



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3057962 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 405/12 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.12.18
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.10.18
(86)	European Application Nr.	14854272.3
(86)	European Filing Date	2014.10.15
(87)	The European Application's Publication Date	2016.08.24
(30)	Priority	2013.10.16, US, 201361891786 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	Epizyme, Inc., 400 Technology Square, 4th Floor, Cambridge, MA 02139, USA Eisai R&D Management Co., Ltd., 6-10, Koishikawa 4-chome Bunkyo-ku, Tokyo 112-8088, Japan
(72)	Inventor	KUNTZ, Kevin W., 8 New Village Road, Woburn, Massachusetts 01801, USA CHOI, Hyeong-wook, Eisai 4 Corporate Drive, Andover, Massachusetts 01810, USA MATHIEU, Steven, Eisai 4 Corporate Drive, Andover, Massachusetts 01810, USA SANDERS, Kristen, 500 Guinea Ridge Road, Gilmanton, New Hampshire 03237, USA CHANDA, Arani, 6 Island Hill Avenue, Malden, Massachusetts 02148, USA
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54)	Title	HYDROCHLORIDE SALT FORM FOR EZH2 INHIBITION
(56)	References Cited:	US-A1- 2012 264 734 US-A1- 2013 040 906 CAIRA M R: "CRYSTALLINE POLYMORPHISM OF ORGANIC COMPOUNDS", TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 198, 1 January 1998 (1998-01-01), pages 163-208, XP001156954, ISSN: 0340-1022, DOI: 10.1007/3-540-69178-2_5

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. Polymorf C av N-((4,6-dimetyl-2-okso-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-5-(etyl (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-metyl-4'-(morfolinometyl)-[1,1'-bifenyl]-3-karboksamidmonohydroklorid, hvori polymorfen viser et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som har to eller flere karakteristiske topper uttrykt i grader 2-theta (+/-0,2) ved 17,53, 18,66, 21,14, 22,22, 23,46, 27,72 og 30,30; og hvori røntgenpulverdiffraksjonsmønsteret oppnås ved anvendelse av den følgende metodologien: Mål: Cu; rørspenning: 40 kV; rørstrøm: 30 mA, ved romtemperatur og 30 % relativ fuktighet.
2. Polymorfen ifølge krav 1, hvori polymorfen viser et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som har tre eller flere karakteristiske topper uttrykt i grader 2-theta (+/- 0,2) ved 17,53, 18,66, 21,14, 22,22, 23,46, 27,72 og 30,30, eventuelt fire eller flere karakteristiske topper uttrykt i grader 2-theta (+/- 0,2) ved 17,53, 18,66, 21,14, 22,22, 23,46, 27,72 og 30,30.
3. Polymorfen ifølge krav 1, hvori polymorfen viser et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som har karakteristiske topper uttrykt i grader 2-theta (+/- 0,2) ved 17,53, 21,14, 23,46 og 27,72.
4. Polymorfen ifølge krav 1, hvori polymorfen viser et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som har minst åtte karakteristiske topper uttrykt i grader 2-theta (+/- 0,2), valgt fra gruppen som består av 10,08, 10,94, 16,58, 17,12, 17,53, 18,34, 18,66, 20,50, 21,14, 21,92, 22,22, 23,46, 26,22, 26,60, 27,72, og 30,30, eventuelt minst ni karakteristiske topper uttrykt i grader 2-theta (+/- 0,2), valgt fra gruppen som består av 10,08, 10,94, 16,58, 17,12, 17,53, 18,34, 18,66, 20,50, 21,14, 21,92, 22,22, 23,46, 26,22, 26,60, 27,72, og 30,30, eventuelt minst ti karakteristiske topper uttrykt i grader 2-theta (+/- 0,2), valgt fra gruppen som består av 10,08, 10,94, 16,58, 17,12, 17,53, 18,34, 18,66, 20,50, 21,14, 21,92, 22,22, 23,46, 26,22, 26,60, 27,72 og 30,30.
5. Polymorfen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori polymorfen viser et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som har topper med 2-thetaverdier i samsvar med figur 3; og/eller hvori polymorfen viser et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som har topper med 2-thetaverdier ved 10,083, 10,940, 16,583, 17,124, 17,534, 18,340, 18,662, 20,500, 21,143, 21,917, 22,219, 23,460, 26,222, 26,596, 27,722 og 30,299.

6. Polymorfen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori polymorfen viser et differensialskanningskalorimetritermogram som viser en primær endoterm uttrykt i enheter på °C ved en temperatur på 228 +/- 5 °C, eventuelt et differensialskanningskalorimetritermogram i det vesentlige i samsvar med det nederste plottet vist i figur 4; og hvori differensialskanningskalorimetritermogrammet oppnås ved anvendelse av den følgende metodologien: Starttemperatur 35 °C, Sluttemperatur 325–350 °C, Oppvarmingsrate 10–30 °C/min.
7. Polymorfen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori
- (i) polymorfen inneholder mindre enn 10 vekt-%, 5 vekt-%, 2 vekt-%, 1 vekt-% eller 0,1 vekt-% (vekt/vekt) totale urenheter, eller
 - (ii) polymorfen er et krystallinsk faststoff fritt for amorph N-((4,6-dimetyl-2-okso-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-5-(etyl (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-metyl-4'-(morfolinometyl)-[1,1'-bifenyl]-3-karboksamidmonohydroklorid.
8. Fremgangsmåte for fremstilling av polymorf C av N-((4,6-dimetyl-2-okso-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-5-(etyl (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-metyl-4'-(morfolinometyl)-[1,1'-bifenyl]-3-karboksamidmonohydroklorid ifølge et hvilket som helst ett eller flere av de foregående kravene, omfattende trinnet med å kombinere N-((4,6-dimetyl-2-okso-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-5-(etyl (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-metyl-4'-(morfolinometyl)-[1,1'-bifenyl]-3-karboksamid med saltsyre.
9. Fremgangsmåten ifølge krav 8, omfattende trinnene:
- a) å løse opp N-((4,6-dimetyl-2-okso-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-5-(etyl (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-metyl-4'-(morfolinometyl)-[1,1'-bifenyl]-3-karboksamid i et første løsningsmiddel for å oppnå en løsning;
 - b) å kombinere saltsyre med løsningen;
 - c) å kombinere et andre løsningsmiddel med løsningen;
 - d) å utfelle eller krystallisere polymorf C av N-((4,6-dimetyl-2-okso-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-5-(etyl (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-metyl-4'-(morfolinometyl)-[1,1'-bifenyl]-3-karboksamidmonohydroklorid fra løsningen; og

e) å samle polymorf C av N-((4,6-dimetyl-2-okso-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-5-(etyl (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-metyl-4'-(morfolinometyl)-[1,1'-bifenyl]-3-karboksamidmonohydroklorid.

- 5 **10.** Fremgangsmåten ifølge krav 9, hvori det første løsningsmidlet omfatter etanol, og/eller
hvor salt syren er i en konsentrert vandig løsning, og eller hvori det andre løsningsmidlet
omfatter etylacetat.
- 10 **11.** Fremgangsmåten ifølge krav 9, hvori én eller flere av løsningene i trinn a), b) eller c)
oppvarmes.
- 15 **12.** Farmasøytisk sammensetning omfattende en polymorf ifølge et hvilket som helst av
kravene 1–7, og en farmasøytisk akseptabel bærer eller fortynningsmiddel.
- 15 **13.** Polymorf ifølge et hvilket som helst av kravene 1–7 eller en farmasøytisk sammensetning
ifølge krav 12 for anvendelse i behandling av kreft eller en prekankrøs tilstand.
- 20 **14.** Polymorfen eller den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 13,
hvor kreften er en EZH2-mediert kreft eller INI1-mangelfull svulst.
- 25 **15.** Polymorfen eller den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket
som helst av kravene 13 eller 14, hvor kreften er
- (i) lymfom, leukemi eller melanom; eller
- (ii) solid svulst.
- 25 **16.** Polymorfen eller den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 13,
hvor
- (i) kreften er diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL), non-Hodgkins lymfom (NHL),
follikulært lymfom, kronisk myelogen leukemi (KML), akutt myelogen leukemi, akutt lymfatisk
- 30 leukemi, leukemi av blandet avstamning eller myelodysplastiske syndromer (MDS); eller
- (ii) kreften er brystkreft; eller
- (iii) den prekankrøse tilstanden er myelodysplastiske syndromer (MDS).

- 17.** Fremgangsmåte for inhibering av histonmetyltransferaseaktiviteten til EZH2 *in vitro* omfattende administrering av en polymorf som definert i et hvilket som helst av kravene 1–7.