



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2873664 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.03.26
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.11.01
(86)	European Application Nr.	13817593.0
(86)	European Filing Date	2013.06.04
(87)	The European Application's Publication Date	2015.05.20
(30)	Priority	2012.07.12, CN, 201210240697
(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
(73)	Proprietor	Jiangsu Hengrui Medicine Co., Ltd., No. 7 Kunlunshan Road Economic and Technological Development Zone Lianyungang, Jiangsu 222047, CN-Kina
(72)	Inventor	SUN, Piaoyang, No.7 Kunlunshan Road Economic and Technological Development Zone, Lianyungang Jiangsu 222047, CN-Kina WU, Guaili, No.7 Kunlunshan Road Economic and Technological Development Zone, Lianyungang Jiangsu 222047, CN-Kina YUAN, Bo, No.7 Kunlunshan Road Economic and Technological Development Zone, Lianyungang Jiangsu 222047, CN-Kina CHEN, Yongjiang, No.7 Kunlunshan Road Economic and Technological Development Zone, Lianyungang Jiangsu 222047, CN-Kina
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	CRYSTALLINE FORM I OF TYROSINE KINASE INHIBITOR DIMALEATE AND PREPARATION METHODS THEREOF
(56)	References Cited:	WO-A1-2011/029265, WO-A2-2012/122865, RICHARD J BASTIN ET AL: "Salt Selection and Optimisation Procedures for Pharmaceutical New Chemical Entities", ORGANIC PROCESS RESEARCH AND DEVELOPMENT, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 4, no. 5, 19 July 2000 (2000-07-19), pages 427-435, XP008154792, ISSN: 1083-6160, DOI: 10.1021/OP000018U [retrieved on 2000-07-19], CN-A- 101 918 390, CN-A- 101 824 029

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. Krystall form I av (R,E)-N-(4-(3-klor-4-(pyridin-2-ylmetoksy)-fenylamino)-3-cyano-7-etoksykinolin-6-yl)-3-(1-metylpyrrolidin-2-yl)-akrylamid-dimaleat,

5 **karakterisert ved at** det anvendes Cu-K α -stråling for å oppnå røntgendiffraksjonsmønstrene representert ved 2 θ -vinkler og interplanar krystall-avstand, krystallen har røntgendiffraksjonsmønstre som vist i figur 1, i hvilke det er karakteristiske topper ved 6,28(14,06), 6,74(13,10), 10,60(8,34), 11,58 (7,64), 13,50(6,55), 14,90(5,94), 15,80(5,60), 18,26(4,85),
10 20,66(4,30), 21,14(4,20), 22,96(3,87), 24,34(3,65), 25,54(3,49) og 26,12(3,41).

2. Fremgangsmåte for fremstilling av krystall form I av (R,E)-N-(4-(3-klor-4-(pyridin-2-ylmetoksy)-fenylamino)-3-cyano-7-etoksykinolin-6-yl)-3-(1-metylpyrrolidin-2-yl)akrylamid-dimaleat ifølge krav 1, som omfatter følgende trinn:

1) blanding av en hvilken som helst krystallform eller amorf form av (R,E)-N-(4-(3-klor-4-(pyridin-2-ylmetoksy)-fenylamino)-3-cyano-7-etoksykinolin-6-yl)-3-(1-metylpyrrolidin-2-yl)akrylamid og maleinsyre eller faststoffet av en hvilken
20 som helst krystallform eller amorf form av (R,E)-N-(4-(3-klor-4-(pyridin-2-ylmetoksy)-fenylamino)-3-cyano-7-etoksykinolin-6-yl)-3-(1-metylpyrrolidin-2-yl)akrylamid-dimaleat, varmes opp for å løses opp i en tilstrekkelig mengde organisk løsemiddel, avkjøles deretter til krystallisering; det organiske løsemiddelet er én eller flere av løsemiddel valgt fra alkohol med ikke mer enn
25 tre karboner, aceton, etylacetat, tetrahydrofuran, foretrukket etanol, isopropylalkohol, tetrahydrofuran;

2) krystallet ble filtrert, vasket og tørket.

3. Fremgangsmåten ifølge krav 2, **karakterisert ved at** det organiske løsemiddelet i trinn 1) er isopropylalkohol.

4. Fremgangsmåten ifølge krav 2, **karakterisert ved at** det organiske løsemiddelet i trinn 1) er et blandingsløsemiddel av etanol og tetrahydrofuran.

5. Farmasøytisk sammensetning omfattende krystall form I av (R,E)-N-(4-(3-klor-4-(pyridin-2-ylmetoksy)-fenylamino)-3-cyano-7-etoksykinolin-6-yl)-3-(1-

metylpyrrolidin-2-yl)akrylamid-dimaleat ifølge krav 1 og en farmasøytisk akseptabel bærer.

5 **6.** Anvendelse av krystall form I ifølge krav 1 eller en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 5 i fremstilling av et medikament for behandling av en sykdom i forbindelse med proteinkinase, hvori proteinkinasen er valgt fra EGFR-proteintyrosinkinaser eller HER-2-reseptorproteintyrosinkinaser.

10 **7.** Anvendelse av krystall form I ifølge krav 1 eller farmasøytisk sammensetning ifølge krav 5 i fremstilling av et medikament for behandling av kreft, hvori kreften er lungekreft, brystkreft, epidermalt plateepitelkarsinom eller gastrisk kreft.

15 **8.** Krystall form I ifølge krav 1 eller farmasøytisk sammensetning ifølge krav 5 for anvendelse i behandling av en sykdom i forbindelse med proteinkinase, hvori proteinkinasen er valgt fra EGFR-proteintyrosinkinaser eller HER-2-reseptorproteintyrosinkinaser.

20 **9.** Krystall form I ifølge krav 1 eller farmasøytisk sammensetning ifølge krav 5 for anvendelse i behandling av kreft, hvori kreften er lungekreft, brystkreft, epidermalt plateepitelkarsinom eller gastrisk kreft.