



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3184523 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C07D 405/12 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01) A61P 35/02 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.11.04
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.06.19
(86)	European Application Nr.	16191716.6
(86)	European Filing Date	2013.04.11
(87)	The European Application's Publication Date	2017.06.28
(30)	Priority	2012.04.13, US, 201261624215 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
(62)	Divided application	EP2836491, 2013.04.11
(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 Wayne, 8 New Village Road, Woburn, MA Massachusetts 01801, USA HUANG, Kuan-chun, c/o Eisai 4 Corporate Drive, Andover, MA Massachusetts 01810, USA CHOI, Hyeong Wook, c/o Eisai 4 Corporate Drive, Andover, 01810, USA SANDERS, Kristen, c/o Eisai 4 Corporate Drive, Andover, MA Massachusetts 01810, USA MATHIEU, Steven, c/o Eisai 4 Corporate Drive, Andover, MA Massachusetts 01810, USA CHANDA, Arani, c/o Eisai 4 Corporate Drive, Andover, MA Massachusetts 01810, USA FANG, Frank, c/o Eisai 4 Corporate Drive, Andover, MA Massachusetts 01810, USA
(74)	Agent or Attorney	PLOUGMANN VINGTOFT, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Title	N-((4,6-DIMETHYL-2-OXO-L,2-DIHYDROPYRIDIN-3-YL)METHYL)-5-(ETHYL (TETRAHYDRO-2H-PYRAN-4-YL)AMINO)-4-METHYL-4'-(MORPHOLINOMETHYL)-[L,1'-BIPHENYL]-3-CARBOXAMIDE HYDROBROMIDE FOR USE IN THE TREATMENT OF A CELL PROLIFERATIVE DISORDER OF THE HEMATOLOGIC SYSTEM
(56)	References Cited:	WO-A1-2012/142504 WO-A1-2011/140324

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.** 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-karboksamidhydrobromid for anvendelse i behandlingen av en celleproliferativ lidelse i det hematologiske systemet.
- 2.** Forbindelse for anvendelse ifølge krav 1, som er et monohydrobromid.
- 3.** Forbindelse for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 2, hvori forbindelsen er krystallinsk.
- 4.** Forbindelse for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene ovenfor, hvori forbindelsen er fri for urenheter.
- 5.** Forbindelse for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene ovenfor, hvori forbindelsen er et krystallinsk faststoff som i det vesentlige er fritt for amorf 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-karboksamidhydrobromid.
- 6.** Polymorf A 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-karboksamidhydrobromid for anvendelse i behandlingen av en celleproliferativ lidelse i det hematologiske systemet; hvori polymorf A viser et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som har én eller flere karakteristiske topper uttrykt i grader 2-theta ved 3,9 +/- 0,3 grader, 17,5 +/- 0,3 grader og 22,0 +/- 0,3 grader 2-theta.
- 7.** Polymorfen for anvendelse ifølge krav 7; hvori polymorfen viser et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som har karakteristiske topper uttrykt i grader 2-theta ved 3,9 +/- 0,3 grader, 17,5 +/- 0,3 grader og 22,0 +/- 0,3 grader 2-theta.
- 8.** Polymorfen for anvendelse ifølge krav 7; hvori polymorfen viser et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som har én eller flere karakteristiske topper uttrykt i grader 2-theta ved 3,9 +/- 0,3 grader, 14,3 +/- 0,3 grader, 18,7 +/- 0,3 grader, 23,3 +/- 0,3 grader, og ca. 23,6 +/- 0,3 grader 2-theta.
- 9.** Polymorfen for anvendelse ifølge krav 7; hvori polymorfen viser et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som har minst 5 karakteristiske topper uttrykt i grader

2-theta ved 3,9 +/- 0,3 grader, 10,1 +/- 0,3 grader, 14,3 +/- 0,3 grader, 17,5 +/- 0,3 grader, 18,7 +/- 0,3 grader, 20,6 +/- 0,3 grader, 20,9 +/- 0,3 grader, 21,8 +/- 0,3 grader, 22,0 +/- 0,3 grader, 23,3 +/- 0,3 grader og 23,6 +/- 0,3 grader 2-theta.

10. Polymorfen for anvendelse ifølge krav 7; hvori polymorfen viser et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som har minst 6 karakteristiske topper uttrykt i grader 2-theta ved 3,9 +/- 0,3 grader, 10,1 +/- 0,3 grader, 14,3 +/- 0,3 grader, 17,5 +/- 0,3 grader, 18,7 +/- 0,3 grader, 20,6 +/- 0,3 grader, 20,9 +/- 0,3 grader, 21,8 +/- 0,3 grader, 22,0 +/- 0,3 grader, 23,3 +/- 0,3 grader og 23,6 +/- 0,3 grader 2-theta.

11. Polymorfen for anvendelse ifølge krav 7; hvori polymorfen viser et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som har minst 7 karakteristiske topper uttrykt i grader 2-theta ved 3,9 +/- 0,3 grader, 10,1 +/- 0,3 grader, 14,3 +/- 0,3 grader, 17,5 +/- 0,3 grader, 18,7 +/- 0,3 grader, 20,6 +/- 0,3 grader, 20,9 +/- 0,3 grader, 21,8 +/- 0,3 grader, 22,0 +/- 0,3 grader, 23,3 +/- 0,3 grader og 23,6 +/- 0,3 grader 2-theta.

12. Polymorfen for anvendelse ifølge krav 7; hvori polymorfen viser et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som har minst 8 karakteristiske topper uttrykt i grader 2-theta ved 3,9 +/- 0,3 grader, 10,1 +/- 0,3 grader, 14,3 +/- 0,3 grader, 17,5 +/- 0,3 grader, 18,7 +/- 0,3 grader, 20,6 +/- 0,3 grader, 20,9 +/- 0,3 grader, 21,8 +/- 0,3 grader, 22,0 +/- 0,3 grader, 23,3 +/- 0,3 grader og 23,6 +/- 0,3 grader 2-theta.

13. Polymorfen for anvendelse ifølge krav 7; hvori polymorfen viser et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som har minst 9 karakteristiske topper uttrykt i grader 2-theta ved 3,9 +/- 0,3 grader, 10,1 +/- 0,3 grader, 14,3 +/- 0,3 grader, 17,5 +/- 0,3 grader, 18,7 +/- 0,3 grader, 20,6 +/- 0,3 grader, 20,9 +/- 0,3 grader, 21,8 +/- 0,3 grader, 22,0 +/- 0,3 grader, 23,3 +/- 0,3 grader og 23,6 +/- 0,3 grader 2-theta.

14. Polymorfen for anvendelse ifølge krav 7; hvori polymorfen viser et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som har minst 10 karakteristiske topper uttrykt i grader 2-theta ved 3,9 +/- 0,3 grader, 10,1 +/- 0,3 grader, 14,3 +/- 0,3 grader, 17,5 +/- 0,3 grader, 18,7 +/- 0,3 grader, 20,6 +/- 0,3 grader, 20,9 +/- 0,3 grader, 21,8 +/- 0,3 grader, 22,0 +/- 0,3 grader, 23,3 +/- 0,3 grader og 23,6 +/- 0,3 grader 2-theta.

15. Polymorfen for anvendelse ifølge krav 7; hvori polymorfen viser et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som har karakteristiske topper uttrykt i grader 2-theta ved 3,9 +/- 0,3 grader, 10,1 +/- 0,3 grader, 14,3 +/- 0,3 grader, 17,5 +/- 0,3 grader, 18,7 +/- 0,3 grader, 20,6 +/- 0,3 grader, 20,9 +/- 0,3 grader, 21,8 +/- 0,3 grader, 22,0

+/- 0,3 grader, 23,3 +/- 0,3 grader og 23,6 +/- 0,3 grader 2-theta.

16. Polymorf for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 6 til 15, hvori polymorfen viser et røntgenpulverdiffraksjonsmønster i det vesentlige i samsvar med figur 1 og/eller polymorfen viser et røntgenpulverdiffraksjonsmønster i det vesentlige i samsvar med tabell 1:

Tabell 1

Topper (grader 2-theta)
3,9
10,1
14,3
17,5
18,7
20,6
20,9
21,8
22,0
23,3
23,6

17. Polymorf for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 6 til 16, hvori polymorfen viser et differensialskanningskalorimetritermogram som har en karakteristisk topp uttrykt i enheter av °C ved en temperatur på 255 +/- 5 °C.

18. Polymorf for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 6 til 17, hvori polymorfen viser et differensialskanningskalorimetritermogram i det vesentlige i samsvar med figur 3.

19. Polymorf for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori den celleproliferative lidelsen i det hematologiske systemet er en hematologisk kreft.

20. Polymorf for anvendelse ifølge krav 19, hvori den hematologiske kreften er valgt fra multippelt myelom, lymfom, leukemi, myeloide neoplasmer og mastcelleneoplasmer.

21. Polymorf for anvendelse ifølge krav 20, hvori lymfomet er valgt fra Hodgkins lymfom, lymfomer i barndommen og lymfomer av lymfocytisk og kutan opprinnelse.

22. Polymorf for anvendelse ifølge krav 20, hvori leukemien er valgt fra leukemi i barndommen, hårcelleleukemi, akutt lymfocytisk leukemi, akutt myelocytisk leukemi, kronisk lymfocytisk leukemi, kronisk myelocytisk leukemi, kronisk myelogen leukemi og mastcelleleukemi.

23. Polymorf for anvendelse ifølge krav 20, hvori den hematologiske kreften er multippelt myelom.