



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2504331 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.

C07D 403/12 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2015.04.20
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.11.12
(86)	Europeisk søknadsnr	10831161.4
(86)	Europeisk innleveringsdag	2010.11.23
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2012.10.03
(30)	Prioritet	2009.11.23, CN, 200910199259
(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 RS SE SI SK SM TR
(73)	Innehaver	Hutchison Medipharma Limited, 720 Cai Lun Road Building 4, Pudong, Shanghai 201203, CN-Kina
(72)	Oppfinner	SU, Wei-Guo, 720 Cai Lun Road Building 4, PudongShanghai 201203, CN-Kina ZHANG, Weihang, 720 Cai Lun Road Building 4, PudongShanghai 201203, CN-Kina JIA, Hong, 720 Cai Lun Road Building 4, PudongShanghai 201203, CN-Kina CUI, Yumin, 720 Cai Lun Road Building 4, PudongShanghai 201203, CN-Kina REN, Yongxin, 720 Cai Lun Road Building 4, PudongShanghai 201203, CN-Kina SAI, Yang, 720 Cai Lun Road Building 4, PudongShanghai 201203, CN-Kina WU, Zhenping, 720 Cai Lun Road Building 4, PudongShanghai 201203, CN-Kina LI, Wenji, 720 Cai Lun Road Building 4, PudongShanghai 201203, CN-Kina SHAO, Jiangyong, 720 Cai Lun Road Building 4, PudongShanghai 201203, CN-Kina TIAN, Zhenping, 720 Cai Lun RoadBuilding 4, Pudong Shanghai 201203, CN-Kina
(74)	Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua , 0306 OSLO, Norge

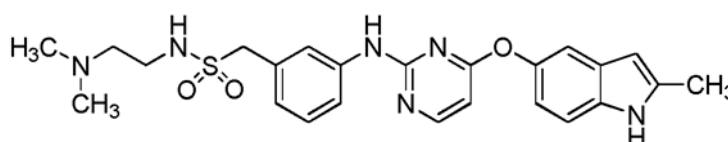
(54)	Benevnelse	Forbindelse, visse nye former derav, farmasøytiske sammensetninger derav og fremgangsmåter for fremstilling og anvendelse
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A1-2008/128231 WO-A2-2010/025138 CN-A- 101 289 444 US-A1- 2008 255 172

[0001] Angiogenese er en prosess hvor nye blodkar kan vokse fra eksisterende vaskulatur. Prosessen kan opptre ved leging av sår i kroppen så som ved restaurering av blodsirkulasjon etter vevsskade, for eksempel en skade i hånden. Ukontrollert angiogenese kan imidlertid bli satt i gang under spesielle patologiske tilstander. For eksempel tumor, AMD (alders-relatert makular degenerering), reumatoid artritt, psoriasis, osv. Under slike tilstander kan nye blodkar uønsket tendere til å frembringe patologisk vevsnæring og skade normalt vev. For eksempel kan kreftceller komme inn i blodsirkulasjonen via nye blodkar og invadere normalt vev.

[0002] VEGF (Vaskulær Endotelial Vekstfaktor) og dens reseptor VEGFR-2 (også kalt KDR, kinase-innsetningsdomene-inneholdende reseptor) kan danne hovedreaksjonsveien for dannelsen av nye blodkar. Det har blitt angitt at inhibering av KDR kan forårsake apoptose av endotelialceller, noe som følgelig blokkerer angiogeneseprosessen (Rubin M. Tudor, Chest, 2000; 117:281). Således kan KDR-inhibitorer bli brukt til behandling av angiogenese-relaterte sykdommer.

[0003] FGF (Fibroblast vekstfaktor) er et pro-angiogenese-molekyl slik som VEGF. Under angiogenese er VEGF antatt å være kritisk for neovaskulariseringsprosessen og FGF (Fibroblast vekstfaktor)/FGFR (Fibroblast vekstfaktor-reseptor)-aksen spiller roller ved funksjonell utvikling av nylig dannede blodkar. I tillegg har ukorrekt aktivering av FGF familiemedlemmer og deres kognate reseptorer blitt funnet i flere krefttyper så som bryst-, blære- og prostatakreft. FGFR1 og dens bindingspartnere FGF1, FGF2, FGF8b og FGF17 er også øket. I andre tumortyper er FGFR1 implikert som et onkogen hvis ekspresjon er øket i forhold til normalt vev. Følgelig kan blokkering av FGF/FGFR-signalisering være gunstig ved behandling av krefttyper assosiert med FGF/FGFR-aktivering.

[0004] Det er beskrevet heri en forbindelse av formel A, for eksempel N-(2-(dimetylamino)etyl)-1-(3-((4-((2-metyl-1H-indol-5-yl)oksy)pyrimidin-2-yl)amino)-fenyl)metansulfonamid og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.



Formel A

N-(2-(dimetylamino)etyl)-1-(3-((4-((2-metyl-1H-indol-5-yl)oksy)pyrimidin-2-yl)-amino)fenyl)metansulfonamid

[0005] Det er også beskrevet heri en farmasøytisk sammensetning omfattende minst et farmasøytisk akseptabelt bæreremiddel samt forbindelsen av formel A og/eller minst et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

[0006] Det er også beskrevet heri en forbindelse for anvendelse ved behandling av et individ som er funnet å ha behov for behandling av minst en sykdom som reagerer på FGFR1-inhibering så som kreft og/eller minst en sykdom som reagerer på KDR-inhibering så som angiogenese-relaterte sykdommer hvor forbindelsen er valgt fra forbindelsen av formel A og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og Former I og II av forbindelsen av formel A.

[0007] Faste krystallinske former I og II av forbindelsen av formel A har blitt oppdaget og er beskrevet heri. Egenskapen hos en forbindelse til å eksistere i mer enn

en krystallinsk struktur er kjent som polymorfi. Mange forbindelser kan uventet eksistere som polymorfe krystaller og disse forbindelsene kan også eksistere i en fast amorf tilstand. Inntil polymorfi er oppdaget er det høyst uforutsigbart (1) hvorvidt en spesiell forbindelse vil oppvise polymorfi, (2) hvordan å fremstille slike ukjente polymorfer og (3) hvilke egenskaper så som stabilitet, som vil eksistere hos enhver slik polymorf. Se f.eks. J. Bernstein «Polymorphism in Molecular Crystals», Oxford University Press, (2002). Faste krystallinske former I og II av forbindelsen med formel A er blitt oppdaget og beskrives heri. Evnen av en forbindelse til å eksistere i flere enn én krystallstruktur eller form er kjent som polymorfisme. Mange forbindelser kan på uventet måte eksistere som polymorfe krystaller, og slike forbindelser kan også eksistere i en fast amorf tilstand. Inntil polymorfisme oppdages, er det høyt uforutsigelig (1) om en bestemt forbindelse vil oppvise polymorfisme, (2) hvordan man kan fremstille slike ukjente polymorfer, og (3) hvilke egenskaper, så som stabilitet, slike ukjente polymorfer vil ha. Se f.eks. J. Bernstein "Polymorphism in Molecular Crystals", Oxford University Press, (2002).

[0008] Fordi egenskapene hos ethvert fast materiale avhenger av strukturen så vel som nature av forbindelsen i seg selv, kan forskjellige fastformtilstander hos en forbindelse ofte oppvise og oppviser forskjellige fysiske og kjemiske egenskaper. Forskjeller i kjemiske egenskaper kan bli bestemt ved hjelp av en mengde analytiske teknikker som kan bli brukt til å karakterisere, analysere og sammenligne. Disse forskjellene i kjemiske egenskaper kan også til syvende og sist ble brukt til å skjelne mellom de forskjellige fastfaseformer som kan bli oppdaget å eksistere. Videre kan forskjeller i fysiske egenskaper så som oppløselighet eller biotilgjengelighet av fastfaseformer være viktige ved formulering av en farmasøytisk forbindelse. Som sådan kan nye krystallinske og amorfe fastfaseformer av farmasøytisk nyttige forbindelser, så som forbindelsen av formel A, være viktige ved utviklingen av slike nyttige forbindelser.

[0009] Det også beskrevet heri en ny form av forbindelsen av formel A, betegnet Form I av N-(2-(dimetylamino)etyl)-1-(3-((4-((2-metyl-1H-indol-5-yl)oksy)pyrimidin-2-yl)amino)fenyl)metansulfonamid.

[0010] Det er også beskrevet heri fremgangsmåter for fremstilling av Form I av N-(2-(dimetylamino)etyl)-1-(3-((4-((2-metyl-1H-indol-5-yl)oksy)pyrimidin-2-yl)amino)fenyl)metansulfonamid.

[0011] Det er også beskrevet heri en farmasøytiske sammensetning omfattende minst et farmasøytisk akseptabelt bæremiddel og Form I av N-(2-(dimetylamino)etyl)-1-(3-((4-((2-metyl-1H-indol-5-yl)oksy)pyrimidin-2-yl)amino)fenyl)metansulfonamid.

[0012] Det er også beskrevet heri en forbindelse for anvendelse ved behandling av et individ som der er funnet har behov for behandling av minst en sykdom som reagerer på KDR-inhibering så som angiogenese-relaterte sykdommer, hvor forbindelsen er Form I av N-(2-(dimetylamino)etyl)-1-(3-((4-((2-metyl-1H-indol-5-yl)oksy)pyrimidin-2-yl)amino)fenyl)metansulfonamid.

[0013] Det er også beskrevet heri en annen ny form av forbindelsen av Formel A betegnet Form II av N-(2-(dimetylamino)etyl)-1-(3-((4-((2-metyl-1H-indol-5-yl)oksy)pyrimidin-2-yl)amino)fenyl)metansulfonamid.

[0014] Det er også beskrevet heri fremgangsmåter for fremstilling av Form II av N-(2-(dimetylamino)etyl)-1-(3-((4-((2-metyl-1H-indol-5-yl)oksy)pyrimidin-2-yl)-amino)fenyl)metansulfonamid.

[0015] Det er også beskrevet heri en farmasøytisk sammensetning omfattende minst et farmasøytisk akseptabelt bæremiddel og Form II av N-(2-(dimetylamino)-etyl)-1-(3-((4-((2-metyl-1H-indol-5-yl)oksy)pyrimidin-2-yl)amino)fenyl)-metansulfonamid.

[0016] Det er også beskrevet heri en forbindelse for anvendelse ved behandling av et individ som det er funnet har behov for behandling av minst en sykdom som reagerer på FTFR1-inhibering så som kreft og/eller misnt en sykdom som reagerer på KDR-inhibering så som angiogenese-relaterte sykdommer, hvor forbindelsen er Form II av N-(2-(dimetylamino)etyl)-1-(3-((4-((2-metyl-1H-indol-5-yl)oksy)pyrimidin-2-yl)amino)fenyl)metansulfonamid.

KORT BESKRIVELSE AV FIGURENE

[0017]

Fig. 1 viser et pulver røntgenstrålediffraktogram av Form I av N-(2-(dimetylamino)etyl)-1-(3-((4-((2-metyl-1H-indol-5-yl)oksy)pyrimidin-2-yl)amino)-fenyl)metansulfonamid hvor den horisontale aksens (x-aksen) viser diffraksjon 2-teta-verdien og vertikalaksen (y-aksen) viser intensiteten (tellingene).

Fig. 2 viser et differensial skanning kalorimeter (DSC)-termogram av Form I av N-(2-(dimetylamino)etyl)-1-(3-((4-((2-metyl-1H-indol-5-yl)oksy)pyrimidin-2-yl)-amino)fenyl)metansulfonamid hvor horisontalaksen (x-aksen) viser temperaturen (°C) og vertikalaksen (y-aksen) viser varmestrømmen (mW).

Fig. 3 viser et Fourier-transformert infrarødt (FT-IR)-spektrum av Form I av N-(2-(dimetylamino)etyl)-1-(3-((4-((2-metyl-1H-indol-5-yl)oksy)pyrimidin-2-yl)amino)-fenyl)metansulfonamid hvor horisontalaksen (x-aksen) viser bølgenummer (cm⁻¹) og vertikalaksen (y-aksen) viser transmisjonsintensiteten.

Fig. 4 viser en termogravimetrisk (TG)-kurve av Form I av N-(2-(dimetylamino)-etyl)-1-(3-((4-((2-metyl-1H-indol-5-yl)oksy)pyrimidin-2-yl)amino)fenyl)-metansulfonamid hvor horisontalaksen (x-aksen) viser temperaturen (°C) og vertikalaksen (y-aksen) viser vektprosentdelen (%).

Fig. 5 viser et pulver røntgenstrålediffraktogram av Form II av N-(2-(dimetylamino)etyl)-1-(3-((4-((2-metyl-1H-indol-5-yl)oksy)pyrimidin-2-yl)amino)-fenyl)metansulfonamid hvor horisontalaksen (x-aksen) viser diffraksjonen 2 theta og vertikalaksen (y-aksen) viser intensiteten (tellingene).

Fig. 6 viser et differensial skanning kalorimeter (DSC)-termogram av Form II av N-(2-(dimetylamino)etyl)-1-(3-((4-((2-metyl-1H-indol-5-yl)oksy)pyrimidin-2-yl)-amino)fenyl)metansulfonamid hvor horisontalaksen (x-aksen) viser temperaturen (°C) og vertikalaksen (y-aksen) viser varmestrømmen (mW).

Fig. 7 viser et Fourier-transformert infrarødt (FT-IR)-spektrum av Form II av N-(2-(dimetylamino)etyl)-1-(3-((4-((2-metyl-1H-indol-5-yl)oksy)pyrimidin-2-yl)amino)-fenyl)metansulfonamid hvor horisontalaksen (x-aksen) viser bølgenummer (cm⁻¹) og vertikalaksen (y-aksen) viser transmisjonsintensiteten.

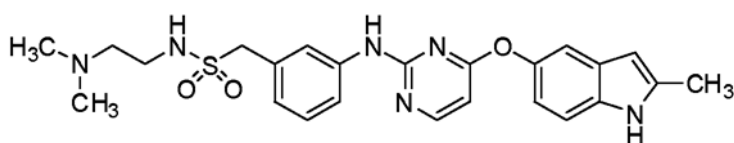
Fig. 8 viser en termogravimetrisk (TG)-kurve av Form II av N-(2-(dimetylamino)etyl)-1-(3-((4-((2-metyl-1H-indol-5-yl)oksy)pyrimidin-2-yl)amino)-

fenyl)metansulfonamid hvor horisontalaksen (x-aksen) viser temperaturen (°C) og vertikalaksen (y-aksen) viser vektprosentdelen (%)

[0018] De følgende forkortelser og begreper har de angitte betydninger gjennom hele dokumentet:

5 **[0019]** Begrepet "ny form" viser slik som det brukes heri til krystallinske former Form I og Form II av forbindelsen med formel A og også til amorfe former av forbindelsen med formel A, samt blandinger derav. "Krystallinsk form" og "polymorf" kan brukes om hverandre heri.

10 **[0020]** Begrepet "forbindelse med formel A", eller "*N*-(2-(dimetylamino)etyl)-1-(3-((4-((2-metyl-1*H*-indol-5-yl)oksy)pyrimidin-2-yl)amino)fenyl)metansulfonamid", er det samme som en forbindelse med den kjemiske struktur med formel A (også benevnt "forbindelse A"):



Formel A

15 **[0021]** Begrepet "oppløsning" betyr en egnet blanding for formålene som beskrives heri, av én eller flere solutter i ett eller flere løsemidler. Oppløsning skal omfatte både homogene og heterogene blandinger, så som oppslemminger eller andre blandinger som inneholder en suspensjon av ikke-løselig (ikke oppløst) materiale.

[0022] Begrepet "organisk løsemiddel" skal bredt bety hvilket som helst egnet organisk løsemiddel for formålene som beskrives heri.

20 **[0023]** Begrepet "oppløsende organisk løsemiddel" viser til hvilket som helst organisk løsemiddel som er egnet ved at det kan løse opp, helt eller delvis, substratet under egnede betingelser, så som en egnet mengde og en egnet temperatur, så som romtemperatur eller en hevet temperatur.

25 **[0024]** Begrepet "anti-oppløsende organisk løsemiddel" viser til hvilket som helst egnet organisk løsemiddel hvor substratet har lavere løselighet enn i et oppløsende organisk løsemiddel.

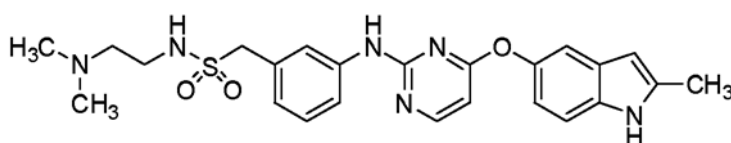
30 **[0025]** "Farmasøytisk akseptable salter" omfatter, men er ikke begrenset til, salter med uorganiske syrer, så som hydroklorat, hydrobromat, fosfat, difosfat, sulfat, sulfinat, nitrat og lignende salter; samt salter med en organisk syre, så som malat, maleat, mandelat, fumarat, tartrat, suksinat, citrat, aspartat, glutamat, atrolaktat, glukonat, propionat, laktat, kamfersulfonat, metansulfonat, etansulfonat, naftalensulfonat, p-toluensulfonat, 2-hydroksyetylsulfonat, hydroksybutyrat, benzoat, salicylat, stearat og alkanoat så som acetat, HOOC-(CH₂)_n-COOH hvor n er 0-4, og lignende salter. På lignende måte omfatter farmasøytisk akseptable kationer, men er
35 ikke begrenset til, natrium, kalium, kalsium, aluminium, litium og ammonium.

[0026] I tillegg hvis en forbindelse som beskrives heri erholdes i form av et syreaddisjonssalt, kan den frie base erholdes ved å basifisere en oppløsning av syresaltet. Omvendt, hvis produktet er en fri base, kan det dannes et addisjonssalt, spesielt et farmasøytisk akseptabelt addisjonssalt, ved å løse opp den frie base i et
40 egnet organisk løsemiddel og behandle oppløsningen med en syre, i henhold til konvensjonelle prosedyrer for fremstilling av syreaddisjonssalter fra basiske

forbindelser. Personer med kunnskaper innen faget vil se forskjellige syntetiske metodologier som kan brukes innen omfanget for rutinemessig eksperimentering, for å fremstille ikke-toksiske farmasøytisk akseptabel addisjonssalter.

[0027] Begrepet "virksom mengde" av forbindelsen med formel A, medregnet den nye form som beskrives heri, betyr en mengde som når den administreres til et individ som har et anerkjent behov for det, så som et menneske eller et dyr, virksomt lindrer symptomene eller stanser progresjonen av minst én sykdom som reagerer på FGFR1-hemming, så som kreft, og/eller minst én sykdom som reagerer på KDR-hemming, så som angiogenese-relaterte forstyrrelser.

[0028] Det tilveiebringes *N*-(2-(dimetylamino)etyl)-1-(3-((4-((2-metyl-1*H*-indol-5-yl)oksy)pyrimidin-2-yl)amino)fenyl)metansulfonamid med formel A (forbindelse A),

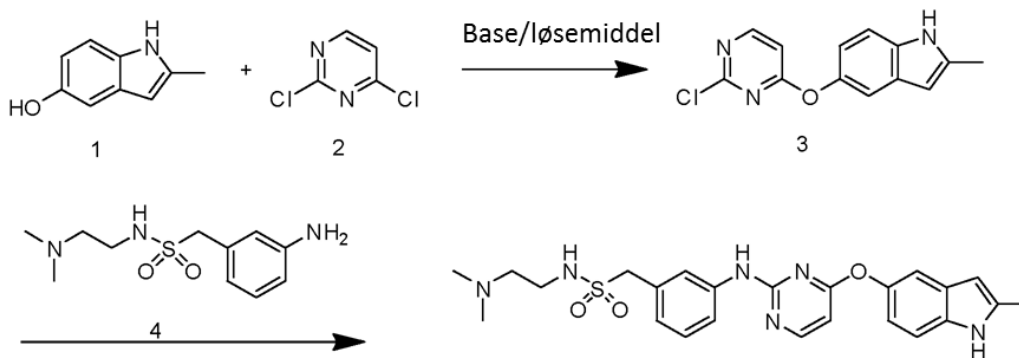


Formel A

og/eller farmasøytisk akseptable salter derav.

[0029] Det tilveiebringes også en farmasøytisk sammensetning omfattende minst én farmasøytisk akseptabel bærer og forbindelsen med formel A og/eller farmasøytisk akseptable salter derav.

[0030] Forbindelsen med formel A kan syntetiseres i henhold til det følgende skjema.



Formel A

Skjema 1

Trinn 1: Syntese av 5-((2-klorpyrimidin-4-yl)oksy)-2-metyl-1*H*-indol (forbindelse 3)

[0031] Tittelforbindelsen 3 kan fremstilles ved omsetning av 5-hydroksyl-2-metyl-indol (forbindelse 1) med 2,4-diklorpyrimidin (forbindelse 2) i nærvær av en base, så som, men ikke begrenset til, NaHCO₃, KOH, NaOH, K₂CO₃, KHCO₃, diisopropyletylamin (DIPEA), pyridine, trietylamin (TEA) eller trimetylamin; i et løsemiddel, så som, men ikke begrenset til, acetonitril, *N,N*-dimetylforamid (DMF),

dioksan, tetrahydrofuran (THF). Omsetningen kan utføres ved en egnet temperatur, så som en temperatur i området fra 0 til 60°C.

Trinn 2: Syntese av *N*-(2-(dimetylamino)etyl)-1-(3-((4-((2-metyl-1*H*-indol-5-yl)oksy)pyrimidin-2-yl)amino)fenyl)metansulfonamid (forbindelse med formel A)

[0032] Tittelforbindelsen med formel A kan syntetiseres som urensset produkt av forbindelsen med formel A ved omsetning av Forbindelse 3 med 1-(3-aminofenyl)-*N*-(2-(dimetylamino)etyl)metansulfonamid (Forbindelse 4) i nærvær av en syre, så som men ikke begrenset til, eddiksyre, maursyre, HCl, H₂SO₄, toluensulfonsyre, trifluoroeddiksyre eller etansulfonsyre, og i et løsemiddel, så som, men ikke begrenset til, *N,N*-dimetylformamid (DMF), acetonitril, tetrahydrofuran, etanol, isopropanol eller toluen. Omsetningen kan utføres ved en egnet temperatur, så som en temperatur i området fra 40 til 100°C.

[0033] Råproduktet av forbindelsen med formel A kan renses ytterligere ved kromatografi på silikagel, høytytelses væskechromatografi, krystallisasjon eller andre egnede metoder.

[0034] Det urensede produkt av forbindelsen med formel A kan også renses ved rekrySTALLISASJON ved bruk av løsemidler så som, men ikke begrenset til, *N*-metylpyrrolidon, diklormetan, toluen, *N,N*-dimetylformamid eller en blanding av *N,N*-dimetylformamid/toluen.

[0035] Det tilveiebringes også nye former for *N*-(2-(dimetylamino)etyl)-1-(3-((4-((2-metyl-1*H*-indol-5-yl)oksy)pyrimidin-2-yl)amino)fenyl)metansulfonamid.

[0036] I noen utførelser kan de nye former som beskrives heri, identifiseres ved bruk av én eller flere faststoff-analytiske metoder. For eksempel kan Form I og/eller Form II karakteriseres i henhold til hvilken eller hvilke som helst metoder valgt fra f.eks. røntgenstrålediffraksjon, enhetscellekonstanter hentet fra én enkelt krystall, Fourier-transformert infrarød-spektroskopi, data fra differensialskanningskalorimetrisk kurve, og en termogravimetrisk kurve. Og hvis karakteriseringen ved bruk av hvilken som helst av disse metoder er i samsvar med forekomsten av Form I og/eller Form II, gjør det ingenting om en av de øvrige metoder ikke er i samsvar med en slik forekomst.

[0037] I noen utførelser kan de nye former som beskrives heri, karakteriseres i henhold til røntgenstråle-pulverdiffraksjon. Imidlertid er det kjent innen faget at intensiteten og/eller de målte toppe i røntgenstråle-pulverdiffraktogrammet av forskjellige batcher av en ny form kan variere, for eksempel på grunn av forskjellige eksperimentelle betingelser og/eller foretrukne orienteringer. Og i henhold til instrumentets presisjon er målefeilen for 2 θ -verdien $\pm 0,2$ 2 θ . Men uansett eksperimentelle avvik og maskinefeil, og prinsipper så som foretrukket orientering, kan en person med kunnskaper innen faget finne tilstrekkelig informasjon i XRPD-dataen som frembringes heri, til å identifisere Form I og Form II uten å være avhengig av all XRPD-dataen som tilveiebringes.

Form I av *N*-(2-(dimetylamino)etyl)-1-(3-((4-((2-metyl-1*H*-indol-5-yl)-oksy)pyrimidin-2-yl)amino)fenyl)metansulfonamid

[0038] Det tilveiebringes Form I av *N*-(2-(dimetylamino)etyl)-1-(3-((4-((2-metyl-1*H*-indol-5-yl)oksy)pyrimidin-2-yl)amino)fenyl)metansulfonamid.

5 **[0039]** I noen utførelser kan røntgenstråle-pulverdiffraktogrammet av Form I som beskrives heri, ha topper (2θ) valgt fra slike som har omtrent de følgende verdier: 7,0, 8,0 og 8,6, idet hver diffraksjonsvinkel er $\pm 0,2$ grader (2θ). I noen utførelser kan røntgenstråle-pulverdiffraktogrammet av Form I som beskrives heri, ha topper (2θ) valgt fra slike som har omtrent de følgende verdier: 7,0, 8,0, 8,6, 11,0, 10 11,8, idet hver diffraksjonsvinkel er $\pm 0,2$ grader (2θ). I noen utførelser kan Form I som beskrives heri, ha et røntgenstråle-pulverdiffraktogram som i det vesentlige ligner hva som vises på Fig. 1.

[0040] I noen utførelser kan Form I av *N*-(2-(dimetylamino)etyl)-1-(3-((4-((2-metyl-1*H*-indol-5-yl)oksy)pyrimidin-2-yl)amino)fenyl)metansulfonamid karakteriseres 15 i henhold til sitt Fourier-transformerte infrarød (FT-IR)-spektrum. For eksempel tilveiebringes også en utførelse av Form I av *N*-(2-(dimetylamino)etyl)-1-(3-((4-((2-metyl-1*H*-indol-5-yl)oksy)pyrimidin-2-yl)amino)fenyl)metansulfonamid som har et FT-IR-spektrum som oppviser topper ved omtrent 2781,4, 1218,2, 1163,1, 1124,5, 1114,8, 1085,7, 984,9, 705,0, 500,7 og 434,8 cm^{-1} . I noen utførelser, kan Form I som 20 beskrives heri, ha et FT-IR-spektrum som i det vesentlige ligner hva som vises på Fig. 3.

[0041] I noen utførelser kan Form I av *N*-(2-(dimetylamino)etyl)-1-(3-((4-((2-metyl-1*H*-indol-5-yl)oksy)pyrimidin-2-yl)amino)fenyl)metansulfonamid karakteriseres i henhold til et DSC-termogram. For eksempel tilveiebringes en utførelse av Form I 25 som beskrives heri, som har et DSC-termogram som i det vesentlige ligner hva som vises på Fig. 2. For eksempel tilveiebringes også en utførelse av Form I som beskrives heri, som har et DSC med endotermiske topper ved omtrent 167-169°C.

[0042] I noen utførelser kan Form I av *N*-(2-(dimetylamino)etyl)-1-(3-((4-((2-metyl-1*H*-indol-5-yl)oksy)pyrimidin-2-yl)amino)fenyl)metansulfonamid karakteriseres 30 ved termogravimetrisk analyse (TGA). For eksempel tilveiebringes en utførelse av Form I som beskrives heri, som har et TGA som indikerer Form I som beskrives heri, i vannfri eller ren. Se Fig. 4.

[0043] I noen utførelser er Form I i det vesentlige fri for Form II og for den amorfe form for forbindelsen med formel A. For eksempel er Form I, beregnet på 35 vekten, minst 99%, minst 95%, minst 90% eller minst 80% fri for Form II og for den amorfe form for forbindelsen med formel A. Som et videre eksempel er Form I, beregnet på vekten, minst 70%, eller minst 60%, fri for Form II og for den amorfe form for forbindelsen med formel A. Som et enda ytterligere eksempel er Form I, beregnet på vekten, minst over 50% fri for Form II og for den amorfe form for 40 forbindelsen med formel A.

Fremgangsmåter for fremstilling av Form I av *N*-(2-(dimetylamino)etyl)-1-(3-((4-((2-metyl-1*H*-indol-5-yl)oksy)pyrimidin-2-yl)amino)fenyl)-metansulfonamid

Metode A

5 **[0044]** Det tilveiebringes også en fremgangsmåte for fremstilling av Form I av *N*-(2-(dimetylamino)etyl)-1-(3-((4-((2-metyl-1*H*-indol-5-yl)oksy)pyrimidin-2-yl)amino)fenyl)metansulfonamid, omfattende å:

(1) blande *N*-(2-(dimetylamino)etyl)-1-(3-((4-((2-metyl-1*H*-indol-5-yl)oksy)pyrimidin-2-yl)amino)fenyl)metansulfonamid med formel A med minst ett oppløsende organisk løsemiddel, deretter varme opp blandingen til tilbaketemperatur for å
10 erholde en oppløsning;

(2) avkjøle oppløsningen til omgivelsestemperaturen, så som ved langsom avkjøling; og

(3) isolere Form I av *N*-(2-(dimetylamino)etyl)-1-(3-((4-((2-metyl-1*H*-indol-5-yl)oksy)pyrimidin-2-yl)amino)fenyl)metansulfonamid.
15

[0045] I noen utførelser er det minst éne egnede oppløsende organiske løsemiddel valgt fra protiske løsemidler og aprotiske løsemidler. I noen utførelser er de protiske løsemidler alkoholer, så som metanol, etanol, isopropanol, *n*-butanol, og alkoholer omfattende færre enn 6 karbonatomer, videre så som metanol, etanol og
20 isopropanol. I noen utførelser er de aprotiske løsemidler valgt fra aceton, acetonitril, *N,N*-dimetylformamid, toluen, diklormetan og etylacetat.

[0046] I noen utførelser avkjøles oppløsningen til omgivelsestemperaturen, så som ved langsom avkjøling under omrøring, så som omrøring med moderat hastighet, videre så som i et område fra 50 til 200 rpm.

25 **[0047]** I noen utførelser er mengden av det minst éne oppløsende løsemiddel 10 til 60 volumer (ml) mot 1 vektenhet (g) av forbindelsen med formel A som brukes i trinn (1).

Metode B

30 **[0048]** Det tilveiebringes også en alternativ metode for fremstilling av Form I av *N*-(2-(dimetylamino)etyl)-1-(3-((4-((2-metyl-1*H*-indol-5-yl)oksy)pyrimidin-2-yl)amino)fenyl), omfattende å:

(1) blande *N*-(2-(dimetylamino)etyl)-1-(3-((4-((2-metyl-1*H*-indol-5-yl)oksy)pyrimidin-2-yl)amino)fenyl)metansulfonamid med minst ett oppløsende organisk løsemiddel, deretter varme opp blandingen til tilbaketemperatur for å erholde
35 en første oppløsning;

(2) tilsette minst ett anti-oppløsende organisk løsemiddel til den første oppløsning ved tilbaketemperatur for å erholde en andre oppløsning;

(3) la den andre oppløsning avkjøles, så som avkjøles langsomt, av seg selv til omgivelsestemperaturen; og

40 (4) isolere Form I av *N*-(2-(dimetylamino)etyl)-1-(3-((4-((2-metyl-1*H*-indol-5-yl)oksy)pyrimidin-2-yl)amino)fenyl)metansulfonamid.

[0049] I noen utførelser er det minst éne oppløsende løsemiddel slik som beskrevet ovenfor. I noen utførelser er det minst éne oppløsende løsemiddel valgt fra metanol, etanol, aceton, acetonitril og *N,N*-dimetylformamid.

[0050] I noen utførelser er det egnede anti-oppløsende løsemiddel, avhengig av betingelsene, valgt fra vann, heptan, heksan og andre mettede hydrokarbonløsemidler med færre enn ni karbonatomer; etylacetat, og andre organiske syreestere med færre enn åtte karbonatomer; t-butylmetyleter, og andre etere med færre enn seks karbonatomer; og toluen. I noen utførelser er det minst éne anti-oppløsende løsemiddel valgt fra vann, heptan, heksan og etylacetat.

[0051] I noen utførelser er volumforholdet mellom det minst éne oppløsende løsemiddel og det minst éne anti-oppløsende løsemiddel i området fra 1:3 til 5:1.

[0052] I noen utførelser er mengden av det minst éne oppløsende løsemiddel som brukes i denne alternative metode, også 10 til 60 volumer (ml) mot 1 vektenhet (g) av forbindelsen med formel A som brukes i trinn (1).

Form II av *N*-(2-(dimetylamino)etyl)-1-(3-((4-((2-metyl-1*H*-indol-5-yl)-oksy)pyrimidin-2-yl)amino)fenyl)metansulfonamid

[0053] Det tilveiebringes også Form II av *N*-(2-(dimetylamino)etyl)-1-(3-((4-((2-metyl-1*H*-indol-5-yl)oksy)pyrimidin-2-yl)amino)fenyl)metansulfonamid.

[0054] I noen utførelser kan Form II av *N*-(2-(dimetylamino)etyl)-1-(3-((4-((2-metyl-1*H*-indol-5-yl)oksy)pyrimidin-2-yl)amino)fenyl)metansulfonamid karakteriseres i henhold til røntgenstråle-pulverdiffraksjon. I noen utførelser kan røntgenstråle-pulverdiffraktogrammet av Form I som beskrives heri, ha topper (2 θ) valgt fra slike som har omtrent de følgende verdier: 6,8, 9,8, 10,5 og 10,7, idet hver diffraksjonsvinkel er $\pm 0,2$ grader (2 θ). I noen utførelser kan røntgenstråle-pulverdiffraktogrammet av Form II som beskrives heri, ha topper (2 θ) valgt fra slike som har omtrent de følgende verdier: 6,8, 9,8, 10,5, 10,7, 13,6, 15,0, idet hver diffraksjonsvinkel er $\pm 0,2$ grader (2 θ). I noen utførelser kan Form II som beskrives heri, ha et røntgenstråle-pulverdiffraktogram som i det vesentlige ligner hva som vises på Fig. 5. Men uansett eksperimentelle avvik og maskinfeil, og prinsipper så som foretrukket orientering, kan en person med kunnskaper innen faget finne tilstrekkelig informasjon i XRPD-dataen som tilveiebringes heri, til å kunne identifisere en Form II uten å være avhengig av all XRPD-dataen som tilveiebringes.

[0055] I noen utførelser kan Form II av *N*-(2-(dimetylamino)etyl)-1-(3-((4-((2-metyl-1*H*-indol-5-yl)oksy)pyrimidin-2-yl)amino)fenyl)metansulfonamid karakteriseres i henhold til Fourier-transformert infrarødt (FT-IR)-spektrum. For eksempel tilveiebringes også en utførelse av Form II av *N*-(2-(dimetylamino)etyl)-1-(3-((4-((2-metyl-1*H*-indol-5-yl)oksy)pyrimidin-2-yl)amino)fenyl)metansulfonamid som har et FT-IR-spektrum som viser topper ved ca. 2770,3, 1216,3, 1166,3, 1115,8, 1089,8, 986,5, 872,5, 695,5, 520,5, 456,0 cm⁻¹. I noen utførelser kan Form II som beskrives heri, ha et FT-IR-spektrum som i det vesentlige ligner hva som vises på Fig. 7.

[0056] I noen utførelser kan Form II av *N*-(2-(dimetylamino)etyl)-1-(3-((4-((2-metyl-1*H*-indol-5-yl)oksy)pyrimidin-2-yl)amino)fenyl)metansulfonamid karakteriseres i henhold til et DSC-termogram. For eksempel tilveiebringes en utførelse av Form II som beskrives heri, som har et DSC-termogram som i det vesentlige ligner hva som vises på Fig. 6. For eksempel tilveiebringes også en utførelse av Form II som beskrives heri, som har et DSC med endotermiske topper ved omtrent 160-162°C. Se Fig. 6.

[0057] I noen utførelser kan Form II av *N*-(2-(dimetylamino)etyl)-1-(3-((4-((2-metyl-1*H*-indol-5-yl)oksy)pyrimidin-2-yl)amino)fenyl)metansulfonamid karakteriseres ved termogravimetrisk analyse (TGA). For eksempel tilveiebringes en utførelse av Form II som beskrives heri, som har et TGA som indikerer Form II som beskrives heri, som vannfri eller ren form. Se Fig. 8.

[0058] I noen utførelser er Form II i det vesentlige fri for Form I og for den amorfe form for forbindelsen med formel A. For eksempel er Form II, beregnet på vekten, minst 99%, minst 95%, minst 90% eller minst 80%, fri for Form I og for den amorfe form for forbindelsen med formel A. Som et videre eksempel er Form II, beregnet på vekten, minst 70% eller minst 60% fri for Form I og for den amorfe form for forbindelsen med formel A. Som et enda videre eksempel, er Form II, beregnet på vekten, minst mer enn 50% fri for Form I og for den amorfe form for forbindelsen med formel A.

Metode for fremstilling av Form II av *N*-(2-(dimetylamino)etyl)-1-(3-((4-((2-metyl-1*H*-indol-5-yl)oksy)pyrimidin-2-yl)amino)fenyl)-metansulfonamid

Metode C

[0059] Det tilveiebringes også en metode for fremstilling av Form II av *N*-(2-(dimetylamino)etyl)-1-(3-((4-((2-metyl-1*H*-indol-5-yl)oksy)pyrimidin-2-yl)amino)fenyl)metansulfonamid, omfattende å

- (1) blande *N*-(2-(dimetylamino)etyl)-1-(3-((4-((2-metyl-1*H*-indol-5-yl)oksy)pyrimidin-2-yl)amino)fenyl)metansulfonamid med minst ett oppløsende løsemiddel, og varme opp blandingen til tilbakeløpstemperaturen for å erholde en første oppløsning;
- (2) tilsette minst ett anti-oppløsende løsemiddel til den første oppløsning ved tilbakeløpstemperaturen for å erholde en andre oppløsning;
- (3) avkjøle den andre oppløsning til for eksempel 0-5°C, for eksempel med en avkjølingshastighet på 1-40°C/minutt; og
- (4) isolere Form II av *N*-(2-(dimetylamino)etyl)-1-(3-((4-((2-metyl-1*H*-indol-5-yl)oksy)pyrimidin-2-yl)amino)fenyl)metansulfonamid.

[0060] I noen utførelser avkjøles oppløsningen til 0-5°C med en avkjølingshastighet på 1-40°C/minutt under omrøring.

[0061] I noen utførelser er det minst éne egnede oppløsende organiske løsemiddel valgt fra protiske løsemidler og aprotiske løsemidler. I noen utførelser er de protiske løsemidler alkoholer, så som metanol, etanol, isopropanol, *n*-butanol, og alkoholer omfattende færre enn 6 karbonatomer, videre så som metanol, etanol og isopropanol. I noen utførelser er de aprotiske løsemidler valgt fra aceton, acetonitril, *N,N*-dimetylformamid, toluen, diklormetan og etylacetat.

[0062] I noen utførelser er de egnede alkoholer valgt fra metanol og etanol. I noen utførelser er de aprotiske løsemidler valgt fra aceton, acetonitril, etylacetat og *N,N*-dimetylformamid.

[0063] I noen utførelser er forholdet mellom vekten av forbindelsen med formel A og volumet av det minst éne oppløsende løsemiddel i et område fra 0,03:1 til 0,08:1 (g/ml).

Metode D

[0064] Det tilveiebringes også en alternativ metode for fremstilling av Form II av *N*-(2-(dimetylamino)etyl)-1-(3-((4-((2-metyl-1*H*-indol-5-yl)oksy)pyrimidin-2-yl)-amino)fenyl)metansulfonamid, omfattende å:

- 5 (1) blande *N*-(2-(dimetylamino)etyl)-1-(3-((4-((2-metyl-1*H*-indol-5-yl)oksy)pyrimidin-2-yl)amino)fenyl)metansulfonamid med minst ett oppløsende løsemiddel, og varme opp blandingen til tilbakeløpstemperaturen for å erholde en oppløsning;
- (2) avkjøle oppløsningen; deretter pøse den avkjølte oppløsning med Form II som beskrives heri;
- 10 (3) avkjøle den podede oppløsning til omgivelsestemperaturen; og
- (4) isolere Form II av *N*-(2-(dimetylamino)etyl)-1-(3-((4-((2-metyl-1*H*-indol-5-yl)oksy)pyrimidin-2-yl)amino)fenyl)metansulfonamid.

[0065] I noen utførelser avkjøles oppløsningen i trinn (2) langsomt til 45-55°C før podingen.

- 15 **[0066]** I noen utførelser tilsettes Form II-kimen til oppløsningen under omrøring.

[0067] I noen utførelser avkjøles den podede oppløsning til omgivelsestemperaturen ved at man lar den podede oppløsning stå ved omgivelsestemperaturen.

- 20 **[0068]** I noen utførelser er det minst éne egnede oppløsende organiske løsemiddel valgt fra protiske løsemidler og aprotiske løsemidler. I noen utførelser er de protiske løsemidler alkoholer, så som metanol, etanol, isopropanol, *n*-butanol, og alkoholer omfattende færre enn 6 karbonatomer, videre så som metanol, etanol og isopropanol. I noen utførelser er de aprotiske løsemidler valgt fra aceton, acetonitril,
- 25 *N,N*-dimetylformamid, toluen, diklormetan og etylacetat.

[0069] I noen utførelser er de egnede alkoholer valgt fra metanol og etanol. I noen utførelser er de aprotiske løsemidler valgt fra aceton, acetonitril, etylacetat og *N,N*-dimetylformamid.

- 30 **[0070]** I noen utførelser tilsettes Form II-kimen til oppløsningen under omrøring.

[0071] I noen utførelser er forholdet mellom vekten av forbindelsen med formel A og volumet av det minst éne oppløsende løsemiddel (g/ml) i området fra 0,03:1 til 0,08:1.

- 35 **[0072]** I noen utførelser er mengden av Form II-kimen i området fra 0,01 til 0,5 vekt% i forhold til vekten av *N*-(2-(dimetylamino)etyl)-1-(3-((4-((2-metyl-1*H*-indol-5-yl)oksy)pyrimidin-2-yl)amino)fenyl)metan-sulfonamid som brukes i trinn (1). I noen utførelser er mengden av Form II-kimen 0,5 vekt% i forhold til vekten av *N*-(2-(dimetylamino)etyl)-1-(3-((4-((2-metyl-1*H*-indol-5-yl)oksy)pyrimidin-2-yl)amino)-fenyl)metan-sulfonamid som brukes i trinn (1).

- 40 **[0073]** Alle metodene som beskrives heri, for fremstilling av Form I eller Form II av *N*-(2-(dimetylamino)etyl)-1-(3-((4-((2-metyl-1*H*-indol-5-yl)oksy)pyrimidin-2-yl)-amino)fenyl)metansulfonamid, kan valgfritt ytterligere omfatte ett eller flere trinn mellom trinn (1) og trinn (2), hvor oppløsningen erholdt i trinn (1) varmfiltreres for å fjerne uløselige partikler. For å unngå felning under en eventuell varmfiltrering, kan
- 45 filtreringstrakten som brukes, varmes under eller før filtreringen. Felninger som

dannes under varmfiltrering, kan gjenoppløses ved å varme opp filtratene før neste trinn.

Farmasøytiske sammensetninger og behandlingsmetoder

[0074] I noen utførelser kan minst én aktiv farmasøytisk ingrediens valgt fra forbindelsen med formel A (forbindelse A) og/eller farmasøytisk akseptable salter derav, og Formene I og II av forbindelsen med formel A være nyttig for behandling av minst én sykdom som reagerer på FGFR1-hemming, så som kreft, og/eller minst én sykdom som reagerer på KDR-hemming, så som angiogenese-relaterte forstyrrelser. I noen utførelser er de angiogenese-relaterte forstyrrelser valgt fra aldersrelatert makulær degenerasjon og kreft. Kreft som beskrives heri, omfatter, men er ikke begrenset til, leverkreft, lungekreft, hode- og halskreft, brystkreft, blærekreft, kolorektal kreft, magekreft, bukspyttkjertelkreft, ovariekreft, prostatakreft, nyrekreft og sarkoma.

[0075] I noen utførelser omfatter metoden for behandling av et individ som har minst én kreftart og/eller minst én angiogenese-relatert sykdom og har et anerkjent behov for behandling derav, å administrere til individet som har anerkjent behov for behandling, en virksom mengde av minst én aktiv farmasøytisk ingrediens valgt fra forbindelsen med formel A og/eller farmasøytisk akseptable salter derav, og Formene I og II av forbindelsen med formel A for å behandle den minst éne sykdom som reagerer på FGFR1-hemming, så som kreft, og/eller minst éne sykdom som reagerer på KDR-hemming, så som angiogenese-relaterte forstyrrelser.

[0076] I noen utførelser omfatter metoden for behandling av et individ som har minst én sykdom som reagerer på FGFR1-hemming, så som kreft, og/eller minst én sykdom som reagerer på KDR-hemming, så som angiogenese-relaterte forstyrrelser, og som har anerkjent behov for behandling derav, å administrere til individet som har anerkjent behov for behandling, en virksom mengde av Form I av *N*-(2-(dimetylamino)etyl)-1-(3-((4-((2-metyl-1*H*-indol-5-yl)oksy)pyrimidin-2-yl)amino)-fenyl)metansulfonamid, for å behandle den minst éne sykdom som reagerer på FGFR1-hemming, så som kreft, og/eller minst én sykdom som reagerer på KDR-hemming, så som angiogenese-relaterte forstyrrelser.

[0077] I noen utførelser omfatter metoden for behandling av et individ som har minst én sykdom som reagerer på FGFR1-hemming, så som kreft, og/eller minst én sykdom som reagerer på KDR-hemming, så som angiogenese-relaterte forstyrrelser, og som har anerkjent behov for behandling derav, å administrere til individet som har anerkjent behov for behandling, en virksom mengde av Form II av *N*-(2-(dimetylamino)etyl)-1-(3-((4-((2-metyl-1*H*-indol-5-yl)oksy)pyrimidin-2-yl)-amino)fenyl)metansulfonamid, for å behandle den minst éne sykdom som reagerer på FGFR1-hemming, så som kreft, og/eller minst éne sykdom som reagerer på KDR-hemming, så som angiogenese-relaterte forstyrrelser.

[0078] I noen utførelser omfatter metoden for behandling av et individ som har minst én sykdom som reagerer på FGFR1-hemming, så som kreft, og/eller minst én sykdom som reagerer på KDR-hemming, så som angiogenese-relaterte forstyrrelser, og som har anerkjent behov for behandling derav, å administrere til individet som har anerkjent behov for behandling, en virksom mengde av en farmasøytisk sammensetning omfattende minst én farmasøytisk akseptabel bærer og

forbindelsen med formel A og/eller farmasøytisk akseptable salter derav, for å tilveiebringe denne behandling.

[0079] I noen utførelser omfatter metoden for behandling av et individ som har minst én sykdom som reagerer på FGFR1-hemming, så som kreft, og/eller minst
 5 én sykdom som reagerer på KDR-hemming, så som angiogenese-relaterte forstyrrelser, og som har anerkjent behov for behandling derav, å administrere til individet som har anerkjent behov for behandling, en virksom mengde av en farmasøytisk sammensetning omfattende minst én farmasøytisk akseptabel bærer og Form I av *N*-(2-(dimetylamino)etyl)-1-(3-((4-((2-metyl-1*H*-indol-5-yl)oksy)pyrimidin-
 10 2-yl)amino)fenyl), for å tilveiebringe denne behandling.

[0080] I noen utførelser omfatter metoden for behandling av et individ som har minst én sykdom som reagerer på FGFR1-hemming, så som kreft, og/eller minst
 15 én sykdom som reagerer på KDR-hemming, så som angiogenese-relaterte forstyrrelser, og som har anerkjent behov for behandling derav, å administrere til individet som har anerkjent behov for behandling, en virksom mengde av en farmasøytisk sammensetning omfattende minst én farmasøytisk akseptabel bærer og Form II av *N*-(2-(dimetylamino)etyl)-1-(3-((4-((2-metyl-1*H*-indol-5-yl)oksy)pyrimidin-
 2-yl)amino)fenyl)metansulfonamid, for å tilveiebringe denne behandling.

[0081] Mengden av den minst éne aktive farmasøytiske ingrediens valgt fra
 20 forbindelsen med formel A og/eller farmasøytisk akseptable salter derav og Formene I og II av forbindelsen med formel A som virksomt oppnår den ønskede biologiske effekt, kan avhenge av et antall faktorer, for eksempel den tenkte anvendelse, administrasjonsmåten og pasientens kliniske tilstand. Den daglige dose kan for
 eksempel variere fra 0,1 mg til 3 g/dag (så som fra 0,5 mg til 2 g/dag, videre så som
 25 fra 100 mg til 1 g/dag). Enkeldoseformuleringer som kan administreres oralt, omfatter for eksempel tabletter eller kapsler.

[0082] For terapi av de ovennevnte tilstander kan den minst éne aktive farmasøytiske ingrediens valgt fra forbindelsen med formel A og/eller farmasøytisk
 akseptable salter derav og Formene I og II av forbindelsen med formel A brukes som
 30 sådanne, men typisk vil hver av dem brukes i form av en farmasøytisk sammensetning med én eller flere akseptable bærere/eksipienser. Representative bærere/eksipienser bør være kompatible med de øvrige ingredienser i sammensetningen og ikke skadelige for pasientens helse. Bæreren/eksipiensen kan
 være et fast stoff eller en væske eller begge deler, og kan formuleres med
 35 forbindelsen med formel A, så som Form I og/eller Form II som beskrives heri, som en enkeldose, for eksempel som en tablett, som kan fremstilles av 0,05 vekt% til 95 vekt% av forbindelsen med formel A som beskrives heri. De farmasøytiske sammensetninger som beskrives heri, kan fremstilles ved bruk av kjente farmasøytiske metoder, så som slike som omfatter å blande ingrediensene med
 40 farmakologisk akseptable bærere og/eller eksipienser og/eller fortynningsmidler.

[0083] I noen utførelser vil representative bærere/eksipienser omfatte, men er ikke begrenset til,: mikrokrySTALLinsk cellulose, laktose, natriumcitrat, kalsiumkarbonat, dikalsiumfosfat, glycin, desintegrasjonsmidler så som stivelse, natrium-tverrbundet karboksymetylcellulose, komposittsilikater og polyetylenglykol
 45 med høy molekylvekt, granulasjonsbindere (så som polyvinylpyrrolidon, sukrose, gelatin og gummi arabicum), og smøremidler (så som magnesiumstearat, glycerin og talkum).

[0084] I noen utførelser kan den minst éne aktive farmasøytiske ingrediens valgt fra forbindelsen med formel A og/eller farmasøytisk akseptable salter derav og Formene I og II av forbindelsen med formel A kombineres med minst én komponent, så som bærer og/eller eksipiens og/eller fortynningsmiddel, valgt fra søtstoffer, fine smaksstoffer, fargende stoffer, fargestoffer og emulgeringsmidler.

[0085] I noen utførelser kan Form I eller Form II som beskrives heri, etter formulering ikke konverteres med det eller de farmasøytisk akseptable fortynningsmidler. I andre utførelser kan Form I eller Form II som beskrives heri, konverteres helt eller delvis til én eller flere andre former, medregnet en ikke-fast form, etter formulering med den eller de farmasøytisk akseptable bærere/fortynningsmidler/eksipienser. Eksempler på bærere/fortynningsmidler/eksipienser ville omfatte, men er ikke begrenset til, vann, etanol, propylenglykol, glycerin og blandinger derav. I noen utførelser kan Form I eller Form II som beskrives heri, løses opp når den formuleres i en farmasøytisk sammensetning. I slike "oppløste" tilfeller, eksisterer følgelig Form I eller Form II ikke lenger i sine respektive krystallinske former i den farmasøytiske sammensetning.

[0086] I noen utførelser kan den minst éne aktive farmasøytiske ingrediens valgt fra forbindelsen med formel A og/eller farmasøytisk akseptable salter derav og Formene I og II av forbindelsen med formel A formuleres i en egnet form.

[0087] Farmasøytiske sammensetninger som beskrives heri, kan være slike som er egnet for oral og peroral (for eksempel sublingual) administrasjon, selv om den egnede administrasjonsmåte i hvert tilfelle kan avhenge av naturen og alvorret av tilstanden som skal behandles og av naturen av den minst éne aktive farmasøytiske ingrediens valgt fra forbindelsen med formel A og/eller farmasøytisk akseptable salter derav og Formene I og II av forbindelsen med formel A som brukes i hvert tilfelle for å fremstille den farmasøytiske sammensetning. Belagte formuleringer og belagte formuleringer med langsom frigivning tilveiebringes også. Syre- og magesaft-resistente formuleringer er mulige. Egnede belegg som er resistente mot magesaft, omfatter celluloseacetatftalat, polyvinylacetatftalat, hydroksypropylmetylcellulose-ftalat, anioniske polymerer av metakrylsyre og metylmetakrylat.

[0088] Egnede farmasøytiske sammensetninger for oral administrasjon fremstilt fra den minst éne aktive farmasøytiske ingrediens valgt fra forbindelsen med formel A og/eller farmasøytisk akseptable salter derav og Formene I og II av forbindelsen med formel A kan foreligge i form av atskilte enheter så som for eksempel kapsler, pulverkapsler og tabletter, medregnet sugetabletter, som hver kan fremstilles med en definert mengde av den minst éne aktive farmasøytiske ingrediens som beskrives heri; samt i formene valgt fra pulvere, granuler, oppløsninger, suspensjoner i en vandig eller ikke-vandig væske, og olje-i-vann- og vann-i-olje-emulsjoner. Som nevnt, kan sammensetningene fremstilles ved bruk av hvilken som helst egnet farmasøytisk formuleringsmetode, så som slike som omfatter et trinn hvor den minst éne aktive farmasøytiske ingrediens valgt fra forbindelsen med formel A og/eller farmasøytisk akseptable salter derav og Formene I og II av forbindelsen med formel A og en bærer (som kan bestå av én eller flere ytterligere ingredienser, medregnet fortynningsmidler og eksipienser) bringes i berøring med hverandre. Sammensetningene kan generelt fremstilles ved å enhetlig og homogent blande den minst éne aktive farmasøytiske ingrediens valgt fra forbindelsen med formel A og/eller farmasøytisk akseptable salter derav og Formene I og II av forbindelsen med formel A

med en væske og/eller findelt fast bærer, hvorefter produktet kan formes. Dermed kan for eksempel en tablett fremstilles ved å presse sammen eller støpe et pulver eller granuler av den minst éne aktive farmasøytiske ingrediens valgt fra forbindelsen med formel A og/eller farmasøytisk akseptable salter derav og Formene I og II av forbindelsen med formel A, hvor passende med én eller flere ytterligere ingredienser. Komprimerte tabletter kan fremstilles ved å tablettene den minst éne aktive farmasøytiske ingrediens valgt fra forbindelsen med formel A og/eller farmasøytisk akseptable salter derav og Formene I og II av forbindelsen med formel A i frittflytende form så som for eksempel et pulver eller granuler, hvor passende blandet med et bindemiddel, glidemiddel, inert fortynningsmiddel og/eller ett (eller flere) overflateaktive/dispergerende midler i en egnet maskin. Støpte tabletter kan fremstilles ved å støpe den minst éne aktive farmasøytiske ingrediens valgt fra forbindelsen med formel A og/eller farmasøytisk akseptable salter derav og Formene I og II av forbindelsen med formel A i pulverform og deretter fukte med et inert flytende fortynningsmiddel, i en egnet maskin. Sammensetninger kan også fremstilles ved våtgranulering. Dermed kan en sammensetning for eksempel fremstilles ved våtgranulasjon ved å blande den minst éne aktive farmasøytiske ingrediens valgt fra forbindelsen med formel A og/eller farmasøytisk akseptable salter derav og Formene I og II av forbindelsen med formel A med én eller flere valgfrie ytterligere ingredienser, et egnet løsemiddel og et bindemiddel for å fremstille et våtgranulat, tørke våtgranulatet og kverne det tørkede granulat. Metoden kan ytterligere omfatte å tilsette minst ett smøremiddel til det tørkede og kvernede granulat og komprimere det tørkede og kvernede granulat for å danne tabletter. De valgfrie ytterligere ingredienser kan for eksempel omfatte minst ett fortynningsmiddel og/eller minst ett desintegrasjonsmiddel. Det egnede løsemiddel kan være vann. I noen utførelser er fortynningsmidlet valgt fra kalsiumkarbonat, kalsiumfosfat (dibasisk og/eller tribasisk), kalsiumsulfat, pulverformet cellulose, dekstrater, dekstrin, fruktose, kaolin, laktitol, vannfritt laktose, laktosemonohydrat, maltose, mannitol, mikrokrySTALLINSK cellulose, sorbitol, sukrose og stivelse. I noen utførelser kan fortynningsmidlet foreligge i en mengde fra ca. 35% til ca. 90% beregnet på tablettens vekt. I noen utførelser kan bindemidlet være valgt fra akasie, algininsyre, karbomer, natriumkarboksymetylcellulose, dekstrin, etylcellulose, gelatin, glukose, guar gummi, hydroksypropylcellulose, maltose, metylcellulose, polyetylenoksid og povidon. I noen eksempelvis utførelser foreligger bindemidlet i en mengde fra ca. 0,5% til ca. 5% beregnet på tablettens vekt. I andre eksempler på utførelser kan de ovennevnte preparater inneholde ca. 0,05-5 g av den minst éne aktive farmasøytiske ingrediens valgt fra forbindelsen med formel A og/eller farmasøytisk akseptable salter derav og Formene I og II av forbindelsen med formel A per milliliter eller per gram av preparatet.

[0089] Sammensetningene som beskrives heri, kan administreres topisk eller systemisk.

[0090] Farmasøytiske sammensetninger som er egnet for peroral (sublingual) administrasjon, kan omfatte sugetabletter som kan fremstilles av den minst éne aktive farmasøytiske ingrediens valgt fra forbindelsen med formel A og/eller farmasøytisk akseptable salter derav og Formene I og II av forbindelsen med formel A, med et smaksstoff, normalt valgt fra sukrose, gummi arabicum, tragakant, og pastiller.

[0091] Farmasøytiske sammensetninger som beskrives heri, kan også være slike som er egnet for parenteral administrasjon, via inhalasjonsspray, eller via et implantert reservoar. Faste bærere, for eksempel stivelse, laktose, mikrokrySTALLinsk cellulose, aluminiumsilikat, flytende bærere, for eksempel injiserbart vann, polyvinylalkohol, ikke-ioniserte surfaktantmidler og maisolje, og hvilke som helst ingredienser som er egnet for den tenkte anvendelse. Andre eksipienser som det er vanlig å bruke i farmasøytiske formuleringer, omfatter fargestoffer, konserveringsmidler, smakskorrigerende midler og antioksidanter så som vitamin E, vitamin A, BHT og BHA.

[0092] Forbindelsen med formel A, så som Form I eller Form II som beskrives heri, kan også administreres intraperitonealt. Og oppløsningen og suspensjonen av disse forbindelser kan fremstilles ved å løse opp eller suspendere forbindelsen i vann som inneholder egnede overflateaktive midler. Dispergerte suspensjoner kan fremstilles ved bruk av glycerol, polyetylen glykol (PEG) eller en blanding derav med egnede oljer. Konserveringsmidler kan tilsettes til disse formuleringer for å hindre vekst av mikroorganismer under bruk.

[0093] Injiserbare formuleringer omfatter oppløsninger eller suspensjoner i sterilisert vann, og sterilisert pulver. I alle tilfeller må disse formuleringer steriliseres og lett kunne fjernes fra sprøyten, og stabile under fremstillings- og lagringsbetingelsene, og så frie som mulig for forurensende stoffer og virkninger av mikroorganismer. Bærere kan være løsemidler eller dispersjonsmidler, og omfatter vann, alkohol og noen egnede oljer.

[0094] Den minst éne aktive farmasøytiske ingrediens valgt fra forbindelsen med formel A og/eller farmasøytisk akseptable salter derav og Formene I og II av forbindelsen med formel A kan også administreres i kombinasjon med én eller flere andre aktive ingredienser. Når den administreres som en kombinasjon, kan de aktive ingredienser formuleres som atskilte sammensetninger som administreres samtidig eller sekvensielt på forskjellige tidspunkter, eller de aktive ingredienser kan administreres i én enkelt doseringsform, dvs. én enkelt sammensetning, forutsatt at de aktive ingredienser ikke er ukompatible med andre aktive ingredienser eller med med formuleringen når de foreligger i denne enkelte doseringsform, eller på annen måte uønskelig å kombinere i én enkelt sammensetning.

[0095] I noen utførelser kan den minst éne aktive farmasøytiske ingrediens valgt fra forbindelsen med formel A og/eller farmasøytisk akseptable salter derav og Formene I og II av forbindelsen med formel A administreres med ett eller flere andre midler som er kjent for behandling av minst én sykdom som reagerer på FGFR1-hemming, så som kreft, og/eller minst én sykdom som reagerer på KDR-hemming, så som angiogenese-relaterte forstyrrelser.

[0096] Begrepet "koterapi" (eller "kombinasjonsterapi") eller "i kombinasjon med" definerer slik som det brukes heri, anvendelse av den minst éne aktive farmasøytiske ingrediens valgt fra forbindelsen med formel A og/eller farmasøytisk akseptable salter derav og Formene I og II av forbindelsen med formel A som beskrives heri, og én eller flere andre aktive ingredienser, så som for eksempel anti-neoplastiske midler. Slik som det brukes heri, viser begrepet "anti-neoplastisk middel" til hvilket som helst middel som administreres til et individ med kreft med formål å behandle kreften. Ikke-begrensede eksempler på anti-neoplastiske midler omfatter:

stråleterapi; immunterapi; DNA-skadende kjemoterapeutiske midler og kjemoterapeutiske midler som forstyrrer cellereplikasjonen.

[0097] Ikke-begrensende eksempler på DNA-skadende kjemoterapeutiske midler omfatter topoisomerase I-hemmere (f.eks. irinotekan, topotekan, kamptotecin og analoger eller metabolitter derav, og doksorubicin); topoisomerase II-hemmere (f.eks. etoposid, teniposid og daunorubicin); alkyleringsmidler (f.eks. melfalan, klorambucil, busulfan, tiotepa, ifosfamid, karmustin, lomustin, semustin, streptozocin, dekarbazin, metotreksat, mitomycin C og cyklofosfamid); DNA-interkalatorer (f.eks. cisplatin, oksaliplatin og karboplatin); DNA-interkalatorer og generatorer av frie radikaler så som bleomycin; og nukleosidmimetika (f.eks. 5-fluoruracil, kapecitibin, gemcitabin, fludarabin, cytarabin, merkaptopurin, tioguanin, pentostatin og hydroksyurea).

[0098] Kjemoterapeutiske midler som forstyrrer cellereplikasjonen, omfatter: paklitaksel, docetaksel og beslektede analoger; vinkristin, vinblastin og beslektede analoger; talidomid og beslektede analoger (f.eks. CC-5013 og CC-4047); proteintyrosinkinashemmere (f.eks. imatinibmesylat og gefitinib); proteasomhemmere (f.eks. bortezomib); NF-kappa B-hemmere, medregnet hemmere av I kappa B-kinase; antistoffer som bindes til proteiner som overuttrykkes i kreft og dermed nedregulerer cellereplikasjonen (f.eks. trastuzumab, rituximab, cetuximab og bevacizumab); og andre hemmere av proteiner eller enzymer som er kjent for å være oppregulert, overuttrykt eller aktivert i kreft, hvis hemming nedregulerer cellereplikasjonen.

[0099] I koterapi kan administrasjon av hver aktive ingrediens finne sted sekvensielt i en kur for å tilveiebringe fordelaktige virkninger av legemiddelkombinasjonen; og/eller koadministrasjon av de ovennevnte komponenter kan finne sted i alt vesentlig samtidig (f.eks. som en enkeltdoseringsform, så som en kapsel, som har et fast forhold mellom de aktive ingredienser, eller i flere, atskilte kapsler for hver aktive ingrediens osv.).

[0100] Dermed er metodene som beskrives heri, ikke begrenset til noen bestemt administrasjonssekvens; den minst éne aktive farmasøytiske ingrediens valgt fra forbindelsen med formel A og/eller farmasøytisk akseptable salter derav og Formene I og II av forbindelsen med formel A som beskrives heri, kan administreres, enten før, samtidig med eller etter administrasjon av den eller de øvrige aktive ingredienser.

[0101] De følgende ikke-begrensende eksempler tilveiebringes.

35 Eksperimenter

[0102] Alle reagensmidler, unntatt mellomprodukter, som brukes i denne beskrivelse, er tilgjengelige i handelen. Alle forbindelsesnavn unntatt reagensmidlene ble generert med ChemBioDraw Ultra 12.0.

[0103] Hvis intet annet er nevnt, ble pulverrøntgenstrålediffraktogrammene innhentet ved bruk av et Bruker D8 ADVANCE røntgenstrålediffraktometer, med stråling generert fra en CuK α -kilde ved 40 mA og 40 kV, og instrumentet kan brukes over 2 θ -området 3-45° med skannetrinn på 0,02° og skannehastigheten 4°/min.

[0104] DSC-termoanalyse ble utført på et PerkinElmer DSC 7, hvor nitrogen ble brukt som spylegass med strømningshastigheten 50 mL min⁻¹. Prøvene ble målt i pressede aluminiumpanner. Instrumentene ble kalibrert for temperaturen ved bruk av

indium. Prøvetester av DSC-eksperimenter ble utført på konvensjonell måte med oppvarmingshastigheten $5\text{-}10^{\circ}\text{C min}^{-1}$ hvor temperaturen varierte fra 25 til 200°C .

[0105] IR-spektra ble registrert ved bruk av et MagnaTI-IR750 (NICOLET)-spektrometer, hvor hver prøve ble presset på KBr-plater.

- 5 **[0106]** Termogravimetriske (TG) kurver, som kan brukes til å bestemme vektforandringer av materialene som en funksjon av temperaturen, ble innhentet ved bruk av et Perkin-Elmer Thermal TGA7, med N_2 som spylegass med strømningshastigheten 50 mL min^{-1} , hvor oppvarmingshastigheten er 10°C/min .

Eksempel 1

- 10 **Syntese av *N*-(2-(dimetylamino)etyl)-1-(3-((4-((2-metyl-1*H*-indol-5-yl)-oksy)pyrimidin-2-yl)amino)fenyl)metansulfonamid**

Trinn 1: Syntese av 5-((2-klorpyrimidin-4-yl)oksy)-2-metyl-1*H*-indol (Forbindelse 3):

- 15 **[0107]** Til en 50 L 3-halset rundbunnet kolbe, utstyrt med et mekanisk røreverk, tilføringstrakt og termometer, tilsatte man 2-metyl-1*H*-indol-5-ol (forbindelse 1, 3 kg), vannfritt acetonitril (9 L) og kaliumkarbonat (4,2 kg). Reaksjonsblandingen ble avkjølt til $0\text{-}5^{\circ}\text{C}$ under omrøring under N_2 . En oppløsning av 2,4-diklorpyrimidin (Forbindelse 2, 3,05 kg, i 9 L acetonitril) ble tilsatt dråpevis til reaksjonsblandingen mens man holdt den indre temperatur av reaksjonsblandingen i 20 området fra 0 til 5°C . Etter fullført tilsetning fikk reaksjonsblandingen varmes opp til en temperatur i området fra 5 til 10°C over et tidsrom på 4-8 timer. Etter fullført reaksjon ble reaksjonsblandingen helt i 54 L destillert vann i en 100 L reaktor under omrøring, og omrørt i ytterligere én time ved romtemperatur. Felningene ble samlet ved filtrering, og filterkaken ble vasket med rent vann for å gi Forbindelse 3 (5,7 kg).

- 25 **Trinn 2: Syntese av *N*-(2-(dimetylamino)etyl)-1-(3-((4-((2-metyl-1*H*-indol-5-yl)oksy)pyrimidin-2-yl)amino)fenyl)metansulfonamid (Forbindelse med formel A):**

- 30 **[0108]** Til en 10 L 3-halset rundbunnet kolbe, utstyrt med et mekanisk røreverk og et termometer, tilsatte man Forbindelse 3 (1,05 kg), 1-(3-aminofenyl)-*N*-(2-(dimetylamino)etyl)metansulfonamid (Forbindelse 4, 1,06 kg), *p*-toluensulfonsyre (0,86 kg) og *N,N*-dimetylformamid (5,25 L). Reaksjonsblandingen ble forsiktig varmet opp til en temperatur i området fra $55\text{ til }65^{\circ}\text{C}$ og omrørt ved denne temperatur i 16-20 timer. Etter fullført reaksjon ble reaksjonsblandingen avkjølt til romtemperatur og overført porsjonsvis til en oppløsning av 5% vandig kaliumkarbonat. Etter fullført 35 tilsetning ble den beholdte oppslemming omrørt i ytterligere 1-2 timer. Urenset produkt ble samlet ved filtrering, og den våte filterkake ble overført til en 200 L reaktor.

- 40 **[0109]** Til reaktoren tilsatte man toluen (104 kg), og suspensjonen ble varmet opp til tilbakeløpstemperaturen for å fjerne vann med en Dean-Stark-felle. Etter fjerningen av vannet, ble oppløsningen inndampet til det endelige volum 30-40 L under redusert trykk, avkjølt til $15\text{-}20^{\circ}\text{C}$. Produktet ble samlet og tørket for å gi tittelproduktet (Forbindelse med formel A, 1,07 kg). Dette materiale kan deretter

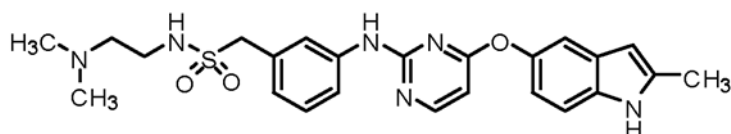
brukes til å lage nye former for forbindelsen med formel A, så som Form I og/eller Form II.

Eksempel 2

In vitro-studier av KDR-kinase-hemmende aktivitet

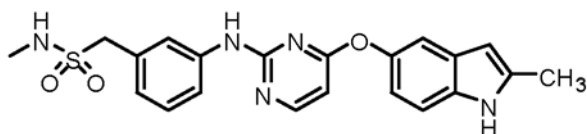
5 Forbindelser testet:

N-(2-(dimetylamino)etyl)-1-(3-((4-((2-metyl-1*H*-indol-5-yl)oksy)pyrimidin-2-yl)-amino)fenyl)metansulfonamid (Forbindelse med formel A)
[0110]



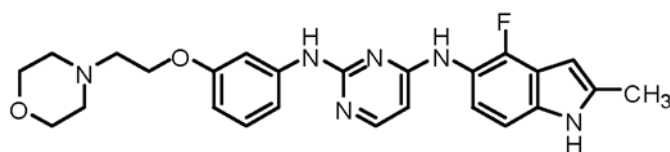
Formel A

10 *N*-metyl-1-(3-((4-((2-metyl-1*H*-indol-5-yl)oksy)pyrimidin-2-yl)amino)fenyl)-metansulfonamid (Forbindelse med formel B)
[0111]



Formel B

15 *N*⁴-(4-fluoro-2-metyl-1*H*-indol-5-yl)-*N*²-(3-(2-morfolinoetoksy)fenyl)pyrimidin-2,4-diamin (Forbindelse med formel C)
[0112]



Formel C

Den KDR-kinase-hemmende aktivitet av de tre ovennevnte forbindelser testes ved bruk av et Z-Lyte-assay-sett.

20 Materialer og metode:

[0113] Z'-LYTE™ Tyr1-peptid (Invitrogen, katalognr. PV3190) brukes til å teste den KDR-kinase-hemmende aktivitet av de ovennevnte tre forbindelser. Testsystemet inneholder 300 ng/mL rekombinant humant KDR-katalytisk domene, 10 μM ATP, 1 μM substratpeptid og en testforbindelse i en rekke forskjellige konsentrasjoner i en 384-

brønners plate (Thermo Lab-systems, katalognr. 7805); samlet volum 10 μL . Den enzymatiske hemming fremskrives ved romtemperatur (25°C) i 1 time på rysteapparatet, fulgt av tilsetning av 5 μL forsterker og inkubasjon i ytterligere 1 time ved romtemperatur på rysteapparatet. 5 μL stopp-oppløsning tilsettes for å stanse reaksjonen. Den KDR-kinase-hemmende aktivitet av en testforbindelse beregnes på grunnlag av metoden som anbefales av produsenten. IC_{50} -verdiene av den KDR-kinase-hemmende aktivitet beregnes ved bruk av XLfit-programvare.

Assaymetode: [0114]

- (1) Fortynning av testforbindelsene: hver av de ovennevnte tre forbindelser løses opp i DMSO for å fremstille en 10 μM stamoppløsning, og lagres ved -20°C i en fryser. Stamoppløsningen fortynnes til de fire gangers konsentrasjoner av den ønskede testkonsentrasjon med 8% DMSO før bruk.
- (2) 1,33× assaybuffer: Fortynn 5× assaybuffer med destillert vann til 1,33× assaybuffer.
- (3) Fortynning av KDR-kinase-katalytisk domene (KDR CD): Fortynn KDR CD-originalstamoppløsning 10 ganger med 1,33× assaybuffer. Alikvoter inn i 5 μL /glass og lagre ved -80°C. Gjentatt tining og frysing bør unngås.
- (4) Kinase/substrat-blanding: tilsett KDR CD-stamoppløsning og Tyr1-peptid i 1,33× assaybuffer, for å erholde en blanding inneholdende 0,6 ng/ μL KDR CD og 250 ganger fortynnet Tyr1-peptid. Hold blandingen på is inntil bruk.
- (5) Blanding for kontrollbrønn C3: fortynn fosfopeptidsubstrat 250 ganger i 1,33× assaybuffer. Bland forsiktig og hold på is.
- (6) ATP-oppløsning: Fortynn 10 mM ATP-stamoppløsning 250 ganger i destillert vann. 40 μM ATP-oppløsning innhentes og alikvoteres inn i 100 μL /glass og lagres ved -20°C.
- (7) Kinasehemming: Tilsett de følgende komponenter etter hverandre til en 384-brønners plate. To brønner testes for hver konsentrasjon av hver testforbindelse, og den midlere verdi brukes for beregninger.
 - a) Tilsett 2,5 μL fortynnet testforbindelsesoppløsning erholdt fra trinn (1) i alle brønnene unntatt kontrollbrønnene C1, C2 og C3. Tilsett 2,5 μL 8% DMSO i stedet for testforbindelsesoppløsningen i kontrollbrønnene C1, C2, C3.
 - b) Tilsett 5 μL kinase-substratblanding erholdt fra trinn (4) i alle brønnene, også kontrollbrønnene C1 og C2, men ikke C3. 5 μL C3-blanding erholdt fra trinn (5) tilsettes til kontrollbrønnen C3.
 - c) Tilsett 2,5 μL 40 μM ATP-oppløsning erholdt fra trinn (6) i alle brønnene, også kontrollbrønn C2, men ikke C1 og C3. 2,5 μL 1,33x assaybuffer tilsettes til kontrollbrønnene C1 og C3 i stedet for ATP-oppløsningen.
 - d) Platen sentrifugeres kort med 1000 rpm for å få alle reaksjonskomponenter til å sedimentere i brønnen. Forsegle platen med aluminiumfolie og la reaksjonen fremskrive ved romtemperatur (25°C) i 1 time på rysteapparatet (250 rpm).
 - e) Fortynning av forsterkeroppløsning (rett før bruk): fortynn forsterkerstamoppløsning 128 ganger med utviklingsfortynningsbuffer i henhold til produsentens anbefaling.

f) Fluorescensforsterkning: tilsett 5 µL/brønn av den fortynnede forsterkeroppløsning til alle brønner, virvle kort ved 1000 rpm, gjenforsegle platen og la reaksjonen fremskrive ved romtemperatur i en ytterligere time på rysteapparatet.

g) Tilsett 5 µL/brønn stopp-oppløsning til alle brønnene, virvle kort med 1000 rpm. Bland sammen ved romtemperatur i 2 minutter på rysteapparatet, og avles fluorescenssignalene på Victor3 (Perkin Elmer) ved eksitasjon 400 nm, emisjon 445 nm/530 nm.

[0115] Beregning av den KDR-kinase-hemmende aktivitet:

(1) Beregning av ER (Emisjonsforhold):

$$\text{Emisjonsforhold} = \frac{\text{Kumarinemisjon (445 nm)}}{\text{Fluoresceinemisjon (520 nm)}}$$

10 (2) Beregning av fosforylasjonsraten (%)

$$\% \text{ Fosforylasjon} = 1 - \frac{(\text{Emisjonsforhold} \times F_{100\%}) - C_{100\%}}{(C_{0\%} - C_{100\%}) + [\text{Emisjonsforhold} \times (F_{100\%} - F_{0\%})]}$$

hvor:

Emisjonsforhold = Kumarin/Fluorescein-forhold for prøvebrønner

$C_{100\%}$ = Midlere kumarinemisjonssignal for 100% Phos.-kontrollen (C3, 445 nm)

15 $C_{0\%}$ = Midlere kumarinemisjonssignal for 0% Phos.-kontrollen (C1, 445 nm)

$F_{100\%}$ = Midlere fluoresceinemisjonssignal for 100% Phos.-kontrollen (C3, 520nm)

$F_{0\%}$ = Midlere fluoresceinemisjonssignal for 0% Phos.-kontrollen (C1, 520nm)

[0116] Basert på ovennevnte assaybetingelser bestemmes den KDR-kinase-hemmende aktivitet av forbindelsene med formel A, B og C.

20 **[0117]** Resultater: IC_{50} -verdiene for den KDR-kinase-hemmende aktivitet for forbindelser med formel A, B, C er henholdsvis 0,021 µM, 0,038 µM og 0,111 µM.

Eksempel 3

In vitro-studier av den FGFR1-kinase-hemmende aktivitet

25 **[0118]** Transcreener FP-teknologi fra Bellbrook Labs brukes i FGFR1-kinase-aktivitetsassayet. Kinasereaksjonen ble utført i en 96-brønners halvareale sort plate (Greiner, katalognr. 675076). Til hver brønn tilsatte man 5 µL testforbindelser i 5% DMSO, 10 µL 0,3 ng/µL FGFR1-kinase (Invitrogen, PV3146) fortynnet i assaybuffer. Reaksjonen ble startet ved tilsetning av 10 µL 62,5 ng/µL poly (Glu:Tyr, 4:1)-substrat (Sigma, P0275) og 25 µmol/L ATP-blanding, og inkuberte i 60 minutter ved

30 romtemperatur. De endelige tilstander for kinaseassayet var: 10 µM ATP, 0,12 ng/µL FGFR1-kinase, 25 ng/µL substrat, 53,6 mmol/L HEPES (pH 7,5), 21,6 mmol/L $MgCl_2$, 0,536 mmol/L $MnCl_2$, 1 mmol/L DTT og 0,01% Triton X-100, 1 % DMSO.

[0119] Samtidig utførte man en ADP-standardkurve. Standardkurven etterligner en kinasereaksjon i fravær av testforbindelse, kinase og lipidsubstrat.

35 Standardkurven inneholdt 12 konsentrasjonspunkter, og det samlede [ATP+ADP] varierte fra 10 µM til 0,01µM. 5 µL 5% DMSO og 10 µL assaybuffer ble tilsatt i stedet for henholdsvis testforbindelse og FGFR1-kinase. Andre betingelser var de samme som beskrevet ovenfor.

40 **[0120]** Etter at reaksjonen hadde fått fremskrive i 60 minutter ved romtemperatur, tilsatte man 25 µL transcreener Kinase Kit-reagensmiddel - ADP

- Detection Mix - (Bellbrook Labs), og det hele fikk reagere i ytterligere 1,0 time. Platene ble deretter avlest i et Tecan Infinite F500 ved en eksitasjon på 610 nm og en emisjon på 670 nm. Standardkurven ble generert ved bruk av Origin 8.0-programvare. Hemmingen av testforbindelse på ADP-produksjonen ble beregnet basert på ADP-konsentrasjonen beregnet fra standardkurven. IC₅₀ ble erholdt ved bruk av XLfit 2.0-programvare.

Resultater

[0121]

Forbindelse	IC ₅₀ (μM)
Forbindelse med formel A	0,053

Eksempel 4: hERG-assay

4.1 Cellekultur

- [0122] En CHO-cellelinje som var stabilt transisert med hERG-cDNA og som uttrykte hERG-kanaler, ble brukt for studien. Cellene ble dyrket i et medium omfattende:

- Dulbecco's modifiserte Eagle-medium (DMEM/F12)
- 10% (vol/vol) varme-inaktivert føtalt bovint serum (FBS)
- 1% (vol/vol) penicillin/streptomycin
- 500 μg/ml Geneticin®-reagensmiddel (G418)

- [0123] Før testingen ble cellene samlet ved bruk av et Accumax (Innovative Cell Technologies).

[0124] For de elektrofysiologiske registreringer brukte man de følgende oppløsninger.

4.2 Oppløsning

[0125]

- 25 **Tabell: Sammensetning av indre og ytre oppløsninger brukt i hERG-lappklemmestudier**

Reagensmiddel	Ytre oppløsning (mM)	Indre oppløsning (mM)
CaCl ₂	1,8	-
MgCl ₂	1,0	1
KCl	4	130
NaCl	137	-
Glukose	10	-
HEPES	10	10
EGTA	-	5
ATP	-	5
pH	7,4 (justert med NaOH), osmolaritet ~280 mOsm	7,25 (justert med KOH), osmolaritet ~280 mOsm

4.3 Registreringssystem

[0126] Helcelle-registrering ble utført ved bruk av et 700B (Axon Instruments). Cellene ble spenningsklemt ved et holdepotensiale på -80 mV. hERG-strømmen ble aktivert ved depolarisering ved +20 mV i 2 sekunder, hvorefter strømmen ble
5 tilbakeført til -50 mV i 2 sekunder for å fjerne inaktivering og observere den deaktivierende sluttstrøm. Det første trinn ved -50 mV ble brukt som bunnlinje for å måle sluttstrømmens toppamplitude.

4.4 Håndtering av forbindelse, og fortynninger

[0127] Testforbindelsen ble fremstilt som en 10 mM DMSO-stamoppløsning i
10 en glassampulle. Stamoppløsningen ble blandet kraftig i 10 minutter ved romtemperatur. Stamoppløsningen ble fortynnet i en glassampulle ved bruk av ytre oppløsning; fortynningen ble fremstilt ikke mer enn 30 minutter før bruk. Like mengder DMSO (0,1%) forelå i den endelige fortynning.

4.5 Elektrofysiologiske prosedyrer

[0128] Etter at man hadde oppnådd helcellekonfigurasjon, ble cellene
15 overvåket i 90 sekunder for å bedømme stabiliteten, og vasket med ytre oppløsning i 66 sekunder. Spenningsprotokollen beskrevet ovenfor ble deretter anvendt på cellene hvert 20. sekund gjennom hele prosedyren. Kun stabile celler med registreringsparametere ovenfor terskelverdien fikk brukes i testprosedyren for
20 forbindelsene.

[0129] Ytre oppløsning som inneholdt 0,1% DMSO (vehikkel) ble påført på cellene for å etablere grunnlinjen. Etter at strømmen hadde fått stabilisere seg i 3 minutter, ble testforbindelsen påført. Testforbindelsesoppløsningen ble tilsatt i 4 trinn, og cellene ble holdt i testoppløsningen inntil forbindelsens virkning nådde en stabil
25 tilstand, eller i maksimalt 6 min. Deretter tilsatte man positivkontrollen (10 nM Cisaprid). Vasking med ytre oppløsning ble utført inntil gjenopprettingen av strømmen nådde en stabil tilstand.

4.6 Dataanalyse

[0130] Data ble analysert ved bruk av Clampfit (begge fra Axon Instruments)
30 og Origin 7 (Originlab Corporation).

[0131] Forbindelsen med formel C hemmet hERG-strømmer med en IC_{50} -verdi på 0,547 μ M, mens forbindelsen med formel A hemmet hERG med en IC_{50} -verdi på 6,8 μ M.

Eksempel 5: Farmakokinetisk (PK) studie

[0132] Eksperimentell metode: Farmakokinetikken av testforbindelsene ble
35 undersøkt med hannlige ICR-mus ($n=6$ for hver gruppe, vekt 20-30 g) etter én enkelt intravenøs (*i.v.*) og oral (*p.o.*) dosering med henholdsvis 2,5 og 10 mg/kg. For *i.v.*-doseringsformulering ble testforbindelsen løst opp i DMSO (0,25%)-solutol (10%)-

etanol (10%)-fysiologisk salin (79,75%) i konsentrasjonen 0,25 mg/mL. Og *p.o.*-doseringsformuleringen (1 mg/mL) ble fremstilt med 0,5% CMC-Na. Etter *i.v.* eller *p.o.* dosering, samlet man blodprøver via oftalmisk vene på tidspunktene 0 (før dosering), 5, 15 og 30 min og 1, 1,5, 2, 4, 8, 24 timer anti-koagulert med heparin-Na. Etter sentrifugering ble plasmaprøver atskilt og protein felt med acetonitril (som inneholdt intern standard). Konsentrasjonen av testforbindelse i disse plasmaprøver ble deretter bestemt ved LC/MS/MS.

[0133] Resultater: Etter oral dosering av 10 mg/kg, var AUC og C_{max} for forbindelse B henholdsvis 26 ng/mL.h og 20 ng/mL. Ved samme orale dose (10 mg/kg) var AUC og C_{max} for forbindelse A henholdsvis 397 ng/mL.h og 138 ng/mL. Slik som det fremgår, oppviste forbindelsen med formel A en meget høyere plasmaeksposering, så som høyere AUC og C_{max}, enn forbindelse B etter oral administrasjon til musen.

[0134] De følgende eksempler 6-10 viser forskjellige fremgangsmåter for fremstilling av Form I av *N*-(2-(dimetylamino)etyl)-1-(3-((4-((2-metyl-1*H*-indol-5-yl)-oksy)pyrimidin-2-yl)amino)fenyl)metansulfonamid.

Fremstilling av Form I av *N*-(2-(dimetylamino)etyl)-1-(3-((4-((2-metyl-1*H*-indol-5-yl)oksy)pyrimidin-2-yl)amino)fenyl)metansulfonamid

Eksempel 6

[0135] Forbindelsen med formel A (151 mg) ble løst opp i 3 mL etanol under oppvarming og omrøring. Oppløsningen ble varmfiltrert for å fjerne uoppløselige partikler. Filtratet ble varmet opp i ytterligere 5 minutter for å erholde klar oppløsning, og deretter langsomt avkjølt til romtemperatur under omrøring. Ved romtemperatur ble blandingen omrørt i ytterligere 4 timer med middels omrøringshastighet (100 rpm). Felningene ble samlet ved filtrering og tørket ved 60°C i 2 timer under vakuum, for å gi et hvitt krystallinsk pulver (Form I, 136 mg), smp (DSC): 166,6-168,2°C.

[0136] Pulverrøntgenstrålediffraktogrammet for den erholdte Form I vises på fig. 1. Den har topper (2 θ) valgt fra slike som har omtrent de følgende verdier: 7,1, 8,0, 8,7, 11,1, 11,8, idet hver diffraksjonsvinkel er $\pm 0,2$ grader (2 θ), hvor karakteristiske topper (2 θ) identifiseres som 7,1, 8,0 og 8,7.

[0137] DSC-testing viste at smelteområdet for den erholdte Form I var 166,6-168,2°C.

Eksempel 7

[0138] Forbindelsen med formel A (152 mg) ble løst opp i 3 mL acetonitril under oppvarming og omrøring. Omrøringen og oppvarmingen ble fortsatt inntil man oppnådde fullstendig oppløsning. De uoppløselige partikler ble fjernet ved varmfiltrering. Filtratet ble tilbakeløpsbehandlet i 5 minutter for å erholde en klar oppløsning, og det hele fikk deretter avkjøles til romtemperatur av seg selv under omrøring med middels omrøringshastighet (100 rpm).

[0139] Etter at suspensjon var blitt omrørt i ytterligere 2 timer, ble felningene samlet ved filtrering og tørket ved 60°C i en vakuumovn i 4 timer for å gi Form I-produktet (113 mg, utbytte 74,3%).

[0140] Pulverrøntgenstrålediffraktogrammet er i det vesentlige likt hva som ble erholdt for Form I i Eksempel 5.

Eksempel 8

[0141] Forbindelsen med formel A (141,8 mg) ble løst opp i 8 mL toluen under oppvarming og omrøring. Omrøringen og oppvarmingen ble fortsatt inntil man oppnådde fullstendig oppløsning. Det hele fikk deretter stå og avkjøles til romtemperatur av seg selv under omrøring med middels omrøringshastighet (100 rpm). Etter omrøring av suspensjonen i ytterligere 2 timer, ble felningene samlet ved filtrering og tørket ved 60°C i en vakuumovn i 4 timer for å gi Form I-produktet (86 mg).

[0142] Pulverrøntgenstrålediffraktogrammet er i det vesentlige likt hva som ble erholdt for Form I i Eksempel 5.

Eksempel 9

[0143] Forbindelse A (150 mg) ble løst opp i 2,5 mL aceton under oppvarming og omrøring. De uoppløselige partikler ble fjernet ved varmfiltrering. Filtratet ble tilbakeløpsbehandlet i 5 minutter for å erholde en klar oppløsning. Deretter tilsatte man 2,5 mL vann til oppløsningen. Etter tilsetningen fikk oppløsningen stå og avkjøles til romtemperatur av seg selv under omrøring ved en middels omrøringshastighet (100 rpm).

[0144] Suspensjonen ble omrørt i 4 timer. Felningene ble samlet ved filtrering og tørket ved 60°C i en vakuumovn for å gi Form I-produktet (123 mg). Smeltepunkt (målt ved DSC): 165,6-167,5°C.

[0145] Pulverrøntgenstrålediffraktogrammet for dette produkt er i det vesentlige likt hva som ble erholdt for Form I i Eksempel 5.

Eksempel 10

[0146] Forbindelse A (180,3 mg) ble løst opp i 6,0 mL metanol under oppvarming og omrøring. Omrøringen og oppvarmingen ble fortsatt inntil man hadde oppnådd fullstendig oppløsning. De uoppløselige partikler ble fjernet ved varmfiltrering. Filtratet ble tilbakeløpsbehandlet i 5 minutter for å erholde en klar oppløsning. Til denne oppløsning tilsatte man langsomt heptan (6,0 mL). Etter tilsetningen ble blandingen inndampet til et endelig volum på 10 mL og deretter avkjølt til romtemperatur av seg selv.

[0147] Felningene ble samlet ved filtrering og tørket ved 60°C i en vakuumovn for å gi Form I-produktet (118 mg).

[0148] Pulverrøntgenstrålediffraktogrammet er i det vesentlige likt hva som ble erholdt for Form I i Eksempel 6.

[0149] De følgende eksempler 11-12 viser forskjellige fremgangsmåter for fremstilling av Form II av *N*-(2-(dimetyl-amino)etyl)-1-(3-((4-((2-metyl-1*H*-indol-5-yl)-oksy)pyrimidin-2-yl)amino)fenyl)metansulfonamid.

Fremstilling av Form II av *N*-(2-(dimetylamino)etyl)-1-(3-((4-((2-metyl-1*H*-indol-5-yl)oksy)pyrimidin-2-yl)amino)fenyl)metan sulfonamid
Eksempel 11

[0150] Forbindelse A (2,4 g) ble løst opp i 35 ml aceton under oppvarming og omrøring. Omrøringen og oppvarmingen ble fortsatt inntil man hadde oppnådd fullstendig oppløsning. De uoppløselige partikler ble fjernet ved varmfiltrering. Filtratet ble tilbakeløpsbehandlet i 5 minutter for å erholde en klar oppløsning. Heptan (20 mL) ble deretter tilsatt til oppløsningen under omrøring. Etter fullført tilsetning, ble det hele raskt avkjølt til 0-5°C under omrøring. Ved denne temperatur ble blandingen omrørt i ytterligere 4 timer.

[0151] Felningene ble samlet ved filtrering og tørket ved 60°C i 2 timer i en vakuumovn for å gi Form II-produktet (2,0 g, utbytte 83,3%), smp. (DSC): 160,3-161,6°C.

[0152] Pulverrøntgenstrålediffraktogrammet for den erholdte Form II vises på fig. 5. Det har topper (2 θ) valgt fra slike som har omtrent de følgende verdier: 6,8, 9,8, 10,5, 10,7, 13,6, 15,0, idet hver diffraksjonsvinkel er $\pm 0,2$ grader (2 θ), hvor karakteristiske topper (2 θ) identifiseres som 6,8, 9,8, 10,5 og 10,7.

Eksempel 12

[0153] Forbindelse A (17 g) ble løst opp i 425 mL etanol under oppvarming og omrøring. Omrøringen og oppvarmingen ble fortsatt inntil man oppnådde fullstendig oppløsning. De uoppløselige partikler ble fjernet ved varmfiltrering. Filtratet ble tilbakeløpsbehandlet i 5 minutter for å erholde en klar oppløsning. Oppløsningen ble avkjølt til 50°C og fikk tilsatt 0,34 g (2% vekt/vekt) Form II-kimer. Etter tilsetningen fikk oppløsningen stå og kjøle seg ned til romtemperatur av seg selv. Blandingene ble omrørt i ytterligere 4 timer ved romtemperatur, og felningene ble samlet ved filtrering, tørket ved 60°C i en vakuumovn for å gi 15 g produktet med krystall-Form II, utbytte 88,0%.

[0154] Pulverrøntgenstrålediffraktogrammet var i det vesentlige likt hva som ble erholdt for Form II-produktet erholdt i Eksempel 11.

[0155] DSC-måling viste at starttemperaturen for den erholdte Form II var ved 160,3°C, og det forekom en topp ved 161,6°C.

Eksempel 13

Hygroskopisitetsstudier av Form I og Form II av *N*-(2-(dimetylamino)etyl)-1-(3-((4-((2-metyl-1*H*-indol-5-yl)oksy)pyrimidin-2-yl)amino)fenyl)-metansulfonamid

[0156] Hygroskopisiteten av Form I- og Form II-produktene ble testet med en metode med mettet saltoppløsning.

[0157] Omtrent 1 g av Form I- og Form II-prøvene ble veid nøyaktig, og prøvene ble plassert i et tørkeapparat som inneholdt mettet NaCl-oppløsning. Tørkeapparatet ble lukket og fikk stå i 10 dager ved 25°C. Deretter ble prøvene tatt ut og veid igjen, og vektøkningen ble beregnet.

Materiale	0 dag	10dager	
	Form	Form	Vektøkning (% vekt/vekt)
Form I-prøve	I	I	<0,1%
Form II-prøve	II	II	<1%

[0158] Form I-prøven viste seg å være ikke-hygroskopisk, og dens vektøkning under 92,5% RH var mindre enn 0,1%. Form II-prøven viste seg å være svakt hygroskopisk med under 1% vektøkning. Etter testingen ble Form I- og Form II-prøvene analysert med et røntgenstrålediffraktometer, og diffraktogrammene viste seg å være kompatible med hva som vises på henholdsvis fig. 1 og fig. 5.

[0159] Hygroskopisitetstestresultatene viste at både Form I og Form II er stabile under de testede fuktighetsbetingelsene, og den svake overflateabsorpsjonen av fuktighet endrer ikke den krystallinske formen. Dermed kan både Form I og Form II brukes i et farmasøytisk produkt for anvendelsene som beskrives heri.

Eksempel 14

Sammenligning av den termodynamiske stabilitet

[0160] En suspensjon av Form I- og Form II-blandingen i metanol ble omrørt ved 60°C i 20 timer. Deretter ble suspensjonen filtrert med en Buchner-trakt og papirskive, og tørket under en vakuumovn. Den tørkede prøve ble deretter analysert ved pulverrøntgenstrålediffraksjon, og diffraktogrammet viste seg å være sammenlignbart med hva som vises på fig. 1.

[0161] Karakteristiske diffraksjonstopper for Form II ble ikke funnet i det erholdte røntgenstrålediffraktogram, hvilket tydet på at Form II i suspensjonen ble transformert til Form I under oppslemmingsprosessen, og Form I var fysisk og/eller termodynamisk mer stabil enn Form II under transformasjonsbetingelsene.

[0162] Form I kan dermed også fremstilles ved transformasjon av Form II i egnede løsemidler.

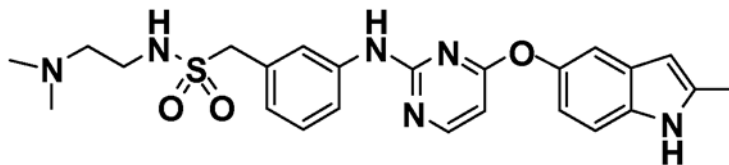
Resultater:

[0163]

- Form I er stabil både under høyfuktighetsbetingelser og i rekrySTALLISASJONSLØSEMIDLER, og kan fremstilles i industriell skala,
- Form II kan brukes som mellomprodukt for fremstilling av Form I, som kan brukes som egnet fast krystallinsk form i en farmasøytisk dosering. Og Form II kan også brukes i farmasøytisk dosering grunnet sin gode stabilitet.

Patentkrav

1. *N*-(2-(dimetylamino)etyl)-1-(3-((4-((2-metyl-1*H*-indol-5-yl)oksy)pyrimidin-2-yl)-amino)fenyl)metansulfonamid



Formel A

5 og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

2. Form I av *N*-(2-(dimetylamino)etyl)-1-(3-((4-((2-metyl-1*H*-indol-5-yl)oksy)-pyrimidin-2-yl)amino)fenyl)metansulfonamid, som har

- 10 (a) et røntgenstråle-pulverdiffraktogram med topper (2 θ) som har omtrent de følgende verdier: 7,0, 8,0 og 8,6, idet hver diffraksjonsvinkel er $\pm 0,2$ grader (2 θ); og/eller
- (b) et FT-IR-spektrum som viser topper ved omtrent 2781,4, 1218,2, 1163,1, 1124,5, 1114,8, 1085,7, 984,9, 705,0, 500,7 og 434,8 cm⁻¹; og/eller
- (c) et DSC med endotermiske topper ved ca. 167-169°C.

15 **3.** Form I ifølge krav 2, hvor Form I er i det vesentlige fri for den amorfe form for forbindelsen med formel A og også i det vesentlige fri for Form II av forbindelsen med formel A.

4. Fremgangsmåte for fremstilling av Form I av *N*-(2-(dimetylamino)etyl)-1-(3-((4-((2-metyl-1*H*-indol-5-yl)oksy)pyrimidin-2-yl)amino)fenyl)metansulfonamid, omfattende å:

- 20 (1) blande *N*-(2-(dimetylamino)etyl)-1-(3-((4-((2-metyl-1*H*-indol-5-yl)oksy)-pyrimidin-2-yl)amino)fenyl)metansulfonamid med minst ett oppløsende organisk løsemiddel, deretter varme opp blandingen til tilbakeløpstemperaturen for å erholde en oppløsning;
- (2) avkjøle oppløsningen til omgivelsestemperaturen; og
- 25 (3) isolere Form I av *N*-(2-(dimetylamino)etyl)-1-(3-((4-((2-metyl-1*H*-indol-5-yl)-oksy)pyrimidin-2-yl)amino)fenyl)metansulfonamid.

5. Fremgangsmåte ifølge krav 4, hvor det minst éne oppløsende organiske løsemiddel er valgt fra alkoholer og aprotiske løsemidler.

30 **6.** Fremgangsmåte ifølge krav 5, hvor alkoholene er valgt fra metanol, etanol og isopropanol.

7. Fremgangsmåte for fremstilling av Form I av *N*-(2-(dimetylamino)etyl)-1-(3-((4-((2-metyl-1*H*-indol-5-yl)oksy)pyrimidin-2-yl)amino)fenyl)metansulfonamid, omfattende å:

- (1) blande *N*-(2-(dimetylamino)etyl)-1-(3-((4-((2-metyl-1*H*-indol-5-yl)oksy)-pyrimidin-2-yl)amino)fenyl)metansulfonamid med minst ett oppløsende løsemiddel, deretter varme opp blandingen til tilbakeløpstemperaturen for å erholde en første oppløsning;
 - 5 (2) tilsette minst ett anti-oppløsende organisk løsemiddel til den første oppløsning ved tilbakeløpstemperaturen for å erholde en andre oppløsning;
 - (3) la den andre oppløsning avkjøles ved omgivelsestemperaturen; og
 - (4) isolere Form I av *N*-(2-(dimetylamino)etyl)-1-(3-((4-((2-metyl-1*H*-indol-5-yl)oksy)pyrimidin-2-yl)amino)fenyl)metansulfonamid.
- 10 **8.** Fremgangsmåte ifølge krav 7, hvor det minst éne oppløsende løsemiddel er valgt fra metanol, etanol, aceton, acetonitril og *N,N*-dimetylformamid.
- 9.** Fremgangsmåte ifølge krav 7, hvor det minst éne anti-oppløsende løsemiddel er valgt fra vann, heptan, heksan og etylacetat.
- 10.** Fremgangsmåte ifølge krav 7, hvor volumforholdet mellom det minst éne oppløsende løsemiddel og det minst éne anti-oppløsende løsemiddel er i området fra 1:3 til 5:1.
- 15 **11.** Form II av *N*-(2-(dimetylamino)etyl)-1-(3-((4-((2-metyl-1*H*-indol-5-yl)oksy)-pyrimidin-2-yl)amino)fenyl)metansulfonamid, som har
- (a) et røntgenstråle-pulverdiffraktogram med topper (2 θ) som har omtrent de følgende verdier: 6,8, 9,8, 10,5 og 10,7, idet hver diffraksjonsvinkel er $\pm 0,2$ grader (2 θ); og/eller
 - (b) et FT-IR-spektrum som oppviser topper ved omtrent 2770,3, 1216,3, 1166,3, 1115,8, 1089,8, 986,5, 872,5, 695,5, 520,5, 456,0 cm⁻¹; og/eller
 - (c) et DSC med endotermiske topper ved ca. 160-162°C.
- 20
- 25 **12.** Form II ifølge krav 11, hvor Form II er i det vesentlige fri for den amorfe form av forbindelsen med formel A og også i det vesentlige fri for Form I av forbindelsen med formel A.
- 13.** Fremgangsmåte for fremstilling av Form II av *N*-(2-(dimetylamino)etyl)-1-(3-((4-((2-metyl-1*H*-indol-5-yl)oksy)pyrimidin-2-yl)amino)fenyl)metansulfonamid,
- 30 omfattende å:
- (1) blande *N*-(2-(dimetylamino)etyl)-1-(3-((4-((2-metyl-1*H*-indol-5-yl)oksy)-pyrimidin-2-yl)amino)fenyl)metansulfonamid med minst ett oppløsende løsemiddel, og varme opp blandingen til tilbakeløpstemperaturen for å erholde en første oppløsning;
 - 35 (2) tilsette minst ett anti-oppløsende løsemiddel til den første oppløsning ved tilbakeløpstemperaturen for å erholde en andre oppløsning;
 - (3) avkjøle den andre oppløsning til 0-5°C med en avkjølingshastighet på 1-40°C/minutt; og

(4) isolere Form II av *N*-(2-(dimetylamino)etyl)-1-(3-((4-((2-metyl-1*H*-indol-5-yl)-oksy)pyrimidin-2-yl)amino)fenyl)metansulfonamid.

14. Fremgangsmåte for fremstilling av Form II av *N*-(2-(dimetylamino)etyl)-1-(3-((4-((2-metyl-1*H*-indol-5-yl)oksy)pyrimidin-2-yl)amino)fenyl)metansulfonamid,
5 omfattende å:

- (1) blande *N*-(2-(dimetylamino)etyl)-1-(3-((4-((2-metyl-1*H*-indol-5-yl)oksy)pyrimidin-2-yl)amino)fenyl)metansulfonamid med minst ett oppløsende løsemiddel, og varme opp blandingen til tilbakeløpstemperaturen for å erholde en oppløsning;
- 10 (2) avkjøle oppløsningen, deretter pøde den avkjølte oppløsning med Form II;
- (3) avkjøle den podede oppløsning til omgivelsestemperaturen, og
- (4) isolere Form II av *N*-(2-(dimetylamino)etyl)-1-(3-((4-((2-metyl-1*H*-indol-5-yl)-oksy)pyrimidin-2-yl)amino)fenyl)metansulfonamid.

15. Fremgangsmåte ifølge krav 14, hvor oppløsningen avkjøles langsomt til 45-55°C.

15 **16.** Fremgangsmåte ifølge krav 14, hvor den podede oppløsning avkjøles langsomt til omgivelsestemperaturen.

17. Fremgangsmåte ifølge krav 13 eller 14, hvor det minst éne oppløsende løsemiddel er valgt fra alkoholer og aprotiske løsemidler.

18. Fremgangsmåte ifølge krav 17, hvor alkoholene er valgt fra metanol og etanol.

20 **19.** Fremgangsmåte ifølge krav 5 eller 17, hvor de aprotiske løsemidler er valgt fra aceton, acetonitril, etylacetat, toluen, diklormetan og *N,N*-dimetylformamid.

20. Farmasøytisk sammensetning, omfattende minst én farmasøytisk akseptabel bærer og en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1, 2 og 11.

25 **21.** Forbindelse for anvendelse ved behandling av et individ som har et anerkjent behov for behandling av minst én angiogenese-relatert forstyrrelse, hvor forbindelsen er valgt fra forbindelsen med formel A og/eller farmasøytisk akseptable salter derav og Formene I og II av forbindelsen med formel A.

22. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 21, hvor den minst éne angiogenese-relaterte forstyrrelse er valgt fra kreft og aldersrelatert makulær degenerasjon.

30 **23.** Forbindelse for anvendelse ved behandling av et individ som har et anerkjent behov for behandling av minst én sykdom som reagerer på FGFR1-hemming, hvor forbindelsen er valgt fra forbindelsen med formel A og/eller farmasøytisk akseptable salter derav og Formene I og II av forbindelsen med formel A, hvor den minst éne sykdom som reagerer på FGFR1-hemming er valgt fra kreft.

1/4

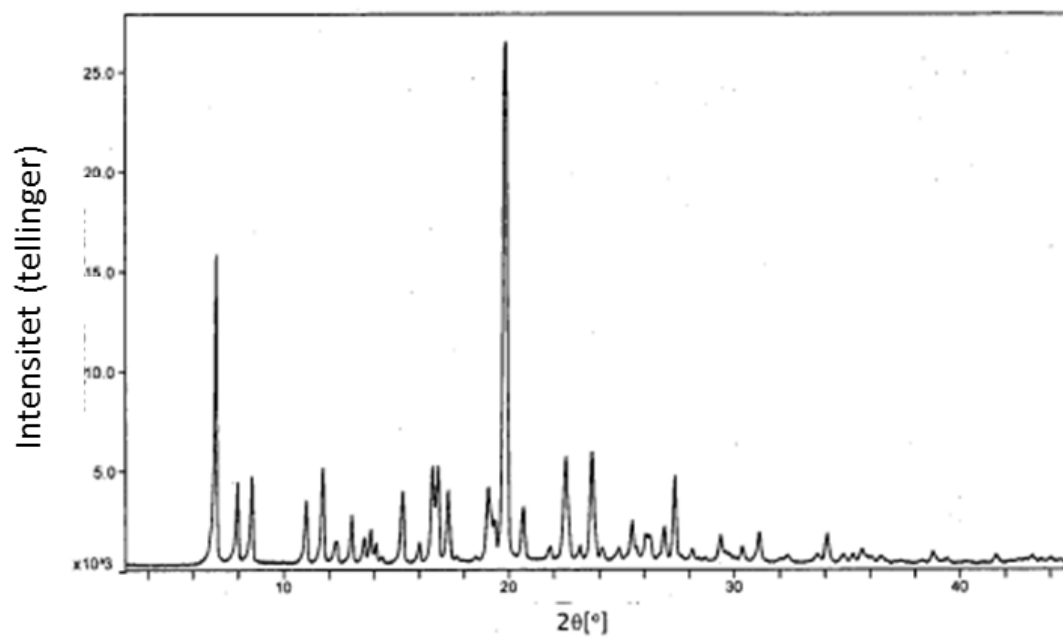


Fig. 1: XRPD for Form I

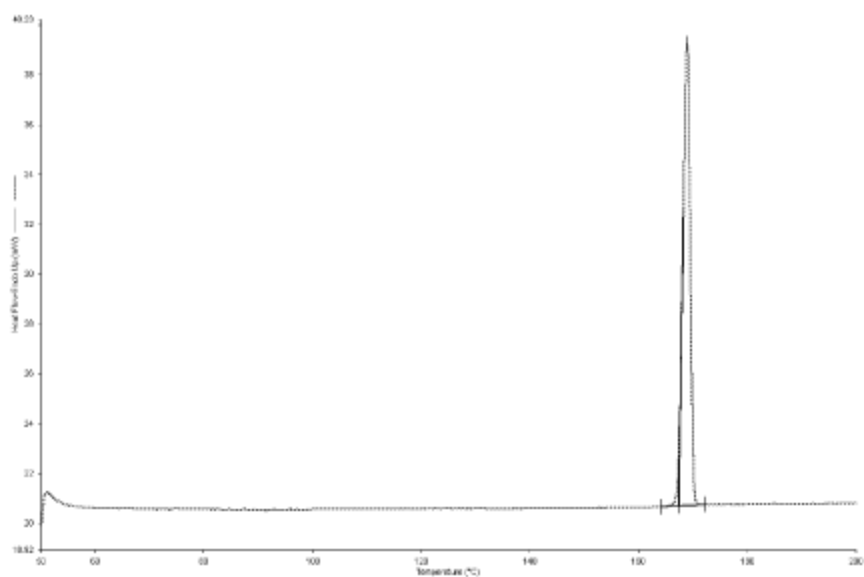


Fig. 2: Differensalskanningskalorimeter (DSC)-termogram for Form I

2/4

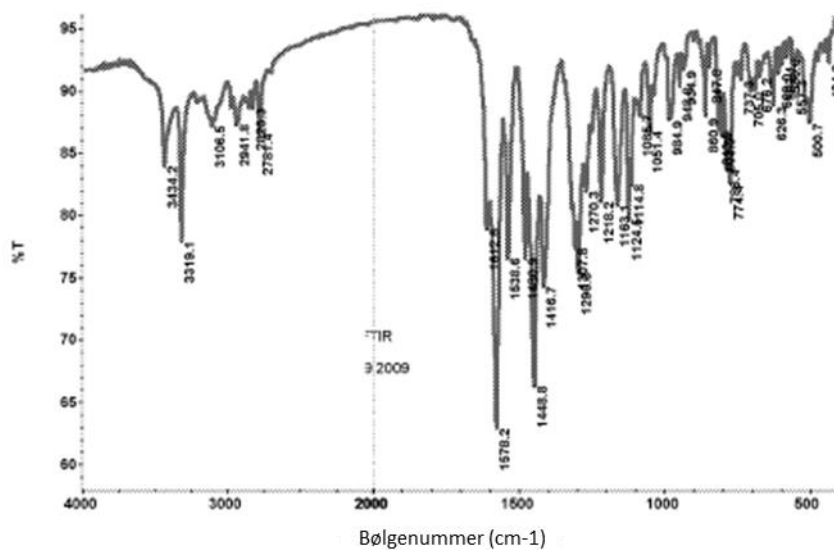


Fig. 3: Fourier-transformert infrarødt (FT-IR)-spektrum av Form I

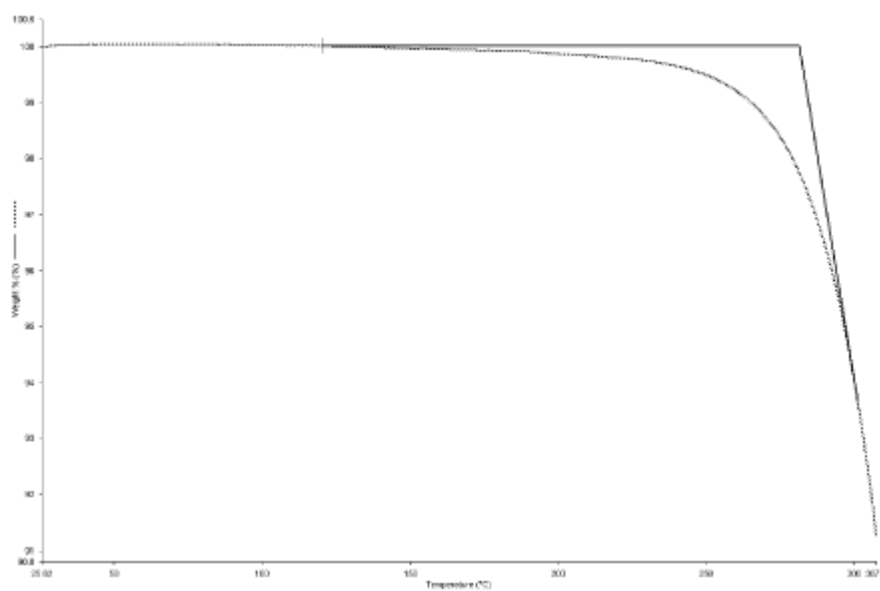


Fig. 4: Termogravimetrisk (TG)-kurve for Form I

3/4

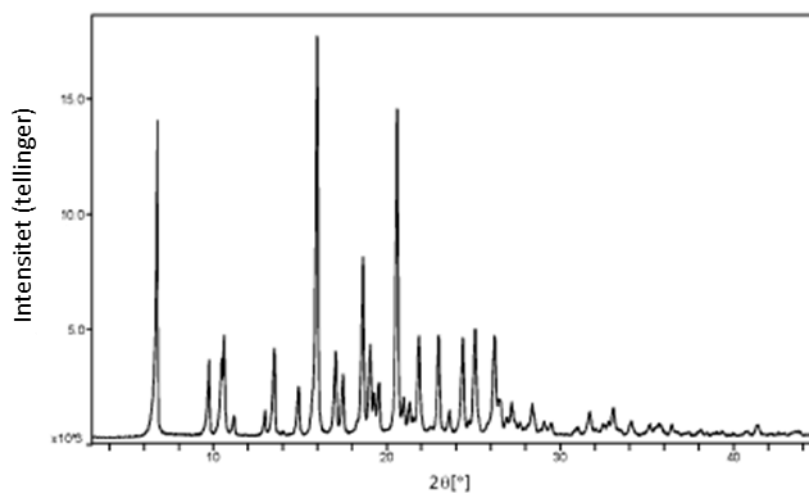


Fig. 5: XRPD for Form II

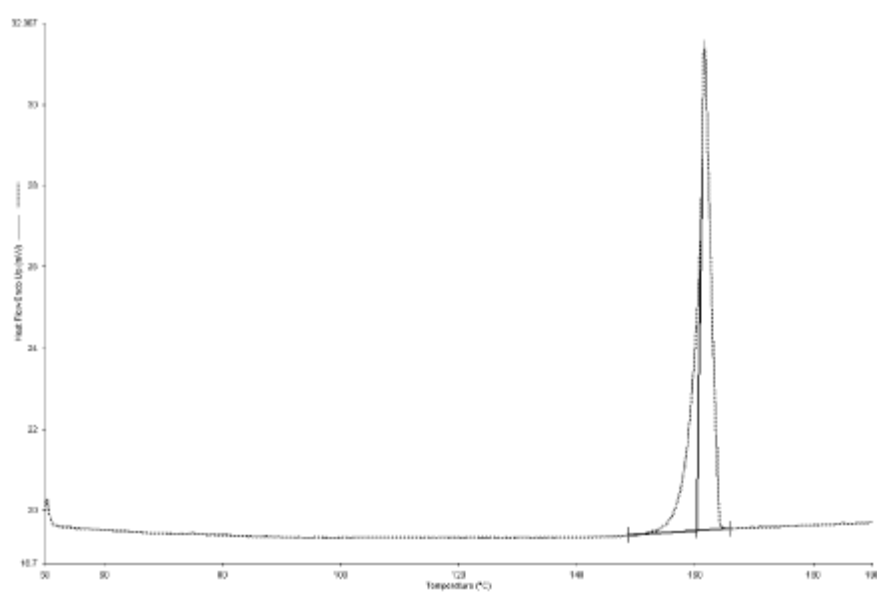


Fig. 6: Differensialskanningskalorimeter (DSC)-termogram for Form II

4/4

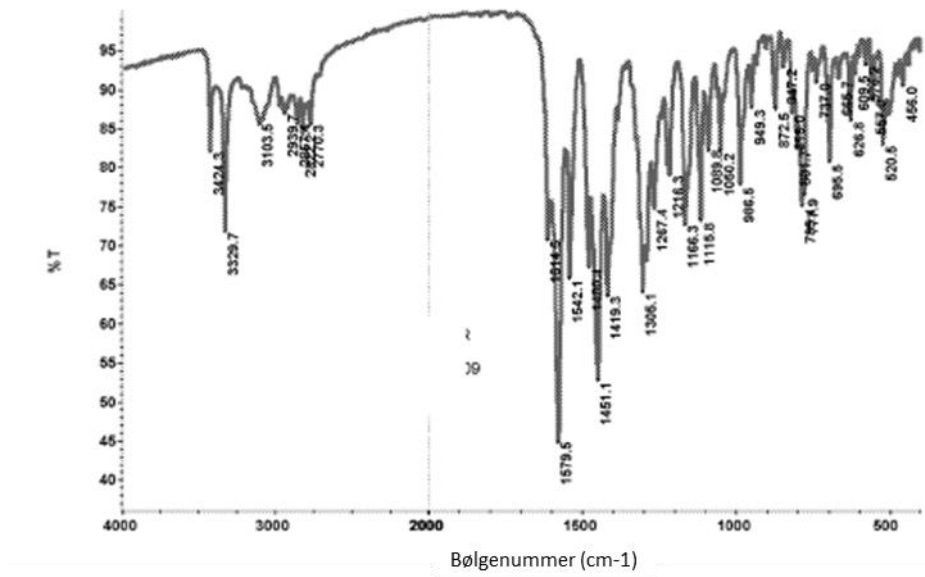


Fig. 7: Fourier-transformert infrarødt (FT-IR)-spektrum av Form II

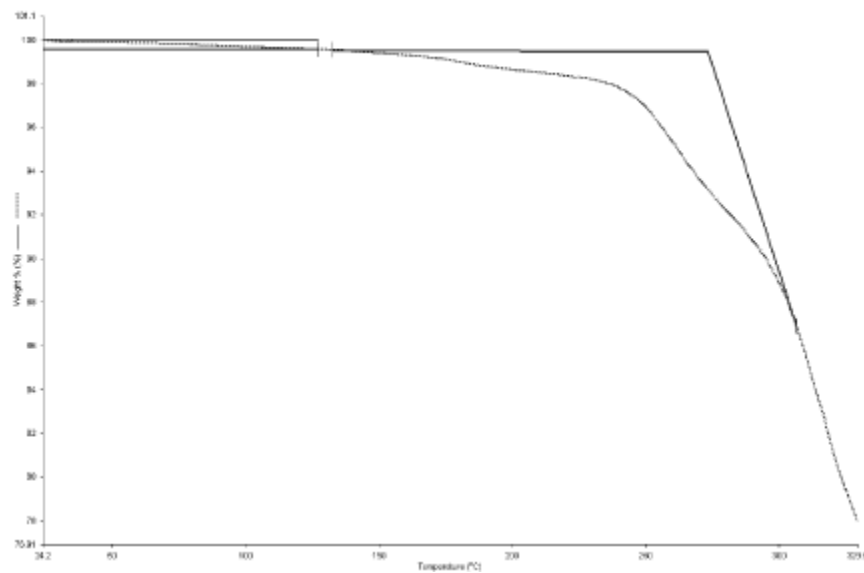


Fig. 8: Termogravimetrisk (TG)-kurve for Form II