



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3180331 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 403/12 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

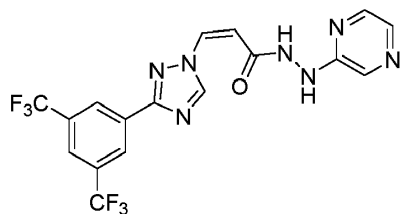
(45)	Translation Published	2022.09.26
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.06.08
(86)	European Application Nr.	15754099.8
(86)	European Filing Date	2015.08.14
(87)	The European Application's Publication Date	2017.06.21
(30)	Priority	2014.08.15, US, 201462038069 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
	Designated Validation States:	MA
(73)	Proprietor	Karyopharm Therapeutics Inc., 85 Wells Avenue, Newton, MA 02459, USA
(72)	Inventor	AUSTAD, Brian Clinton, 170 Mitchell G. Drive, Tewksbury, MA 01876, USA ROE, David G., 143 Academy Place, Rockwood, ON N0B 2K0, Canada
(74)	Agent or Attorney	RWS, Europa House, Chiltern Park, Chiltern Hill, SL99FG CHALFONT ST PETER, Storbritannia

(54)	Title	POLYMORPHS OF SELINEXOR
(56)	References Cited:	WO-A1-2013/019548

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. Sammensetning, omfattende partikler av en enkelt krystallinsk form av en forbindelse representert av strukturformel I:



(I),

hvor den enkle krystallinske formen er Form A og er karakterisert av minst tre røntgenpulverdiffraksjonstopper ved 2θ -vinkler valgt fra $4,4^\circ$, $19,9^\circ$, $21,3^\circ$ og $22,0^\circ$; og partiklene har en unimodal partikkelstørrelsesfordeling karakterisert av en $d(0,9)$ på 100 mikron eller mindre.

2. Sammensetningen ifølge krav 1, hvor:

(a) den krystallinske formen er karakterisert av røntgenpulverdiffraksjonstopper ved 2θ -vinkler på $4,4^\circ$, $19,9^\circ$, $20,3^\circ$, $21,3^\circ$, $22,0^\circ$, $23,5^\circ$ og $25,0^\circ$;

(b) den krystallinske formen er videre karakterisert av et differensialskanningskalorimetritermogram omfattende en endoterm topp ved 179°C ;

(c) partiklene har en unimodal partikkelstørrelsesfordeling karakterisert av en $d(0,9)$ på fra 10 mikron til 100 mikron;

(d) partiklene har en partikkelstørrelsesfordeling karakterisert av en $d(0,5)$ på fra 10 mikron til 35 mikron;

(e) partiklene har en partikkelstørrelsesfordeling karakterisert av en $d(0,1)$ på fra 5 mikron til 15 mikron;

(f) partiklene har en partikkelstørrelsesfordeling karakterisert av et $d(0,9):d(0,1)$ -forhold på fra 2 til 10; og/eller

(g) partiklene har en partikkelstørrelsesfordeling karakterisert av et $d(0,9):d(0,5)$ -forhold på fra 1,5 til 4,5.

3. Sammensetningen ifølge krav 1, hvor partiklene i sammensetningen har en unimodal partikkelstørrelsesfordeling karakterisert av en $d(0,9)$ på 70 mikron eller mindre.

4. Sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor den krystallinske formen er karakterisert av røntgenpulverdiffraksjonstopper ved 2θ -vinkler på $4,4^\circ$, $13,1^\circ$, $15,8^\circ$, $18,2^\circ$, $19,9^\circ$, $20,3^\circ$, $21,3^\circ$, $22,0^\circ$, $23,5^\circ$, $23,7^\circ$, $25,0^\circ$, $27,0^\circ$, $28,3^\circ$ og $28,5^\circ$.

5. Farmasøytisk sammensetning, omfattende en sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1–4 og en farmasøytisk akseptabel bærer.

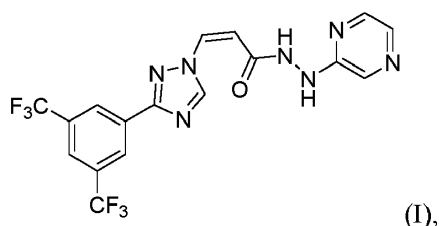
6. Sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, eller en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 4 for anvendelse i:

(a) behandlingen av en lidelse assosiert med CRM1-aktivitet, hvori lidelsen er en proliferativ lidelse, kreft, en inflammatorisk lidelse, en autoimmun lidelse, en virusinfeksjon, en oftalmologisk lidelse, en nevrodegenerativ lidelse, en forstyrrelse av unormal vevsvekst, en forstyrrelse relatert til matinntak, en allergisk lidelse eller en luftveislidelse; eller

(b) å fremme sårheling i et individ som har behov derav.

7. Sammensetningen for anvendelse ifølge krav 6, hvori lidelsen er kreft.

8. Enkelt krystallinsk form av en forbindelse representert av strukturformel



hvor forbindelsen av strukturformel I er i form av et acetonitrilsolvat og den enkle krystallinske formen er form D og er karakterisert av røntgenpulverdiffraksjonstopper ved 2 θ -vinkler valgt fra 3,7°, 7,3°, 10,9°, 18,3° og 21,9°.

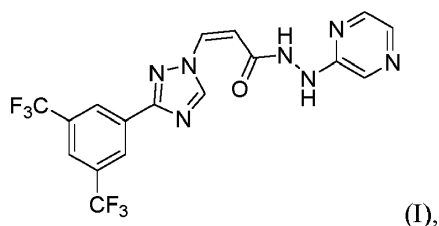
9. Den enkle krystallinske formen ifølge krav 8, karakterisert av røntgenpulverdiffraksjonstopper ved 2 θ -vinkler på 3,7°, 7,3°, 9,7°, 10,9°, 18,3°, 19,2° og 21,9°.

10. Den enkle krystallinske formen ifølge krav 9, karakterisert av røntgenpulverdiffraksjonstopper ved 2 θ -vinkler på 3,7°, 7,3°, 9,7°, 10,9°, 11,1°, 18,3°, 19,2°, 19,5°, 20,6° og 21,9°.

11. Den enkle krystallinske formen ifølge krav 9 eller krav 10, hvori solvatet omfatter fra 0,5 til 1,5 molare ekvivalenter av oppløst stoff per molar ekvivalent av forbindelsen av strukturformel I.

12. Den enkle krystallinske formen ifølge krav 11, hvori solvatet omfatter en molar ekvivalent av oppløst stoff per molar ekvivalent av forbindelsen av strukturformel I.

13. Fremgangsmåte for å fremstille en enkelt krystallinsk form av en forbindelse representert av strukturformel I:



- 5 hvori den enkle krystallinske formen er form A og er karakterisert av minst tre røntgenpulverdiffraksjonstopper ved 2θ -vinkler valgt fra $4,4^\circ$, $19,9^\circ$, $21,3^\circ$ og $22,0^\circ$, fremgangsmåten omfattende:

(I)

- (a) å suspendere enkelt krystallinsk form D av forbindelsen av strukturformel I i
 10 isopropanol eller en blanding av isopropanol og vann for å danne en oppslemming, hvori enkelt krystallinsk form D er karakterisert av røntgenpulverdiffraksjonstopper ved 2θ -vinkler valgt fra $3,7^\circ$, $7,3^\circ$, $10,9^\circ$, $18,3^\circ$ og $21,9^\circ$;
 (b) å varme oppslemmingen til en temperatur mindre enn eller lik 70°C for å danne en andre oppslemming eller en løsning;
 15 (c) å avkjøle den andre oppslemmingen eller løsningen og å tilsette vann til den andre oppslemmingen eller løsningen, for derved å danne faste partikler av krystallinsk form A av forbindelsen av strukturformel I; og
 (d) å isolere de faste partiklene av krystallinsk form A,
 for derved å fremstille en sammensetning omfattende partikler av enkelt krystallinsk form
 20 A av forbindelsen av strukturformel I;

(II)

- (a) å suspendere enkelt krystallinsk form D av forbindelsen av strukturformel I i
 isopropanol eller en blanding av isopropanol og vann for å danne en oppslemming, hvori
 enkelt krystallinsk form D er karakterisert av røntgenpulverdiffraksjonstopper ved 2θ -
 25 vinkler valgt fra $3,7^\circ$, $7,3^\circ$, $10,9^\circ$, $18,3^\circ$ og $21,9^\circ$;
 (b) å varme oppslemmingen til en temperatur mindre enn eller lik 70°C for å danne en andre oppslemming eller en løsning;
 (c) å tilsette vann til den andre oppslemmingen eller løsningen og å avkjøle den andre
 oppslemmingen eller løsningen, for derved å danne faste partikler av krystallinsk form A
 30 av forbindelsen av strukturformel I; og
 (d) å isolere de faste partiklene av krystallinsk form A,
 for derved å fremstille en sammensetning omfattende partikler av enkelt krystallinsk form
 A av forbindelsen av strukturformel I;

(III)

å varme opp enkelt krystallinsk form D av forbindelsen av strukturformel I og å indusere dannelse av faste partikler av krystallinsk form A, eller

å modne enkelt krystallinsk form D av forbindelsen av strukturformel I i et løsningsmiddelsystem og å indusere dannelse av faste partikler av krystallinsk form A, eller

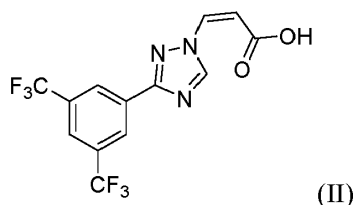
å tørke den enkle krystallinske formen D av forbindelsen av strukturformel I for derved å danne faste partikler av krystallinsk form A, eller

en hvilken som helst kombinasjon av det foregående og

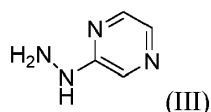
å isolere de faste partiklene av krystallinsk form A,

for derved å fremstille enkelt krystallinsk form A av forbindelsen av strukturformel I; (IV)

(a) å kombinere et trialkylamin, 2-metyltetrahydrofuran, en forbindelse av strukturformel II



og en forbindelse av strukturformel III



for å danne en reaksjonsblanding,

(b) å avkjøle reaksjonsblandingen til fra -80 °C til 0 °C,

(c) å behandle reaksjonsblandingen med propylfosfonsyreanhydrid for å tilveiebringe en blanding omfattende forbindelsen av strukturformel I,

(d) å isolere forbindelsen av strukturformel I fra blandingen,

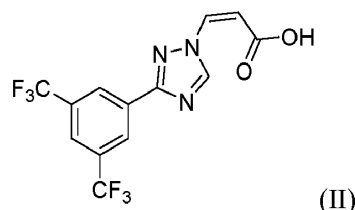
(e) å løse opp den isolerte forbindelsen av strukturformel I i et løsningsmiddelsystem omfattende acetonitril,

(f) å indusere dannelse av faste partikler av krystallinsk form D av forbindelsen av strukturformel I og å isolere de faste partiklene av krystallinsk form D for å oppnå enkelt krystallinsk form D av forbindelsen av strukturformel I hvori enkelt krystallinsk form D er karakterisert av røntgenstrålepulverdiffraksjonstopper ved 2θ-vinkler valgt fra 3,7°, 7,3°, 10,9°, 18,3° og 21,9°,

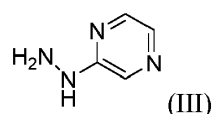
(g) å varme opp enkelt krystallinsk form D og å indusere dannelse av faste partikler av krystallinsk form A; eller å modne enkelt krystallinsk form D i et løsningsmiddelsystem og å indusere dannelse av faste partikler av krystallinsk form A; eller å tørke enkelt krystallinsk form D, for derved å danne faste partikler av krystallinsk form A; eller en hvilken som helst kombinasjon av det foregående, og

(h) å isolere partiklene av krystallinsk form A,
for derved å fremstille enkelt krystallinsk form A av forbindelsen av strukturformel I; eller
(V)

(a) å kombinere et trialkylamin, 2-metyltetrahydrofuran, en forbindelse av strukturformel
5 II



og en forbindelse av strukturformel III



for å danne en reaksjonsblanding,

10 (b) å avkjøle reaksjonsblandingen til fra -80 °C til 0 °C,
(c) å behandle reaksjonsblandingen med propylfosfonsyreanhydrid for å tilveiebringe en
blanding omfattende forbindelsen av strukturformel I,

(d) å isolere forbindelsen av strukturformel I fra blandingen,

(e) å løse opp den isolerte forbindelsen av strukturformel I i et løsningsmiddelsystem
15 omfattende acetonitril,

(f) å indusere dannelse av faste partikler av krystallinsk form D av forbindelsen av
strukturformel I og å isolere de faste partiklene av krystallinsk form D for å oppnå enkelt
krystallinsk form D av forbindelsen av strukturformel I, hvori enkelt krystallinsk form D er
karakterisert av røntgenstrålepulverdiffraksjonstopper ved 2θ-vinkler valgt fra 3,7°, 7,3°, 10,9°, 18,3° og 21,9°,
20

(g) å suspendere enkelt krystallinsk form D i isopropanol eller en blanding av isopropanol
og vann for å danne en oppslemming,

(h) å varme oppslemmingen til en temperatur mindre enn eller lik 70 °C for å danne en
andre oppslemming eller en løsning,

25 (i) å avkjøle den andre oppslemmingen eller løsningen og å tilsette vann til den andre
opslemmingen eller løsningen, for derved å danne faste partikler av krystallinsk form A
av forbindelsen av strukturformel I og

(j) å isolere de faste partiklene av krystallinsk form A,

for derved å fremstille enkelt krystallinsk form A av forbindelsen av strukturformel I.

30

14. Fremgangsmåten ifølge krav 13, hvori

(a) de faste partiklene har en unimodal partikkelstørrelsesfordeling karakterisert av en
d(0,9) på 100 mikron eller mindre;

(b) volumforholdet mellom isopropanol og vann i blandingen av isopropanol og vann er fra 0,1 til 4;

(c) enkelt krystallinsk form D av forbindelsen av strukturformel I suspenderes i en mengde av isopropanol eller blanding av isopropanol og vann på fra 5 til 10 vektdeler i forhold til

5 enkelt krystallinsk form D av forbindelsen av strukturformel I;

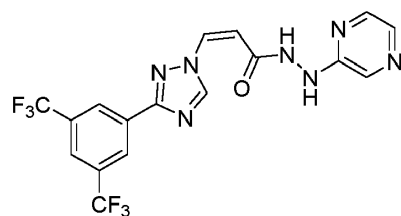
(d) oppslemmingen oppvarmes til en temperatur på fra 35 °C til 70 °C;

(e) den andre oppslemmingen eller løsningen avkjøles til fra 0 °C til 55 °C; og/eller

(f) vann tilsettes til den andre oppslemmingen eller løsningen i en mengde på fra 5 vektdeler til 15 vektdeler i forhold til enkelt krystallinsk form D av forbindelsen av

10 strukturformel.

15. Fremgangsmåte for å fremstille en enkelt krystallinsk form av en forbindelse representert av strukturformel I:



(I),

15 hvori forbindelsen av strukturformel I er i form av et acetonitrilsolvat og den enkle krystallinske formen er form D og er karakterisert av røntgenpulverdiffraksjonstopper ved 2θ-vinkler valgt fra 3,7°, 7,3°, 10,9°, 18,3° og 21,9°, fremgangsmåten omfattende: å løse opp forbindelsen av strukturformel I i et løsningsmiddelsystem omfattende acetonitril;

20 å indusere dannelse av faste partikler av krystallinsk form D av forbindelsen av strukturformel I, hvori temperaturen til løsningsmiddelsystemet er under 50 °C; og å isolere de faste partiklene av krystallinsk form D, for derved å fremstille enkelt krystallinsk form D av forbindelsen av strukturformel I.

25 16. Fremgangsmåten ifølge krav 15, hvori:

(a) løsningsmiddelsystemet omfatter mer enn 20 volum-% acetonitril; og/eller

(b) å indusere dannelse av faste partikler av krystallinsk form D omfatter å avkjøle løsningen dannet ved å løse opp forbindelsen av strukturformel I i et løsningsmiddelsystem omfattende acetonitril.

30

17. Sammensetningen for anvendelse ifølge krav 7, hvori kreften er en leukemi, et myelom eller et lymfom.

18. Sammensetningen for anvendelse ifølge krav 7, hvori kreften er multippelt myelom, diffust storcellet B-cellelymfom, follikulært lymfom, mantelcellelymfom, Waldenstrøms makroglobulinemi, lungekreft, liposarkom, alveolært bløtdelssarkom, Ewings sarkom, brystkreft, eggstokkreft, endometriekreft, livmorhalskreft, spiserørskreft, magekreft, 5 prostatakreft, kreft i bukspyttkjertelen, kreft i spyttkjertelen, melanom, glioblastom, ondartet tymom, myelodysplastisk syndrom, akutt lymfoblastisk leukemi fra B-celler (B-celle-ALL), akutt lymfoblastisk leukemi fra T-celler (T-celle-ALL), kronisk myelogen leukemi (CML) eller kronisk lymfatisk leukemi.
- 10 19. Sammensetningen for anvendelse ifølge krav 18, hvori kreften er multippelt myelom.
20. Sammensetningen for anvendelse ifølge krav 18, hvori kreften er diffust storcellet B-cellelymfom.