**:



10

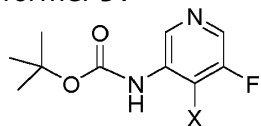
3152212

3

under egnede metallkatalyserte krysskoblingsbetingelser for å danne et addukt inneholdende en beskyttet amingruppe; og

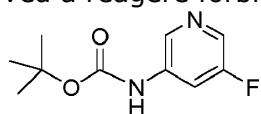
å utsette det resulterende adduktet for egnede avbeskyttelsesbetingelser; eventuelt ytterligere omfattende trinnet med å fremstille en forbindelse med

5 formel **9**:



9

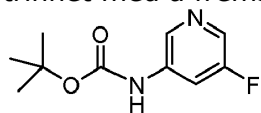
ved å reagere forbindelsen med formel **8**:



8

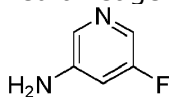
under egnede halogeneringsbetingelser; og eventuelt ytterligere omfattende trinnet med å fremstille en forbindelse med formel **8**:

10



8

ved å reagere en forbindelse med formel **7**:

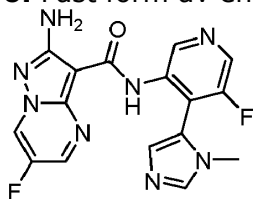


7

under egnede betingelser for å generere en beskyttet amingruppe.

15

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



I-1

hvori formen er forbindelse **I-1** vannfri fri base.

20

7. Den faste formen ifølge krav 6, hvori formen er krystallinsk forbindelse **I-1** vannfri fri base, og den faste formen er **karakterisert ved** én eller flere topper uttrykt i 2-theta ± 0,2 ved 9,9, 12,8, 15,4, 17,0, 23,1, 27,8, 29,0 og 30,1 grader i et røntgenpulverdiffraksjonsmønster oppnådd ved å anvende Cu K-alfastråling.

3152212

4

8. Den faste formen ifølge krav 7, karakterisert som å ha et røntgenpulverdiffraksjonsmønster oppnådd ved å anvende Cu K-alfastråling, omfattende topper uttrykt i $2\text{-theta} \pm 0,2$ ved

Vinkel ($2\text{-theta} \pm 0,2$)	Intensitet %
8,704	35,67
9,8727	100
12,7565	34,37
15,4224	31,96
16,9295	29,04
17,4518	6,14
18,6901	21,74
20,5734	9,04
21,2755	9,98
21,7139	5,54
23,0565	29,6
24,3907	14,96
25,9089	3,38
27,8453	28,56
28,9558	17,14
30,1162	9,76
31,7775	6,85
32,2508	2,88
33,04	3,17
33,7887	4,71
36,5878	2,64
37,6243	0,33

3152212

5

9. Fremgangsmåten ifølge krav 5, hvori trinnet med å reagere en forbindelse med formel **6b** med en forbindelse med formel **11** foregår i nærvær av et løsemiddel og en organisk base.

5 **10.** Fremgangsmåten ifølge krav 9, hvori løsemiddelet er valgt fra NMP, DMF eller anisol.

11. Fremgangsmåten ifølge krav 9, hvori den organiske basen er et alifatisk amin.

10 **12.** Fremgangsmåten ifølge krav 11, hvori det alifatiske aminet er valgt fra trietylamin eller DIPEA.

15 **13.** Fremgangsmåten ifølge krav 5, hvori egnede metallkatalyserte krysskoblingsbetingelser inkluderer en metallkatalysator, et egnet løsemiddel og en egnet base.

14. Fremgangsmåten ifølge krav 13, hvori metallkatalysatoren er en palladiumkatalysator.

20 **15.** Fremgangsmåten ifølge krav 14, hvori palladiumkatalysatoren er valgt fra $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$ og $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$.

16. Fremgangsmåten ifølge krav 13, hvori den egnede basen er valgt fra kaliumfosfat, K_2CO_3 , tBuOK og Na_2CO_3 .

25 **17.** Fremgangsmåten ifølge krav 13, hvori det egnede løsemiddelet er valgt fra DME, tetrahydrofuran, toluen og etanol.