

(19)



SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10)

FI/EP3964510 T3

(12)

**EUROOPPAPATENTIN KÄÄNNÖS
ÖVERSÄTTNING AV EUROPEISKT PATENT
TRANSLATION OF EUROPEAN PATENT SPECIFICATION**

(45)

Käännöksen kuulutuspäivä - Kungörelsedag av översättning -
Translation available to the public

24.07.2024

(97)

Eurooppapatentin myöntämispäivä - Meddelandedatum för
det europeiska patentet - Date of grant of European patent

03.07.2024

(51)

Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassificering -
International patent classification
C07D 487/22 (2006 . 01)
A61P 35/00 (2006 . 01)
A61K 31/519 (2006 . 01)

(96)

Eurooppapatenttihakemus - Europeisk patentansökan -
European patent application

EP20798924.5

(22)

Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date

30.04.2020

(97)

Patenttihakemuksen julkiseksitilopäivä - Patentansökans
publiceringsdag - Patent application available to the public

09.03.2022

(86)

Kansainvälinen hakemus - Internationell
ansökan - International application

30.04.2020 PCT/CN2020088451

(30)

Etuoikeus - Prioritet - Priority

30.04.2019 CN CN201910364694

(73)

Haltija - Innehavare - Holder

1• Wuxi Biocity Biopharmaceutics Co., Ltd., Room 315, Meiliang Road No. 88 Mashan, Binhu District , Wuxi, Jiangsu 214000 , (CN)

(72)

Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1• QIAN, Wenyuan , 288, Futezhong Road, Pudong New Area , Shanghai 200131 , (CN)

2• YANG, Chundao , 288, Futezhong Road, Pudong New Area , Shanghai 200131 , (CN)

3• LI, Zhengwei , 288, Futezhong Road, Pudong New Area , Shanghai 200131 , (CN)

4• LI, Jie , 288, Futezhong Road, Pudong New Area , Shanghai 200131 , (CN)

5• LI, Jian , 288, Futezhong Road, Pudong New Area , Shanghai 200131 , (CN)

6• CHEN, Shuhui , 288, Futezhong Road, Pudong New Area , Shanghai 200131 , (CN)

(74)

Asiamies - Ombud - Agent

Patentia Oy , Vakkatie 26c , 00430 Helsinki , (FI)

(54)

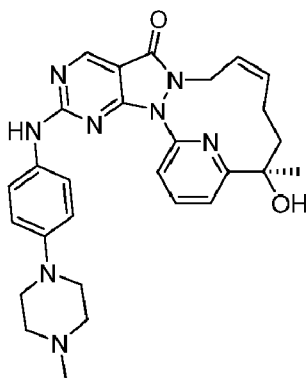
Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

WEE1-INHIBIITTORIYHDISTEEN KIDEMUOTO JA SEN KÄYTTÖ

CRYSTAL FORM OF WEE1 INHIBITOR COMPOUND AND USE THEREOF

Patenttivaatimukset

1. Kidemuodon S kaavan (I) mukainen yhdiste, jolloin kidemuodolla A on röntgenjauhediffraktiokuvio (XRPD), jolla on tunnusomaiset diffraktiohuiput seuraavissa
 5 2 θ -kulmissa: $5,71\pm0,2^\circ$, $12,68\pm0,2^\circ$ ja $15,32\pm0,2^\circ$;



kaava (I)

esimerkiksi,

jolloin kidemuodolla A on röntgenjauhediffraktiokuvio, jolla on tunnusomaiset
 10 diffraktiohuiput seuraavissa 2 θ -kulmissa: $5,71\pm0,2^\circ$, $12,68\pm0,2^\circ$, $15,32\pm0,2^\circ$, $18,04\pm0,2^\circ$,
 $19,72\pm0,2^\circ$, $21,44\pm0,2^\circ$, $23,61\pm0,2^\circ$ ja $25,68\pm0,2^\circ$;

esimerkiksi,

jolloin kidemuodolla A on röntgenjauhediffraktiokuvio, kuten kuviossa 1 on
 esitetty.

15

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen kidemuoto A, jolloin kidemuodolla A on Differential Scanning Calorimetry (DSC) -käyrä, jolla on yksi endotermisen huipun aloituspiste lämpötilassa $34,95\pm3^\circ\text{C}$, $174,75\pm3^\circ\text{C}$ ja $219,12\pm3^\circ\text{C}$, tässä järjestyksessä;

esimerkiksi,

20 jolloin kidemuodolla A on kuviossa 2 esitetty DSC-kuvio;

tai

jolloin kidemuodolla A on Thermogravimetric Analysis (TGA) -käyrä, jolloin painonmenetys on lämpötilassa $70,33\pm3^\circ\text{C}$ $0,7367\%$ ja painonmenetys on lämpötilassa $209,42\pm3^\circ\text{C}$ $3,123\%$;

25

esimerkiksi,

jolloin kidemuodolla A on kuviossa 3 esitetty TGA-kuvio.

3. Kaavan (I) mukaisen yhdisteen kidemuoto B, jolloin kidemuodolla B on röntgenjauhediffraktio (XRPD) -kuvio, jolla on tunnusomaiset diffraktiohuiput seuraavissa 2θ -kulmissa: $5,58\pm0,2^\circ$, $12,44\pm0,2^\circ$ ja $22,16\pm0,2^\circ$;

esimerkiksi,

5 jolloin kidemuodolla B on röntgenjauhediffraktiokuva, jolla on tunnusomaiset diffraktiohuiput seuraavissa 2θ -kulmissa: $5,58\pm0,2^\circ$, $11,71\pm0,2^\circ$, $12,44\pm0,2^\circ$, $14,48\pm0,2^\circ$, $15,13\pm0,2^\circ$, $18,64\pm0,2^\circ$, $22,16\pm0,2^\circ$ ja $26,33\pm0,2^\circ$;

esimerkiksi,

jolloin kidemuodolla B on kuvion 4 mukainen XRPD-kuvio.

10

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen kidemuoto B, jolloin kidemuodolla B on Differential Scanning Calorimetry (DSC) -käyrä, jolla on yksi endotermisen huipun aloituspiste lämpötilassa $42,88\pm3^\circ\text{C}$, $198,79\pm3^\circ\text{C}$ ja $222,36\pm3^\circ\text{C}$, tässä järjestyksessä; esimerkiksi,

15 jolloin kidemuodolla B on DSC-kuvio, kuten on esitetty kuviossa 5;

tai

jolloin kidemuodolla B on Thermogravimetric Analysis (TGA) -käyrä, jolloin painonmenetys on lämpötilassa $64,21\pm3^\circ\text{C}$ $3,265\%$; ja painonmenetys on lämpötilassa $243,05\pm3^\circ\text{C}$ $1,516\%$;

20 esimerkiksi,

jolloin kidemuodolla B on kuviossa 6 esitetty TGA-kuvio.

5. Kaavan (I) mukaisen yhdisteen kidemuoto C, jolloin kidemuodolla C on röntgenjauhediffraktiokuva (XRPD), jolla on tunnusomaiset diffraktiohuiput seuraavissa 2θ -kulmissa: $5,05\pm0,2^\circ$, $5,58\pm0,2^\circ$ ja $12,44\pm0,2^\circ$;

25

esimerkiksi,

jolloin kidemuodolla C on röntgenjauhediffraktiokuva, jolla on tunnusomaiset diffraktiohuiput seuraavissa 2θ -kulmissa: $5,05\pm0,2^\circ$, $5,58\pm0,2^\circ$, $12,44\pm0,2^\circ$, $15,91\pm0,2^\circ$, $16,68\pm0,2^\circ$, $17,61\pm0,2^\circ$, $22,19\pm0,2^\circ$ ja $26,37\pm0,2^\circ$;

30

esimerkiksi,

jolloin kidemuodolla C on kuvion 7 mukainen XRPD-kuvio.

6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen kidemuoto C, jolloin kidemuodolla C on Differential Scanning Calorimetry (DSC) -käyrä, jolla on yksi endotermisen huipun alkamispiste lämpötilassa $37,06 \pm 3$ °C, $189,16 \pm 3$ °C ja $218,61 \pm 3$ °C, tässä järjestyksessä; esimerkiksi,

5 jolloin kidemuodolla C on DSC-kuvio, kuten on esitetty kuviossa 8; tai

jolloin kidemuodolla C on Thermogravimetric Analysis (TGA) -käyrä, jolloin painonmenetys on lämpötilassa $64,98 \pm 3$ °C $2,211$ %; ja painonmenetys on lämpötilassa $224,71 \pm 3$ °C $1,127$ %;

10 esimerkiksi,

jolloin kidemuodolla C on TGA-kuvio, kuten kuviossa 9 on esitetty.

7. Kaavan (I) mukaisen yhdisteen kidemuoto D, jolloin kidemuodolla D on röntgenjauhediffraktiokuvio (XRPD), jolla on tunnusomaiset diffraktiohuiput seuraavissa 2θ -kulmissa: $5,22 \pm 0,2^\circ$, $15,99 \pm 0,2^\circ$ ja $16,57 \pm 0,2^\circ$;

15 esimerkiksi,

jolloin kidemuodolla D on röntgenjauhediffraktiokuvio, jolla on tunnusomaiset diffraktiohuiput seuraavissa 2θ -kulmissa: $5,22 \pm 0,2^\circ$, $15,18 \pm 0,2^\circ$, $15,99 \pm 0,2^\circ$, $16,57 \pm 0,2^\circ$, $17,08 \pm 0,2^\circ$, $18,60 \pm 0,2^\circ$, $21,22 \pm 0,2^\circ$ ja $21,89 \pm 0,2^\circ$;

20 esimerkiksi,

jolloin kidemuodolla D on kuvion 10 mukainen XRPD-kuvio.

8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen kidemuoto D, tunnettu siitä, että kidemuodolla D on differentiaalinen pyyhkäisykalorimetriakäyrä (DSC), jolla on yksi endotermisen huipun alkupiste lämpötilassa $56,07 \pm 3$ °C, $193,93 \pm 3$ °C ja $216,54 \pm 3$ °C, tässä järjestyksessä;

25 esimerkiksi,

jolloin kidemuodolla D on DSC-kuvio, kuten on esitetty kuviossa 11;

tai

30 jolloin kidemuodolla D on Thermogravimetric Analysis (TGA) -käyrä, jossa painonmenetys on lämpötilassa $79,35 \pm 3$ °C $1,977$ %; ja painonmenetys on lämpötilassa $223,66 \pm 3$ °C $1,589$ %;

esimerkiksi,

jolloin kidemuodolla D on TGA-kuvio, kuten kuviossa 12 on esitetty.

9. Kaavan (I) mukaisen yhdisteen kidemuoto E, jolloin kidemuodolla E on röntgenjauhediffraktiokuvio (XRPD), jolla on tunnusomaiset diffraktiohuiput seuraavissa 2 θ -kulmissa: $8,65\pm0,2^\circ$, $14,22\pm0,2^\circ$ ja $24,58\pm0,2^\circ$;

esimerkiksi,

jolloin kidemuodolla E on röntgenjauhediffraktiokuvio, jolla on tunnusomaiset diffraktiohuiput seuraavissa 2 θ -kulmissa: $8,65\pm0,2^\circ$, $11,41\pm0,2^\circ$, $13,13\pm0,2^\circ$, $14,22\pm0,2^\circ$, $17,35\pm0,2^\circ$, $18,34\pm0,2^\circ$, $20,39\pm0,2^\circ$, $20,94\pm0,2^\circ$ ja $24,58\pm0,2^\circ$;

esimerkiksi,

jolloin kidemuodolla E on kuvion 13 mukainen XRPD-kuvio.

10. Patenttivaatimuksen 9 mukainen kidemuoto E, jolloin kidemuodolla E on Differential Scanning Calorimetry (DSC) -käyrä, jolla on yksi endotermisen huipun aloituspiste lämpötilassa $121,57\pm3^\circ\text{C}$, $197,26\pm3^\circ\text{C}$ ja $217,23\pm3^\circ\text{C}$, tässä järjestyksessä; ja yksi eksotermisen piikin huippuarvo lämpötilassa $168,31\pm3^\circ\text{C}$ ja $212,95\pm3^\circ\text{C}$, tässä järjestyksessä;

esimerkiksi,

jolloin kidemuodolla E on kuviossa 14 esitetty DSC-kuvio;

tai

jolloin kidemuodolla E on Thermogravimetric Analysis (TGA) -käyrä, jolloin painonmenetys on lämpötilassa $143,31\pm3^\circ\text{C}$ $6,775\%$; ja painonmenetys on lämpötilassa $213,62\pm3^\circ\text{C}$ $0,3184\%$;

esimerkiksi,

jolloin kidemuodolla E on kuviossa 15 esitetty TGA-kuvio.

11. Kaavan (I) mukaisen yhdisteen kidemuoto F, jolloin kidemuodolla F on röntgenjauhediffraktiokuvio (XRPD), jolla on tunnusomaiset diffraktiohuiput seuraavissa 2 θ -kulmissa: $5,06\pm0,2^\circ$, $15,91\pm0,2^\circ$ ja $16,68\pm0,2^\circ$;

esimerkiksi,

jolloin kidemuodolla F on röntgenjauhediffraktiokuvio, jolla on tunnusomaiset diffraktiohuiput seuraavissa 2 θ -kulmissa: $5,06\pm0,2^\circ$, $8,34\pm0,2^\circ$, $10,98\pm0,2^\circ$, $15,13\pm0,2^\circ$, $15,91\pm0,2^\circ$, $16,68\pm0,2^\circ$, $17,63\pm0,2^\circ$ ja $18,87\pm0,2^\circ$;

esimerkiksi,

jolloin kidemuodolla F on kuvion 16 mukainen XRPD-kuvio.

12. Patenttivaatimuksen 11 mukainen kidemuoto F, kidemuodolla F on Differential Scanning Calorimetry (DSC) -käyrä, jolla on yksi endotermisen huipun aloituspiste lämpötilassa $48,69 \pm 3$ °C ja $225,26 \pm 3$ °C, tässä järjestyksessä;
- esimerkiksi,
- jolloin kidemuodolla F on DSC-kuvio, kuten on esitetty kuviossa 17;
- tai
- 10 jolloin kidemuodolla F on Thermogravimetric Analysis (TGA) -käyrä, jolloin painonmenetys on lämpötilassa 100 ± 3 °C $3,404$ %;
- esimerkiksi,
- jolloin kidemuodolla F on kuviossa 18 esitetty TGA-kuvio.

- 15 13. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen kidemuoto A, patenttivaatimuksen 3 tai 4 mukainen kidemuoto B, patenttivaatimuksen 5 tai 6 mukainen kidemuoto C, patenttivaatimuksen 7 tai 8 mukainen kidemuoto D, patenttivaatimuksen 9 tai 10 mukainen kidemuoto E tai patenttivaatimuksen 11 tai 12 mukainen kidemuoto F käytettäväksi Wee1-liitännäisen sairauden hoidossa.

20

14. Menetelmä kaavan (I) mukaisen yhdisteen kidemuodon F valmistamiseksi, jolloin menetelmä käsittää,

- (a) lisätään kaavan (I) mukainen yhdiste sekoittaen alkoholiliuottimeen sekoittaen, joka kuumennetaan öljyhauteessa lämpötilaan $55 \sim 65$ °C;
- 25 (b) sekoitetaan 72h lämpötilassa 47 °C - 53 °C;
- (c) pysäytetään kuumennus ja jatketaan sekoitusta samalla, kun lämpötilaa lasketaan spontaanisti 1h lämpötilaan 27 °C;
- (d) annetaan seistä 18h, suodatetaan ja huuhdellaan suodatinkakku metanolilla;
- (e) kuivataan 48h lämpötilassa 60 °C.

30

15. Patenttivaatimuksen 14 mukainen valmistusmenetelmä, missä alkoholiliuotin on metanoli.