



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3191475 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 405/12 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.11.16
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.07.29
(86)	European Application Nr.	15839519.4
(86)	European Filing Date	2015.09.07
(87)	The European Application's Publication Date	2017.07.19
(30)	Priority	2014.09.10, CN, 201410456350
(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	Hutchison Medipharma Limited, Building 4, 720 Cailun Road, ZJ. Hi-tech Park,, Shanghai 201203, Kina
(72)	Inventor	WU, Zhenping, Building 4720 Cailun RoadZJ. Hi-Tech Park, Shanghai 201203, Kina LI, Wenji, Building 4720 Cailun RoadZJ. Hi-Tech Park, Shanghai 201203, Kina CHU, Yuping, Building 4720 Cailun RoadZJ. Hi-Tech Park, Shanghai 201203, Kina
(74)	Agent or Attorney	TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	CRYSTALLINE FORMS OF 6-((6, 7-DIMETHOXYQUINAZOLIN-4-YL)OXY) -N,2-DIMETHYLBENZOFURAN-3-CARBOXAMIDE
(56)	References Cited:	WO-A2-2009/137797 CN-A- 101 575 333

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. Form I av 6-((6,7-dimetoksykinazolin-4-yl)oksy)-*N*,2-dimetylbenzofuran-3-karboksamid,

hvor røntgenpulverdiffraktogrammet av formen I omfatter diffraksjonsvinkler uttrykt i grader 2-theta (2θ) at: 5.3, 10.7, 13.9, og 14.6, hvor hver av diffraksjonsvinklene har en feil på omtrent ± 0.2 grader (2θ).

2. Formen I i henhold til krav 1, hvor røntgenpulverdiffraktogrammet av formen I omfatter diffraksjonsvinkler uttrykt i grader 2-theta (2θ) at: 5.3, 7.3, 10.7, 13.9, 14.6, og 19.9, hvor hver av diffraksjonsvinklene har en feil på omtrent ± 0.2 grader (2θ).

3. Formen I i henhold til krav 1, hvor røntgenpulverdiffraktogrammet av formen I omfatter diffraksjonsvinkler uttrykt i grader 2-theta (2θ) at: 5.3, 7.3, 10.7, 13.9, 14.6, 16.3, og 19.9, hvor hver av diffraksjonsvinklene har en feil på omtrent ± 0.2 grader (2θ).

4. Formen I i henhold til krav 1, hvor røntgenpulverdiffraktogrammet av formen I omfatter diffraksjonsvinkler uttrykt i grader 2-theta (2θ) at: 5.3, 7.3, 10.7, 13.9, 14.6, 16.3, 19.9, 21.1, 21.3, og 25.8, hvor hver av diffraksjonsvinklene har en feil på omtrent ± 0.2 grader (2θ).

5. Formen I i henhold til krav 1, hvor røntgenpulverdiffraktogrammet av formen I omfatter diffraksjonsvinkler uttrykt i grader 2-theta (2θ) at: 5.3, 7.3, 10.7, 13.9, 14.6, 15.2, 16.3, 19.9, 21.1, 21.3, 23.1, 23.3, og 25.8, hvor hver av diffraksjonsvinklene har en feil på omtrent ± 0.2 grader (2θ).

6. Formen I i henhold til krav 1, hvor formen I kan ha et røntgenpulverdiffraktogram som vist i Figur 1, hvor hver av diffraksjonsvinklene har en feil på omtrent ± 0.2 grader (2θ).

7. Formen I i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvor innholdet av andre krystallinske former av 6-((6,7-dimetoksykinazolin-4-yl)oksy)-*N*,2-dimetylbenzofuran-3-karboksamid er mindre enn 40 vekt%, fortrinnsvis mindre enn 30 vekt%, mer foretrukket mindre enn 20 vekt%, mer foretrukket mindre enn 10 vekt%, mer foretrukket mindre enn 5 vekt%, eller enda mer foretrukket mindre enn 1 vekt%.

8. En farmasøytiske sammensetning, som omfatter en effektiv mengde av formen I som definert i et hvilket som helst av kravene 1 til 7, og minst én farmasøytisk

akseptabel bærer.

9. Den farmasøytiske sammensetningen i henhold til krav 8, som videre omfatter én eller flere andre aktive ingredienser;

5 hvor nevnte én eller flere andre aktive ingredienser fortrinnsvis blir valgt fra anti-neoplastiske midler;

mer foretrukket hvor nevnte én eller flere andre aktive ingredienser blir valgt fra DNA-ødeleggende kjemoterapeutiske midler, topoisomerase I inhibitorer, irinotecan, topotecan, camptothecin, doxorubicin, topoisomerase II inhibitorer, etoposid, teniposid, 10 daunorubicin, alkylende midler, melfalan, klorambucil, busulfan, tiotepa, ifosfamid, carmustin, lomustin, semustin, streptozocin, dekarbazin, metotreksat, mitomycin C, syklofosfamid, DNA interkalatorer, cisplatin, oksaliplatin, karboplatin, DNA interkalatorer og genererer av frie radikaler, bleomycin, nukleosid-etterlignere, 5-fluorouracil, capecitabin, gemcitabin, fludarabin, cytarabin, merkaptopurin, tioguanin, pentostatin, 15 hydroksyurea, kjemoterapeutiske midler som bryter opp cellereplikasjon, paclitaxel, docetaxel, vincristin, vinblastin, thalidomid, CC-5013, CC-4047, protein tyrosin kinase inhibitorer, imatinib mesylat, gefitinib, proteasom-inhibitorer, bortezomib, NF-kappa B inhibitorer, inhibitorer av I kappa B kinase, antistoffer som binder til proteiner overuttrykket i krefts og derved nedregulerer cellereplikasjon, rituximab, cetuximab, og 20 bevacizumab.

10. Formen I som definert i et hvilket som helst av kravene 1 til 7 eller den farmasøytiske sammensetningen i henhold til krav 8 eller 9 for anvendelse i behandlingen av en sykdom assosiert med KDR inhibisjon.

25 **11.** Formen I som definert i et hvilket som helst av kravene 1 til 7 eller den farmasøytiske sammensetningen i henhold til krav 8 eller 9 for anvendelse i behandlingen av en angiogenese-relatert forstyrrelse, hvor nevnte angiogenese-relaterte forstyrrelse fortrinnsvis er valgt fra kreft, alders-relatert makulær degenerasjon og kronisk 30 inflammatorisk sykdom.

12. Formen I som definert i et hvilket som helst av kravene 1 til 7 eller den farmasøytiske sammensetningen i henhold til krav 8 eller 9 for anvendelse i behandlingen av kreft som er valgt fra lungekreft, hode- og nakkekreft, tykktarmskreft, bukspyttkjertel- 35 kreft, tykktarmskreft, brystkreft, eggstokk-kreft, prostatakreft, magekreft, nyrekreft, leverkreft, hjernekreft, beinkreft, sarkom og leukemi, fortrinnsvis hvor nevnte kreft er tykktarmskreft, lungekreft, magekreft eller nyrekreft.

13. Formen I som definert i et hvilket som helst av kravene 1 til 7 for anvendelse i behandlingen av kreft,

hvor nevnte Form I skal administreres i kombinasjon med én eller flere andre aktive ingredienser,

5 hvor nevnte Form I og nevnte én eller flere andre aktive ingredienser blir formulert som separate sammensetninger eller blir formulert i den samme farmasøytiske sammensetningen,

hvor nevnte én eller flere andre aktive ingredienser blir fortrinnsvis valgt fra anti-neoplastiske midler, mer foretrukket fra DNA-ødeleggende kjemoterapeutiske midler,

10 topoisomerase I inhibitorer, irinotecan, topotecan, camptothecin, doxorubicin, topoisomerase II inhibitorer, etoposid, teniposid, daunorubicin, alkylende midler, melfalan, klorambucil, busulfan, tiotepa, ifosfamid, carmustin, lomustin, semustin, streptozocin, dekarbazin, metotreksat, mitomycin C, syklofosfamid, DNA interkalatorer, cisplatin, oksaliplatin, karboplatin, DNA interkalatorer og genererere av frie radikaler,

15 bleomycin, nukleosid-etterlignere, 5-fluoruracil, capecitabin, gemcitabin, fludarabin, cytarabin, merkaptopurin, tioguanin, pentostatin, hydroksyurea, kjemoterapeutiske midler som bryter opp cellereplikasjon, paclitaxel, docetaxel, vincristin, vinblastin, thalidomid, CC-5013, CC-4047, protein-tyrosinkinase-inhibitorer, imatinib mesylat, gefitinib, proteasom inhibitorer, bortezomib, NF-kappa B inhibitorer, inhibitorer av I
20 kappa B kinase, antistoffer som binder til proteiner overuttrykket i kreft og derved nedregulerer cellereplikasjon, rituximab, cetuximab, og bevacizumab,

hvor nevnte kreft fortrinnsvis er valgt fra lungekreft, hode- og nakkekraft, tykktarmskreft, bukspyttkjertelkreft, tykktarmskreft, brystkreft, eggstokk-kreft, prostatakraft, magekreft, nyrekraft, leverkreft, hjernekreft, beinkraft, sarkom og leukemi, mer
25 foretrukket hvor nevnte kreft er valgt fra tykktarmskreft, lungekreft, magekreft og nyrekraft.

14. En fremgangsmåte som er:

(i) en fremgangsmåte for fremstilling av formen I i henhold til et hvilket som helst
30 av kravene 1 til 7, som omfatter:

(1) å blande forbindelse 6-((6,7-dimetoksykinazolin-4-yl)oksy)-N,2-dimetylbenzofuran-3-karboksamid med minst ett oppløsningsløsemiddel eller oppløsningsløsemiddel-blanding, og å varme blandingen til tilbakebølge
for å oppnå en løsning;

35 hvor, nevnte minst ett oppløsningsløsemiddel er valgt fra metanol, C₃₋₆ alkanol, eddiksyre, og aprotisk løsemiddel; nevnte oppløsningsløsemiddel-blanding er valgt fra en blanding av to eller flere aprotiske løsemidler, eller en blanding av vannblandbart organisk løsemiddel og vann,

hvor volumprosenten av det vannblandbare organiske løsemiddelet i nevnte oppløsningsløsemiddel-blanding er mindre enn omtrent 50 %;

(2) å sakte kjøle løsningen oppnådd i trinn (1) til omgivelsestemperatur; deretter

5 (3) å isolere for å oppnå det faste stoffet av Form I av 6-((6,7-dimetoksykinazolin-4-yl)oksy)-N,2-dimetylbenzofuran-3-karboksamid;

(4) å tørke det faste stoffet oppnådd i trinn (3); eller

(ii) en fremgangsmåte for fremstilling av formen I i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 7, som omfatter:

10 (1) å blande forbindelse 6-((6,7-dimetoksykinazolin-4-yl)oksy)-N,2-dimetylbenzofuran-3-karboksamid med minst ett oppløsningsløsemiddel, deretter å varme blandingen til tilbakeløp for å oppnå den første løsningen; hvor nevnte oppløsningsløsemiddel er valgt fra etanol, isopropanol, aceton, diklormetan, dimetylsulfoksid, og N,N-dimetylformamid;

15 (2) å tilsette minst ett anti-oppløsningsløsemiddel til nevnte første løsning for å oppnå den andre løsningen;

(3) å etterlate nevnte andre løsning for å spontant avkjøles sakte til omgivelsestemperatur; deretter

20 (4) å isolere for å oppnå det faste stoffet av Form I av 6-((6,7-dimetoksykinazolin-4-yl)oksy)-N,2-dimetylbenzofuran-3-karboksamid;

(5) å tørke det faste stoffet oppnådd i trinn (4); eller

(iii) en fremgangsmåte for fremstilling av formen I i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 7, som omfatter:

25 (1) å suspendere det faste stoffet av forbindelse 6-((6,7-dimetoksykinazolin-4-yl)oksy)-N,2-dimetylbenzofuran-3-karboksamid i en passende mengde av et løsemiddel-system; hvor, nevnte løsemiddelsystem er valgt fra oppløsningsløsemiddel, eller en løsemiddelblanding av vannblandbart organisk løsemiddel og vann, hvor volumprosenten av vannblandbart organisk løsemiddel i løsemiddelblanding er mindre enn omtrent 80 %;

30 (2) å omrøre suspensjonen oppnådd i trinn (1) i en tidsperiode;

(3) å isolere for å oppnå det faste stoffet av formen I av 6-((6,7-dimetoksykinazolin-4-yl)oksy)-N,2-dimetylbenzofuran-3-karboksamid;

(4) å tørke det faste stoffet oppnådd i trinn (3).

15. Fremgangsmåten i henhold til krav 14, hvor oppløsningsløsemidlet anvendt i trinn (1) av fremgangsmåte (iii) er aceton.