



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3209647 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 239/48 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

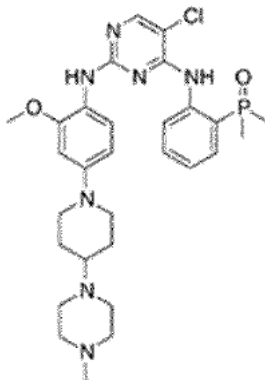
(45)	Translation Published	2020.10.26
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.06.03
(86)	European Application Nr.	15787846.3
(86)	European Filing Date	2015.10.21
(87)	The European Application's Publication Date	2017.08.30
(30)	Priority	2014.10.21, US, 201462066849 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
(73)	Proprietor	ARIAD Pharmaceuticals, Inc., 26 Landsdowne Street, Cambridge, MA 02139, USA
(72)	Inventor	ROZAMUS, Leonard, W., 1 Stouffer Circle, Andover, MA 01810, USA SHARMA, Pradeep, 25 Fletcher Road, Westford, MA 01886, USA
(74)	Agent or Attorney	OSLO PATENTKONTOR AS, Hoffsvæien 1A, 0275 OSLO, Norge

(54)	Title	CRYSTALLINE FORMS OF 5-CHLORO-N4-[-2-(DIMETHYLPHOSPHORYL) PHENYL]-N2-2-METHOXY-4-[4-(4-METHYLPIPERAZIN-1-YL) PIPERIDIN-1-YL]PYRIMIDINE-2,4-DIAMINE
(56)	References Cited:	WO-A1-2009/143389 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 B. SOLOMON, K.D. WILNER, A.T. SHAW: "Current Status of Targeted Therapy for Anaplastic Lymphoma Kinase-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer", CLINICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS, vol. 95, no. 1, 13 November 2013 (2013-11-13), pages 15-23, XP002752850, DOI: 10.1038/clpt.2013.200

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. Krystallinsk form for brigatinib



som er krystallinsk form A karakterisert ved et
 5 røntgenpulverdiffraksjonsmønster med minst to topper valgt fra 6,1, 8,6, 9,6, 10,8, 11,3, 13,5, 14,3, 15,9, 17,2, 18,9, 19,4, 20,1, 21,8, 22,6, 23,1, 23,9 og 27,7 ° 2θ, med en varians på ± 0,3 ° 2θ.

2. Krystallinsk form ifølge krav 1, karakterisert ved et
 10 røntgenstrålepulverdiffraksjonsmønster med minst to topper valgt fra 9,6, 17,2, 19,4, 20,1, 23,1 og 27,7 ° 2θ, med en varians på ± 0,3 ° 2θ.

3. Krystallinsk form ifølge krav 1, karakterisert ved et
 røntgenstrålepulverdiffraksjonsmønster med topper ved 9,6, 17,2, 19,4, 20,1, 23,1
 15 og 27,7 ° 2θ, med en varians på ± 0,3 ° 2θ.

4. Krystallinsk form ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, karakterisert ved at den krystallinske formen er vannfri;
 som har en begynnelse smeltetemperatur på 214,5 ° C;
 20 som har et FT-IR-spektrum med minst ett av følgende frekvensbånd:

Frekvens (cm ⁻¹)
3241,0, 3165,1
2980,0 til 2793,2
1616.4 til 1417.6
1441.1 til 1219. 8
1354,6 til 1278,0
1307,4 til 1196,1
1163,6 til 1135,0
1094,9 til 794,6
867,4
768,6 til 716,8

som ikke er hygroskopisk;

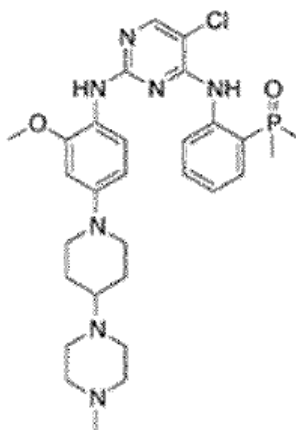
som viser et vekttap på 0,23% ved oppvarming fra 30 ° C til 100 ° C; eller med enhetscelledimensjoner på: a = 9,6 Å, b = 10,8 Å, c = 15,0 Å, α = 76°, β = 80°, og γ = 74°.

5

5. Fremgangsmåte for å fremstille krystallinsk form ifølge krav 1, omfattende å heve temperaturen i krystallisasjonen til 60 ° C og tilsette en NaOH-løsning i en langsam hastighet.

10

6. Krystallinsk form av brigatinib som har strukturen:



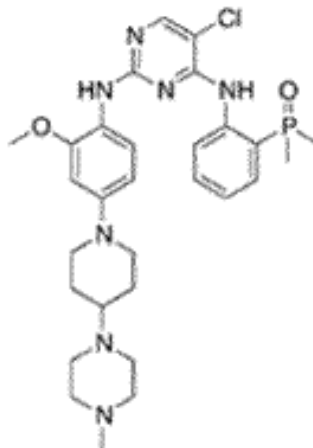
som er krystallinsk form B karakterisert ved et røntgenpulverdiffraksjonsmønster med minst to topper valgt fra 5,7, 9,2, 11,5, 12,8, 14,5, 15,5, 16,9, 17,7, 19,2, 20,4, 21,8, 23,2 og 29,5 ° 2θ, med en varians på ± 0,3 ° 2θ;

15

som er karakterisert ved et røntgenstrålepulverdiffraksjonsmønster med minst to topper valgt fra 11,5, 14,5, 16,9, 19,2 og 23,2 ° 2θ, med en varians på ± 0,3 ° 2θ; eller

som er karakterisert ved et røntgenstrålepulverdiffraksjonsmønster med topper ved 11,5, 14,5, 16,9, 19,2 og 23,2 ° 2θ, med en varians på ± 0,3 ° 2θ.

7. Krystallinsk form av brigatinib som har strukturen:



5

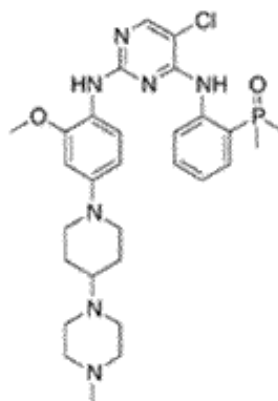
som er krystallinsk form C karakterisert ved et røntgenstrålepulverdiffraksjonsmønster med minst to topper valgt fra 2,1, 2,5, 5,4, 9,9, 10,9, 12,9, 14,9, 15,9, 16,6, 17,3, 17,9, 19,2, 20,6, 23,9, 26,8 og 27,4 ° 2θ, med en varians på ± 0,3 ° 2θ;

10 som er karakterisert ved et røntgenstrålepulverdiffraksjonsmønster som har minst to topper valgt fra 5,4, 14,9, 15,9, 17,3, 19,2 og 23,9 ° 2θ, med en varians på ± 0,3 ° 2θ; eller

som er karakterisert ved et røntgenstrålepulverdiffraksjonsmønster med topper ved 5,4, 14,9, 15,9, 17,3, 19,2 og 23,9 ° 2θ, med en varians på ± 0,3 ° 2θ.

15

8. Krystallinsk form av brigatinib som har strukturen:

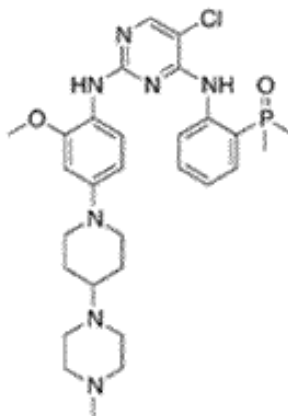


20 som er krystallinsk form D karakterisert ved et røntgenstrålepulverdiffraksjonsmønster med minst to topper valgt fra 4,7, 9,2, 9,7, 11,1, 14,5, 17,4, 18,9, 22,4 og 23,7 ° 2θ, med en varians på ± 0,3 ° 2θ;

som er karakterisert ved et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som har minst to topper valgt fra 9,7, 11,1, 17,4, 18,9 og 23,7 ° 2θ, med en varians på $\pm 0,3^\circ$ 2θ; eller

som er karakterisert ved et røntgenstrålepulverdiffraksjonsmønster med
5 topper ved 9. 7, 11.1, 17.4, 18.9 og 23.7 ° 2θ, med en varians på $\pm 0.3^\circ$ 2θ.

9. Krystallinsk form av brigatinib som har strukturen:

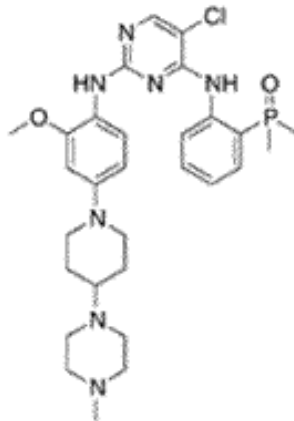


som er krystallinsk form E karakterisert ved et
10 røntgenpulverdiffraksjonsmønster med minst to topper valgt fra 9.1, 10.2, 11.2, 12.0, 13.7, 14.4, 15.8, 16.5, 17.4, 18.3, 19.2, 21.6, 22.3, 23.1, 23.9, 26.0, 26.4, 25.8 og 29.3 ° 2θ, med en varians på $\pm 0,3^\circ$ 2θ;

som er karakterisert ved et røntgenstrålepulverdiffraksjonsmønster med
minst to topper valgt fra 9.1, 10.2, 15.8, 19.2 og 23.9 ° 2θ, med en varians på $\pm$
15 0.3 ° 2θ; eller

som er karakterisert ved et røntgenstrålepulverdiffraksjonsmønster med
topper valgt fra 9.1, 10.2, 15.8, 19.2 og 23.9 ° 2θ, med en varians på $\pm 0.3^\circ$ 2θ.

10. Krystallinsk form av brigatinib som har strukturen:



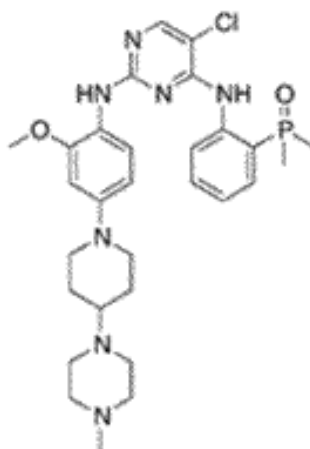
som er krystallinsk form F karakterisert ved et røntgenstrålepulverdiffraksjonsmønster som har minst to topper valgt fra 8.5, 9.8, 11.1, 16.3, 17.0, 17.6, 18.7, 19.4, 20.3, 22.0, 23.2, 23.9 og 27.1 ° 2θ, med en varians på $\pm 0,3^\circ 2\theta$;

5 som er karakterisert ved et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som har minst to topper valgt fra 9,8, 17,0, 19,4, 20,3 og 27,1 ° 2θ, med en varians på $\pm 0,3^\circ 2\theta$; eller

som er karakterisert ved et røntgenstrålepulverdiffraksjonsmønster med topper ved 9,8, 17,0, 19,4, 20,3 og 27,1 ° 2θ, med en varians på $\pm 0,3^\circ 2\theta$.

10

11. Krystallinsk form av brigatinib som har strukturen:



som er krystallinsk form G karakterisert ved et røntgenstrålepulverdiffraksjonsmønster med minst to topper valgt fra 7,2, 8,3, 9,7, 10,4, 12,9, 15,8, 18,1, 18,7, 20,7, 21,5, 22,8, 23,5, 24,5 og 26,8 ° 2θ, med en varians på $\pm 0,3^\circ 2\theta$;

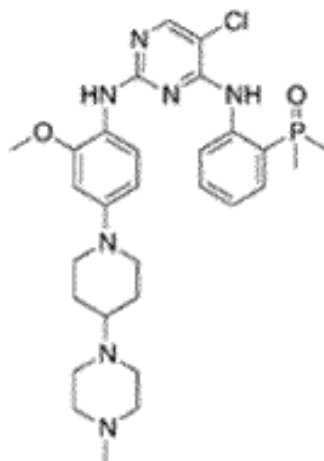
15

som er karakterisert ved et røntgenstrålepulverdiffraksjonsmønster med minst to topper valgt fra 8,3, 9,7, 12,9, 15,8, 18,1, 20,7, 22,8 og 26,8 ° 2θ, med en varians på $\pm 0,3^\circ 2\theta$; eller

20

som er karakterisert ved et røntgenstrålepulverdiffraksjonsmønster med topper ved 8,3, 9,7, 12,9, 15,8, 18,1, 20,7, 22,8 og 26,8 ° 2θ, med en varians på $\pm 0,3^\circ 2\theta$.

12. Krystallinsk form av brigatinib som har strukturen:



som er krystallinsk form H karakterisert ved et
røntgenpulverdiffraksjonsmønster med minst to topper valgt fra 4,2, 5,2, 8,4, 10,9,
12,7, 15,0, 15,7, 16,5, 17,2, 18,4, 19,5 og 21,3 ° 2θ, med en varians på ± 0,3 °
5 2θ;

som er karakterisert ved et røntgenstrålepulverdiffraksjonsmønster med
minst to topper valgt fra 4,2, 5,2, 8,4, 10,9, 12,7 og 21,3 ° 2θ, med en varians på
± 0,3 ° 2θ; eller

som er karakterisert ved et røntgenstrålepulverdiffraksjonsmønster med
10 topper ved 4,2, 5,2, 8,4, 10,9, 12,7 og 21,3 ° 2θ, med en varians på ± 0,3 ° 2θ.

13. Farmasøytisk sammensetning omfattende minst en krystallinsk form av
brigatinib ifølge hvilket som helst av kravene 1-12 og minst en komponent valgt fra
gruppen bestående av farmasøytisk akseptable bærere, farmasøytisk akseptable
15 bærere og farmasøytisk akseptable eksipienter.

14. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 13, hvor den minst ene
krystallinske formen av brigatinib er form A.

20 15. Krystallinsk form av brigatinib ifølge et hvilket som helst av kravene 1-12 for
anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle ikke-småcellet lungekreft i et individ
som har behov for dette, idet fremgangsmåten omfatter administrasjon til individet
av minst en krystallinsk form av brigatinib.

25 16. Krystallinsk form av brigatinib for anvendelse ifølge krav 15, hvor den minst
ene krystallinske formen av brigatinib er form A.