



(12) Translation of
european patent specification

(11) NO/EP 2509963 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 239/48 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

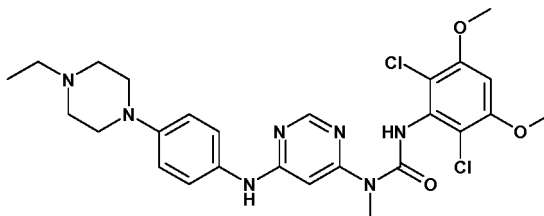
(21)	Translation Published	2016.04.11
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2015.11.25
(86)	European Application Nr.	10788479.3
(86)	European Filing Date	2010.12.06
(87)	The European Application's Publication Date	2012.10.17
(30)	Priority	2009.12.07, US, 267155 P
(84)	Designated Contracting States:	AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO RS SE SI SK SM TR
	Designated Extension States:	BA ME
(73)	Proprietor	Novartis AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, CH-Sveits
(72)	Inventor	BERGHAUSEN, Joerg, Novartis Pharma AG, Werk Klybeck, Postfach, CH-4002 Basel, CH-Sveits KAPA, Prasad, Koteswara, Novartis, One Health Plaza, East Hanover, NJ 07936, US-USA MCKENNA, Joseph, Novartis, One Health Plaza, East Hanover, New Jersey 07936, US-USA SLADE, Joel, Novartis, One Health Plaza, East Hanover, New Jersey 07936, US-USA WU, Raeann, Novartis, One Health Plaza, East Hanover, New Jersey 07936, US-USA DU, Zhengming, Novartis, One Health Plaza, East Hanover, New Jersey 07936, US-USA STOWASSER, Frank, Novartis Pharma AG, Werk Klybeck, Postfach, CH-4002 Basel, CH-Sveits
(74)	Agent or Attorney	Orsnes Patent ApS, Forskerparken 10, DK-5230 ODENSE, Danmark

(54)	Title	CRYSTALLINE FORMS OF 3-(2,6-DICHLORO-3,5-DIMETHOXY-PHENYL)-1-6-[4-(4-ETHYL-PIPERAZIN-1-YL)-PHENYLAMINO]-PYRIMIDIN-4-YL-1-METHYL-UREA AND SALTS THEREOF.
(56)	References Cited:	WO-A1-2006/000420 WO-A2-2007/071752

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

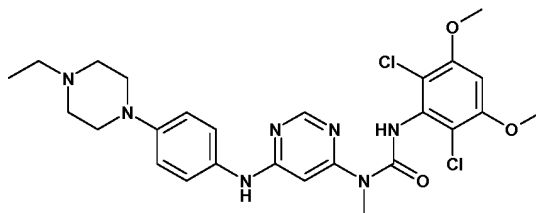
Patentkrav

1. Monofosforsyresalt av forbindelsen med formel I:



I

2. Monofosforsyresaltet ifølge krav 1, som er det vannfrie krystallinske monofosforsyresaltet.
3. Det vannfrie krystallinske monofosforsyresaltet ifølge krav 2 som har form A, hvori form A har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster (XRPD) omfattende en karakteristisk topp, i form av 2θ , ved $15 \pm 0,4^\circ$;
der enten bruk av Bruker D8 Advance-instrument, bestråling: Cu K α ved 30 kV, 40 mA, spalteåpning V12 mm, skanområde 2 - 40° (2 thetaverdi), skanhastighet 0,3 s per trinn eller,
bruk av XDS2000 av Scintag-instrument, bestråling: Cu K α ved 45 kV, 40 mA, divergensskive 3 mm og 2 mm, måleskive: 0,3 mm og 0,2 mm, hakkekniv 0,02 grd, skantid: 6 minutter med 3 minutter per ramme, skanområde: 2° - 35° eller 40° (2 thetaverdi) og skanhastighet 0,5 $^\circ$ /min (2 thetaverdi) kan anvendes for XRPD.
4. Det vannfrie krystallinske monofosforsyresaltet med form A ifølge krav 3, hvori røntgenpulverdiffraksjonsmønsteret ytterligere omfatter én eller flere karakteristiske topper, i form av 2θ , valgt fra topper ved $13,7 \pm 0,4^\circ$, $16,8 \pm 0,4^\circ$, $21,3 \pm 0,4^\circ$ og $22,4 \pm 0,4^\circ$.
5. Det vannfrie krystallinske monofosforsyresaltet med form A ifølge krav 4, hvori røntgenpulverdiffraksjonsmønsteret videre omfatter én eller flere karakteristiske topper, i form av 2θ , valgt fra topper ved $9,2 \pm 0,4^\circ$, $9,6^\circ \pm 0,4$, $18,7^\circ \pm 0,4$, $20,0^\circ \pm 0,4$, $22,9 \pm 0,4^\circ$ og $27,2 \pm 0,4^\circ$.
6. Vannfri krystallinsk form kalt form A ifølge krav 4 av et monofosforsyresalt av forbindelsen med formel I:



I

hvor den vannfrie krystallinske formen A har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster (XRPD) omfattende minst 3 karakteristiske topper, i form av 2θ , valgt fra topper ved $13,7^\circ$, 15° , $16,8^\circ$, $21,3^\circ$ og $22,4^\circ$; hvori, med hensyn til verdier på 2θ -likende verdier for enkelttopper kan variere med $\pm 0,4^\circ$,

der enten bruk av Bruker D8 Advance-instrument, bestråling: Cu $K\alpha$ ved 30 kV, 40 mA, spalteåpning V12 mm, skanområde $2 - 40^\circ$ (2 thetaverdi), skanhastighet 0,3 s per trinn eller,

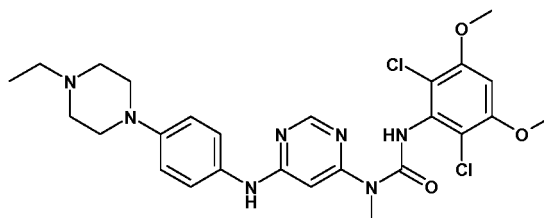
bruk av XDS2000 av Scintag-instrument, bestråling: Cu $K\alpha$ ved 45 kV, 40 mA, divergensskive 3 mm og 2 mm, måleskive: 0,3 mm og 0,2 mm, hakkekniv $0,02^\circ$, skantid: 6 minutter med 3 minutter per ramme, skanområde: $2^\circ - 35^\circ$ eller 40° (2 thetaverdi) og skanhastighet $0,5^\circ/\text{min}$ (2 thetaverdi) kan anvendes for XRPD.

7. Den vannfrie krystallinske formen ifølge hvilket som helst av kravene 3-6 som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som vist i figur 1B.
8. Den vannfrie krystallinske formen ifølge hvilket som helst av kravene 3-6 som har et differensielt skanningskalorimetritermogram (DSC) som viser en start av en endoterm ved $184 \pm 2^\circ\text{C}$;
hvor det for DSC TA-instrumentet Q1000 kan anvendes temperaturområde: romtemperatur til 210°C , skanhastighet: $10^\circ\text{C}/\text{min}$ og nitrogenstrømning: 60 ml/min.
9. Den vannfrie krystallinske formen ifølge hvilket som helst av kravene 3-6 som har et differensielt skanningskalorimetritermogram (DSC) som vist i figur 2B;
hvor det for DSC TA-instrumentet Q1000 kan anvendes temperaturområde: romtemperatur til 210°C , skanhastighet: $10^\circ\text{C}/\text{min}$ og nitrogenstrømning: 60 ml/min.
10. Det vannfrie krystallinske monofosforsyresaltet ifølge krav 2 som har form B, hvori form B har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster omfattende én eller flere karakteristiske topper, i form av 2θ , valgt fra topper ved $9,3 \pm 0,4^\circ$, $12,5^\circ \pm 0,4$, $13,4^\circ \pm 0,4$, $15,8^\circ \pm 0,4$, og $17 \pm 0,4^\circ$;

der enten bruk av Bruker D8 Advance-instrument, bestråling: Cu K α ved 30 kV, 40 mA, spalteåpning V12 mm, skanområde 2 - 40° (2 thetaverdi), skanhastighet 0,3 s per trinn eller,

bruk av XDS2000 av Scintag-instrument, bestråling: Cu K α ved 45 kV, 40 mA, divergensskive 3 mm og 2 mm, måleskive: 0,3 mm og 0,2 mm, hakkekniv 0,02 grd, skantid: 6 minutter med 3 minutter per ramme, skanområde: 2° - 35° eller 40° (2 thetaverdi) og skanhastighet 0,5°/min (2 thetaverdi) kan anvendes for XRPD.

11. Den vannfrie krystallinske formen ifølge krav 10, som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som vist i figur 1C.
12. Fremgangsmåte for fremstilling av den vannfrie krystallinske formen A ifølge hvilket som helst av kravene 2-6, omfattende å bringe en suspensjon av en forbindelse med formel I:



I

i kontakt med fosforsyre for å tilveiebringe den vannfrie krystallinske formen A.

13. Fremgangsmåten ifølge krav 12, videre omfattende krystallisering av den vannfrie krystallinske formen A fra suspensjonen.
14. Fremgangsmåten ifølge krav 13, hvori suspensjonen av forbindelsen med formel I omfatter isopropanol.
15. Fremgangsmåten ifølge krav 12, videre omfattende å isolere den krystalliserte vannfrie krystallinske formen A.
16. Sammensetning omfattende den krystallinske formen ifølge hvilket som helst av kravene 1-11 og en farmasøytisk akseptabel bærer, eksipiens eller et fortynningsmiddel.
17. Krystallinsk form ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 11 eller en sammensetning ifølge krav 16 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling omfattende administrering av

en terapeutisk effektiv mengde av den krystallinske eller amorfe formen av hvilket som helst av kravene 1-30 eller sammensetningen ifølge krav 35, til et individ som lider av en sykdom, patologi og/eller symptomer hvorved sykdom kan forebygges, hemmes eller lindres ved hemming av en kinaseaktivitet hvori kinasen velges fra gruppen som består av FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, KDR, HER1, HER2, Bcr-Ab1, Tie2, og Ret, hvori sykdommen velges fra karsinom i nyrene, leveren, binyrene, blæren, brystet, magen, ovariene, tykktarmen, endetarmen, prostata, bukspyttkjertelen, lungene, vaginaen eller skjoldbruskkjertelen; sarkom; glioblastom; leukemi; svulster i nakken eller hodet; psoriasis; prostatahyperplasi; eller neoplasi.