



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2651918 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2017.12.18
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.07.12
(86)	European Application Nr.	11806079.7
(86)	European Filing Date	2011.12.15
(87)	The European Application's Publication Date	2013.10.23
(30)	Priority	2010.12.17, US, 201061424194 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	FENG, Lili, Novartis Pharmaceuticals CorporationOne Health Plaza, East Hanover, New Jersey 07936-1080, US-USA GONG, Baoqing, Novartis Pharmaceuticals CorporationOne Health Plaza, East Hanover, New Jersey 07936-1080, US-USA KARPINSKI, Piotr H., Novartis Pharmaceuticals CorporationOne Health Plaza, East Hanover, New Jersey 07936-1080, US-USA WAYKOLE, Liladhar Murlidhar, Novartis Pharmaceuticals CorporationOne Health Plaza, East Hanover, New Jersey 07936-1080, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	CRYSTALLINE FORMS OF 5-CHLORO-N2-(2-ISOPROPOXY-5-METHYL-4-PIPERIDIN-4-YL-PHENYL)-N4[2-(PROPANE-2-SULFONYL)-PHENYL]-PYRIMIDINE-2,4-DIAMINE
(56)	References Cited:	WO-A2-2008/073687 "IX-F, IX-G" In: "Chinese Pharmacopoeia", 2008 pages A-92-A-93, "Powder diffraction textbook", 2008, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK pages 24-25,

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. Krystallinsk form A av 5-klor-N2-(2-isopropoksy-5-metyl-4-piperidin-4-yl-fenyl)-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenyl]-pyrimidin-2, 4-diamin som utviser én eller flere pulverrøntgendiffraksjonstopper med maksimumer ved diffraksjonsvinkler valgt blant 7,2°, 8,1°, 10,8°, 12,0°, 12,4°, 13,4°, 14,4°, 14,8°, 15,7°, 16,9°, 17,7°, 18,5°, 19,0°, 19,5°, 20,0°, 20,3°, 21,1°, 21,6°, 22,4°, 22,6°, 23,0°, 24,1°, 24,5°, 25,5°, 26,0°, 26,2°, 27,0°, 27,3°, 28,3°, 29,0°, 29,1°, 30,6°, 31,3°, 32,8°, 33,5°, 34,2° og 36,4° (2θ grader).

2. Den krystallinske formen ifølge krav 1, med et smeltepunkt på 174 °C, som bestemt ved differensialskanningskalorimetri, eller med et nedbrytningspunkt større enn 250 °C og et vekttap ved tørking på 0,1 % ved 200 °C, som bestemt ved termogravimetrisk analyse, eller med karakteristiske infrarøde absorpsjonsbånd ved 3440,4, 3318,9, 2973,7, 2931,3, 2921,7, 1596,8, 1562,1, 1498,4, 1442,5, 1409,7, 1382,7, 1311,4, 1284,4, 1270,9, 1251,6, 1224,6, 1139,7, 1126,2, 1139,7, 1126,2, 1105,0, 1081,9, 1049,1, 1020,2, 1012,5, 952,7, 937,3, 894,8, 877,5, 860,1, 848,5, 817,7, 798,4, 781,0, 763,7, 756,0, 732,8, 686,6, 665,3, 644,1, 586,3 og 543,8 (i bølgetall-enheter, cm⁻¹), eller med mindre enn 1,0 vekt-% urenheter totalt, eller med mindre enn 0,5 vekt-% urenheter totalt, eller med mindre enn 0,1 vekt-% urenheter totalt.

3. Krystallinsk form B av 5-klor-N2-(2-isopropoksy-5-metyl-4-piperidin-4-yl-fenyl)-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenyl]-pyrimidin-2, 4-diamin som utviser én eller flere pulverrøntgendiffraksjonstopper med maksimumer ved diffraksjonsvinkler valgt blant 5,1°, 5,5°, 5,6°, 9,5°, 9,6°, 10,1°, 11,0°, 11,8°, 12,1°, 12,6°, 13,7°, 14,5°, 14,9°, 15,2°, 16,1°, 16,6°, 16,7°, 17,0°, 17,1°, 17,5°, 17,7°, 18,0°, 18,8°, 19,0°, 19,3°, 19,5°, 20,5°, 20,9°, 21,5°, 21,9°, 22,1°, 22,4°, 22,8°, 23,2°, 23,7°, 23,9°, 24,3°, 24,5°, 24,8°, 25,1°, 25,4°, 25,9°, 26,4°, 26,8°, 27,8°, 28,1°, 28,6°, 29,1°, 29,6°, 29,8°, 30,6°, 31,6°, 32,7°, 33,5°, 34,2°, 35,4°, 35,6° og 36,8° (2θ grader).

4. Den krystallinske formen ifølge krav 3,

med et smeltepunkt på 162 °C, som bestemt ved differensialskanningskalorimetri, eller

med et nedbrytningspunkt større enn 250 °C og et vekttap ved tørking på 0,05 % ved 200 °C, som bestemt ved termogravimetrisk analyse, eller

5 med karakteristiske infrarøde absorpsjonsbånd ved 3418,7, 3309,5, 3202,3, 2976,2, 2936,3, 2806,9, 2731,8, 1683,9, 1652,8, 1598,4, 1568,9, 1507,0, 1483,5, 1447,1, 1411,0, 1314,9, 1288,1, 1261,1, 1220,8, 1195,7, 1170,8, 1140,1, 1124,6, 1083,2, 1053,3, 1010,1, 947,1, 874,5, 776,0, 758,7, 734,5, 706,5, 678,5, 652,1, 586,3, 544,7, 519,1, 472,6 og 456,8 (i bølgetall-enheter, 10 cm⁻¹), eller

med mindre enn 1,0 vekt-% urenheter totalt, eller

med mindre enn 0,5 vekt-% urenheter totalt, eller

med mindre enn 0,1 vekt-% urenheter totalt.

15 **5.** Farmasøytisk sammensetning omfattende en krystallinsk form ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 2 og en farmasøytisk akseptabel bærer.

6. Farmasøytisk sammensetning omfattende en krystallinsk form ifølge hvilke som helst av kravene 3 til 4 og en farmasøytisk akseptabel bærer.

20

7. Fremgangsmåte for fremstilling av en krystallinsk form av 5-klor-N2-(2-isopropoksy-5-metyl-4-piperidin-4-yl-fenyl)-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenyl]-pyrimidin-2, 4-diamin som omfatter trinnet med å: omsette 5-klor-N2-(2-isopropoksy-5-metyl-4-piperidin-4-yl-fenyl)-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenyl]-pyrimidin-2, 4-diamin-dihydroklorid i et løsemiddel med minst to ekvivalenter av vandig natriumhydroksid.

25

8. Fremgangsmåten ifølge krav 7, hvori løsemidlet er aceton:vann (3:1) basert på volum.

30

9. Fremgangsmåten ifølge krav 8, ytterligere omfattende oppvarming av reaktantene ved en temperatur i området 30–70 °C.

35

10. Fremgangsmåte for omdanning av den krystallinske formen B av 5-klor-N2-(2-isopropoksy-5-metyl-4-piperidin-4-yl-fenyl)-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenyl]-pyrimidin-2, 4-diamin som definert i krav 3 til den krystallinske formen A av 5-klor-N2-(2-isopropoksy-5-metyl-4-piperidin-4-yl-fenyl)-N4-[2-(propan-2-

sulfonyl)-fenyl]-pyrimidin-2, 4-diamin som definert i krav 1 ved tilsetning av en liten mengde av den krystallinske formen A i en suspensjon av formen B av 5-klor-N2-(2-isopropoksy-5-metyl-4-piperidin-4-yl-fenyl)-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenyl]-pyrimidin-2, 4-diamin i et løsemiddel.

5

11. Fremgangsmåten ifølge krav 10, hvori mengden av form A som tilsettes, er 1,0 % vekt-% eller mindre.

10

12. Fremgangsmåten ifølge krav 11, der løsemidlet er aceton:vann (1:1), basert på volum, ved en temperatur i området 20–40 °C.

15

13. Fremgangsmåte for omdanning av den krystallinske formen B av 5-klor-N2-(2-isopropoksy-5-metyl-4-piperidin-4-yl-fenyl)-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenyl]-pyrimidin-2, 4-diamin som definert i krav 3 til den krystallinske formen A av 5-klor-N2-(2-isopropoksy-5-metyl-4-piperidin-4-yl-fenyl)-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenyl]-pyrimidin-2, 4-diamin som definert i krav 1 ved oppvarming av en suspensjon av formen B av 5-klor-N2-(2-isopropoksy-5-metyl-4-piperidin-4-yl-fenyl)-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenyl]-pyrimidin-2, 4-diamin i et løsemiddel.

20

14. Fremgangsmåte ifølge krav 13, der løsemidlet er aceton:vann 1:1 til 5:1, basert på volum, ved en temperatur i området 30 til 70 °C.

25

15. Krystallinsk form av 5-klor-N2-(2-isopropoksy-5-metyl-4-piperidin-4-yl-fenyl)-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenyl]-pyrimidin-2, 4-diamin ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14 for anvendelse i behandlingen av lidelser mediert av anaplastisk lymfoma-kinase,

30

eller for anvendelse i behandlingen av en lidelse, hvori lidelsen er en kreft valgt blant anaplastisk storcellet lymfom; non-Hodgkin lymfom; en inflammatorisk myofibroblastisk tumor; nevroblastom; sarkom; lunge-; bronkus-; prostata-; bryst- (inkludert sporadisk brystkreft og pasienter med Cowdens sykdom); bukspyttkjertel-; gastrointestinal kreft; tykktarms-; endetarmskreft; tykktarmskarsinom; kolorektalt adenom; skjoldbruskkjertel-; lever-; intrahepatisk gallegangs-; hepatocellulær; binyre-; mage-; gastrisk kreft; gliom; glioblastom; endometrial kreft; melanom; nyre-; nyrebekken-; urinblære-; livmorlegeme-; livmorhals-; vagina-; eggstokkreft; multippelt myelom; spiserørskreft; en leukemi; akutt myelogen leukemi; kronisk myelogen leukemi;

35

lymfocytisk leukemi; myeloid leukemi; hjernekreft; hjernekarzinom; kreft i munnhule og svelg; strupehode-; tynntarmskreft; og melanom.