



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3628670 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 405/12 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.12.27
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.10.12
(86)	European Application Nr.	19180479.8
(86)	European Filing Date	2013.04.11
(87)	The European Application's Publication Date	2020.04.01
(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	EP3184523, 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 01801, USA HUANG, Kuan-chun, c/o Eisai 4 Corporate Drive, Andover, MA 01810, USA CHOI, Hyeong Wook, c/o Eisai 4 Corporate Drive, Andover, MA 01810, USA SANDERS, Kristen, c/o Eisai 4 Corporate Drive, Andover, MA 01810, USA MATHIEU, Steven, c/o Eisai 4 Corporate Drive, Andover, MA 01810, USA CHANDA, Arani, c/o Eisai 4 Corporate Drive, Andover, MA 01810, USA FANG, Frank, c/o Eisai 4 Corporate Drive, Andover, MA 01810, USA
(74)	Agent or Attorney	Nordic Patent Service A/S, Bredgade 30, 1260 KØBENHAVN K, Danmark

(54)	Title	SALT FORM FOR EZH2 INHIBITION
(56)	References Cited:	WO-A1-2011/140324 WO-A1-2012/142504

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.

5

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.

10

4. Forbindelse for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de ovennevnte kravene, hvori forbindelsen er fri for urenheter.

5. Forbindelse for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de ovennevnte kravene, hvori forbindelsen er et krystallinsk faststoff som i det vesentlige er fritt for amorft 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.

15

6. Forbindelse for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori forbindelsen er 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, hvori polymorf A oppviser et røntgenstrålepulverdiffraksjonsmønster omfattende én eller flere topper valgt fra 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.

20

25

7. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 6; hvori polymorfen oppviser et røntgenpulverdiffraksjonsmønster omfattende 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. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 6; hvori polymorfen oppviser et røntgenpulverdiffraksjonsmønster omfattende 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 23,6 +/- 0,3 grader 2-theta.

30

9. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 6; hvori polymorfen oppviser et røntgenpulverdiffraksjonsmønster omfattende minst 5 topper valgt fra 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 grader +/- 0,3 grader 2-theta.
10. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 6; hvori polymorfen oppviser et røntgenpulverdiffraksjonsmønster omfattende minst 10 topper valgt fra 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 grader +/- 0,3 grader 2-theta.
11. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 6; hvori polymorfen oppviser et røntgenpulverdiffraksjonsmønster omfattende 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. Forbindelse for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 6 til 11, hvori polymorfen oppviser et røntgenpulverdiffraksjonsmønster hovedsakelig i samsvar med figur 1 og/eller polymorfen oppviser et røntgenpulverdiffraksjonsmønster hovedsakelig 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

13. Forbindelse for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 6 til 12, hvori polymorfen oppviser et differensielt skanningskalorimetritermogram som har en karakteristisk topp uttrykt i enheter på °C ved en temperatur på 255 +/- 5 °C.

14. Forbindelse for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 6 til 13, hvori polymorfen oppviser et differensielt skanningskalorimetritermogram hovedsakelig i samsvar med figur 3.

15. Farmasøytisk sammensetning omfattende 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 eller 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 som definert i krav 6 og en farmasøytisk akseptabel bærer eller fortynningsmiddel for anvendelse i behandlingen av en celleproliferativ lidelse.

16. Forbindelse for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14, eller en farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 15, hvori den celleproliferative lidelsen er valgt fra en celleproliferativ lidelse i prostata, en celleproliferativ lidelse i lunge, en celleproliferativ lidelse i tykktarmen, en celleproliferativ lidelse i bukspyttkjertelen, en celleproliferativ lidelse i huden, en celleproliferativ lidelse i eggstokken, en celleproliferativ lidelse i brystet, eller en prekanser eller prekankrøs tilstand.

17. Forbindelse for anvendelse, eller en farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 16, hvori den celleproliferative lidelsen i prostata er valgt fra prostatakraft, en prekanser eller prekankrøs tilstand i prostata, godartede vekster eller legioner av prostata, ondartede vekster eller lesjoner i prostata, og metastatiske lesjoner i vev og organer i kroppen utenom prostata.

18. Forbindelse for anvendelse, eller en farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 16, hvori den celleproliferative lidelsen i prostata er valgt fra hyperlasi, metaplasi og dysplasi i prostata.

5 **19.** Forbindelse for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14 eller en farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 15, hvori den celleproliferative lidelsen er en kreft valgt fra

(i) lymfomer, inkludert non-Hodgkins lymfom, follikulært lymfom (FL) og diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL); melanom; og leukemi, inkludert CML;

10 (ii) småcellet lungekreft («SCLC»); og

(iii) multippelt myelom.