



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3428159 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

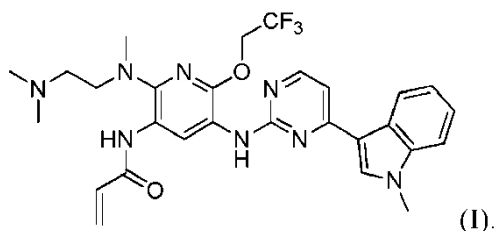
(45)	Translation Published	2021.06.07
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.01.27
(86)	European Application Nr.	17762393.1
(86)	European Filing Date	2017.03.01
(87)	The European Application's Publication Date	2019.01.16
(30)	Priority	2016.03.07, CN, 201610127022
(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	Shanghai Allist Pharmaceuticals Co., Ltd., 5th Floor, Building 1 1118 Halei Road & 1227 Zhangheng Road, Pilot Free Trade Zone Shanghai, 201203, Kina
(72)	Inventor	LUO, Huibing, Shanghai Allist Pharmaceuticals Co., Ltd. 5th Floor, Building 1, 1118 Halei Road & 1227 Zhangheng Road, Pilot Free Trade Zone, Shanghai 201203, Kina ZHANG, Qiang, Shanghai Allist Pharmaceuticals Co., Ltd. 5th Floor, Building 1, 1118 Halei Road & 1227 Zhangheng Road, Pilot Free Trade Zone, Shanghai 201203, Kina
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54)	Title	CRYSTALLINE FORMS OF MESYLATE SALT OF PYRIDINYL AMINO PYRIMIDINE DERIVATIVE, PREPARATION METHODS THEREFOR, AND APPLICATIONS THEREOF
(56)	References Cited:	EP-A1- 3 181 560 CN-A- 105 315 259

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 mesylatsaltet av N-{2-{[2-(dimetylamino)etyl](metyl)amino}-6-(2,2,2-trifluoretoksy)-5-{[4-(1-metyl-1H-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}pyridin-3-yl}akrylamid representert ved formel (I), dvs. form I, **karakterisert ved å ha** karakteristiske topper i røntgenpulverdiffraksjonsmønster ved følgende diffraksjonsvinkler (2θ verdier):
- 4,58°±0,2°, 14,08°±0,2°, 15,00°±0,2°, 16,40°±0,2°, 17,84°±0,2°, 18,30°±0,2°, 20,26°±0,2°, 21,10°±0,2°, 21,88°±0,2°, 22,66°±0,2°, 25,58°±0,2°, 26,78°±0,2°,



2. Form I ifølge krav 1, med et røntgenpulverdiffraksjonsmønster identisk med det i fig. 1.

3. Fremgangsmåte for fremstilling av form I ifølge krav 1 eller 2, **karakterisert ved** omfattende:

- a) suspensjon av forbindelsen med formel (I) i et første løsningsmiddel,
 b) oppvarming av blandingen til 20-70°C og dråpevis tilsetning av en løsning av metansulfonsyre oppløst i et andre løsningsmiddel og
 c) krystallisering og filtrering hvilket gir form I.

4. Fremgangsmåte for fremstilling av form I ifølge krav 1 eller 2, **karakterisert ved** omfattende:

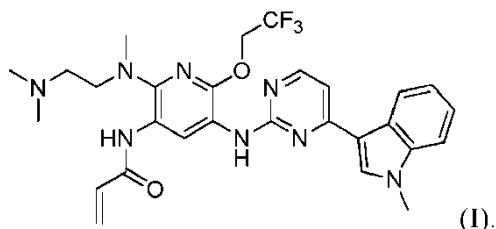
- a) suspensjon av forbindelsen med formel (I) i et første løsningsmiddel,
 b) oppvarming av blandingen til 20-70°C og dråpevis tilsetning av en løsning av metansulfonsyre oppløst i et andre løsningsmiddel,

- c) tilsetning dråpevis et tredje løsningsmiddel og
d) krystallisering og filtrering hvilket gir form I.

- 5 5. Fremgangsmåte ifølge krav 3 eller 4, **karakterisert ved at** det første løsningsmidlet er vann, keton, cyklisk eter eller nitrilløsningsmiddel eller et blandet løsningsmiddel derav; og det andre løsningsmidlet er vann, keton, cyklisk eter eller nitrilløsningsmiddel eller et blandet løsningsmiddel derav.
- 10 6. Fremgangsmåte ifølge krav 5, **karakterisert ved at** det første løsningsmidlet er et blandet løsningsmiddel av vann og keton, cyklisk eter eller nitrilløsningsmiddel; og det andre løsningsmidlet er ketonløsningsmiddel, cyklisk eterløsningsmiddel eller nitrilløsningsmiddel eller et blandet løsningsmiddel av vann og keton,
15 cyklisk eter eller nitrilløsningsmiddel.
- 20 7. Fremgangsmåte ifølge krav 5, **karakterisert ved at** ketonløsningsmidlet omfatter aceton og det cykliske eterløsningsmidlet omfatter tetrahydrofuran eller 1,4-dioksan og nitrilløsningsmidlet omfatter acetonitril.
8. Fremgangsmåte ifølge krav 3 eller 4, **karakterisert ved at** blandingen i trinn b) oppvarmes til 35-55°C.
- 25 9. Fremgangsmåte ifølge krav 4, **karakterisert ved at** det tredje løsningsmiddel er C₆₋₇alkan, eter eller esterløsningsmiddel.
- 30 10. Fremgangsmåte ifølge krav 9, **karakterisert ved at** C₆₋₇alkanløsningsmidlet omfatter n-heptan; og eterløsningsmidlet omfatter metyl-t-butyleter; og esterløsningsmidlet omfatter metylformiat,

etylacetat, isopropylacetat, propylacetat eller butylacetat.

11. Form II av mesylatsaltet av N-{2-{[2-(dimetylamino)etyl](metyl)amino}-6-(2,2,2-trifluoretoksy)-5-{[4-(1-metyl-1H-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}pyridin-3-yl}akrylamid representert ved formel (I), dvs. form II, **karakterisert ved** karakteristiske topper i røntgenpulverdiffraksjonsmønster ved følgende diffraksjonsvinkler (2θ verdier):
- 6,94°±0,2°, 11,24°±0,2°, 11,94°±0,2°, 14,72°±0,2°, 18,74°±0,2°, 19,38°±0,2°, 20,22°±0,2°, 2,10°±0,2°, 22,92°±0,2°, 24,48°±0,2°, 25,14°±0,2°, 26,42°±0,2°,



12. Form II ifølge krav 11, **karakterisert ved** et røntgenpulverdiffraksjonsmønster identisk med det i fig. 2.
13. Fremgangsmåte for fremstilling av form II ifølge krav 11 eller 12, **karakterisert ved** omfattende oppløsning av form I av mesylatsaltet av forbindelsen med formel (I) i alkoholløsningsmiddel under oppvarmning, avkjøling, krystallisering og filtering, hvilket gir form II.
14. Fremgangsmåte ifølge krav 13, **karakterisert ved at**, nevnte alkoholløsningsmiddel omfatter metanol eller etanol.
15. Farmasøytisk preparat, **karakterisert ved** omfattende formen ifølge krav 1, 2, 11 eller 12 og en farmasøytisk akseptabel bærer.

16. Anvendelse av formen ifølge krav 1, 2, 11 eller 12 ved fremstilling av et medikament for behandling av kreft.