



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3630726 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 215/22 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.05.02
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.12.22
(86)	European Application Nr.	18732548.5
(86)	European Filing Date	2018.05.26
(87)	The European Application's Publication Date	2020.04.08
(30)	Priority	2017.05.26, US, 201762511714 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
	Designated Extension States:	BA ; ME
	Designated Validation States:	KH ; MA ; MD ; TN
(73)	Proprietor	Exelixis, Inc., 1851 Harbor Bay Parkway, Alameda, CA 94502, USA
(72)	Inventor	SHAH, Khalid, 281 Eagle Trace Drive, Half Moon Bay, CA 94019, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54)	Title	CRYSTALLINE SOLID FORMS OF SALTS OF N-4-[(6,7-DIMETHOXYQUINOLIN-4-YL) OXY]PHENYL-N'-(4-FLUORPHENYL) CYCLOPROPANE-1,1-DICARBOXAMIDE, PROCESSES FOR MAKING, AND METHODS OF USE
(56)	References Cited:	WO-A1-2015/177758 WO-A1-2016/150963 WO-A1-2010/083414 WO-A2-2005/030140

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. Krystallinske faste salter av N-{4-[(6,7-dimetoksykinolin-4-yl)oksy]fenyl}-N'-(4-fluorfenyl)syklopropan-1,1-dikarboksamid (forbindelse 1), hvori saltene er valgt fra gruppen bestående av:

N-{4-[(6,7-dimetoksykinolin-4-yl)oksy]fenyl}-N'-(4-fluorfenyl)syklopropan-1,1-dikarboksamid (forbindelse 1) • pyruvat;

N-{4-[(6,7-dimetoksykinolin-4-yl)oksy]fenyl}-N'-(4-fluorfenyl)syklopropan-1,1-dikarboksamid (forbindelse 1) • glutarat; og

N-{4-[(6,7-dimetoksykinolin-4-yl)oksy]fenyl}-N'-(4-fluorfenyl)syklopropan-1,1-dikarboksamid (forbindelse 1) • isetionatmonohydrat.

2. Krystallinske faste salter ifølge krav 1, hvori:

N-{4-[(6,7-dimetoksykinolin-4-yl)oksy]fenyl}-N'-(4-fluorfenyl)syklopropan-1,1-dikarboksamid (forbindelse 1) • pyruvat er karakterisert som form 14 og omfatter forbindelse 1 og pyruvat i et molforhold på 1:1;

N-{4-[(6,7-dimetoksykinolin-4-yl)oksy]fenyl}-N'-(4-fluorfenyl)syklopropan-1,1-dikarboksamid (forbindelse 1) • glutarat er karakterisert som form 20 og omfatter forbindelse 1 og glutarat i et molforhold på 1:1; og

N-{4-[(6,7-dimetoksykinolin-4-yl)oksy]fenyl}-N'-(4-fluorfenyl)syklopropan-1,1-dikarboksamid (forbindelse 1) • isetionatmonohydrat er karakterisert som form 27 og omfatter forbindelse 1 og isetionat i et molforhold på 1:1.

3. Krystallinske faste salter ifølge krav 2, hvori:

Forbindelse 1 • pyruvat, karakterisert som form 14, er **karakterisert av** én eller flere topper i et XRPD-mønster valgt fra gruppen bestående av 7,84, 8,81, 11,58, 15,67, 16,30, 16,55, 17,67, 17,92, 18,00, 18,20, 18,62, 19,66, 20,54, 20,75, 23,84, 26,35 og 26,42 grader på en 2-teta-skala;

Forbindelse 1 • glutarat, karakterisert som form 20, er **karakterisert av** én eller flere topper i et røntgenpulverdiffraksjonsspektrum valgt fra gruppen bestående av 8,06, 11,77, 19,97, 20,21, 22,27, 23,11, 23,17, 25,81, 25,87, 26,00 og 26,06 grader på en 2-teta-skala; og

Forbindelse 1 • isetionat monohydrat, karakterisert som form 27, er **karakterisert av** én eller flere topper i et røntgenpulverdiffraksjonsspektrum

valgt fra gruppen bestående av 6,56, 12,39, 12,59, 13,14, 16,57, 17,55 21,68, 23,66, 24,33, 26,09, 26,53, 26,69 og 27,40 grader på en 2-teta-skala.

4. Krystallinske faste salter ifølge krav 2 eller krav 3, hvori:

- 5 Forbindelse 1 • pyruvat, karakterisert som form 14, er **karakterisert av** toppene ved 8,81, 11,58, 17,67, 18,00, 23,84 og 26,35 grader på en 2-teta-skala i et røntgenpulverdiffraksjonsspektrum;
- Forbindelse 1 • glutarat, karakterisert som form 20, er **karakterisert av** toppene ved 8,06, 11,77, 20,21, 22,27, 23,11, 25,81, 25,87 og 26,00 grader
- 10 på en 2-teta-skala i et røntgenpulverdiffraksjonsspektrum; og
- Forbindelse 1 • isetionat monohydrat, karakterisert som form 27, er **karakterisert ved** toppene ved 12,39, 12,59, 17,55, 21,68, 23,66, 24,33 og 26,09 grader på en 2-teta-skala i et røntgenpulverdiffraksjonsspektrum.

5. Krystallinske faste salter ifølge et hvilket som helst av kravene 2-4, hvori:

- 15 Forbindelse 1 • pyruvat, karakterisert som form 14, er **karakterisert av** et XRPD-mønster utfra FIG. 5;
- Forbindelse 1 • glutarat, karakterisert som form 20, er **karakterisert av** et XRPD-mønster utfra FIG. 7; og
- 20 Forbindelse 1 • isetionatmonohydrat, karakterisert som form 27, er **karakterisert av** et XRPD-mønster utfra FIG. 9.

6. Krystallinske faste salter ifølge krav 2, hvori:

- 25 Forbindelse 1 • pyruvat, karakterisert som form 14, er **karakterisert av** en termisk hendelse med topptemperatur ved omtrent 183 °C i et differensialskanningskalorimetri- (DSC-) termogram registrert ved 10 °C/min;
- Forbindelse 1 • glutarat, karakterisert som form 20, er **karakterisert av** en termisk hendelse med topptemperatur ved omtrent 176 °C i et differensialskanningskalorimetri- (DSC-) termogram registrert ved 10 °C/min; og
- 30 Forbindelse 1 • isetionatmonohydrat, karakterisert som form 27, er **karakterisert av** en første termisk hendelse med en topptemperatur på omtrent 80 °C og en andre termisk hendelse med en topptemperatur på omtrent 203 °C i et differensialskanningskalorimetri- (DSC-) termogram registrert ved 10 °C/min.

7. Krystallinske faste salter ifølge krav 2, hvori:

Forbindelse 1 • pyruvat, karakterisert som form 14, er **karakterisert av** en bred endoterm ved en starttemperatur på omtrent 157 °C, med et tilhørende vekttap på omtrent 11,4 %, når målt ved termogravimetrisk differensial termisk analyse (TG/DTA);

Forbindelse 1 • glutarat, karakterisert som form 20, er **karakterisert av** en endoterm ved en starttemperatur på omtrent 175 °C, med et tilhørende vekttap på omtrent 0,5 %, når målt ved termogravimetrisk differensiell termisk analyse (TG/DTA); og

Forbindelse 1 • isetionatmonohydrat, karakterisert som form 27, er **karakterisert av** en første endoterm ved en starttemperatur på omtrent 49 °C, med et tilhørende vekttap på omtrent 3 %, og en andre endoterm ved en starttemperatur på omtrent 196 °C, uten tilhørende vekttap når målt ved termogravimetrisk differensiell termisk analyse (TG/DTA).

8. Krystallinske faste salter ifølge krav 2, hvori:

Forbindelse 1 • pyruvat, karakterisert som form 14, er **karakterisert av** en total vektøkning mellom 0 % relativ fuktighet og 80 % relativ fuktighet på omtrent 0,10 % vekt/vekt, når målt ved dynamisk damporspsjon (DVS);

Forbindelse 1 • glutarat, karakterisert som form 20, er **karakterisert av** en total vektøkning mellom 0 % relativ fuktighet og 80 % relativ fuktighet på omtrent 0,08 % vekt/vekt, når målt ved dynamisk damporspsjon (DVS); og

Forbindelse 1 • isetionatmonohydrat, karakterisert som Form 27, er **karakterisert av** en total vektøkning mellom 20 % relativ fuktighet og 80 % relativ fuktighet på omtrent 2,4 % vekt/vekt, når målt ved dynamisk damporspsjon (DVS).

9. Farmasøytisk sammensetning omfattende en terapeutisk effektiv mengde av et i det vesentlige rent krystallinsk fast salt med forbindelse 1 som angitt ifølge et hvilket som helst av kravene 1–18 eller en blanding av krystallinske faste salter ifølge formel 1 som angitt ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8, og en farmasøytisk akseptabelt bærer.

5 **10.** De krystallinske faste saltene ifølge forbindelse 1 som angitt ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8 eller en farmasøytisk sammensetning som angitt ifølge krav 9, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av kreft omfattende å administrere til et individ en terapeutisk effektiv mengde av de krystallinske faste saltene eller den farmasøytiske sammensetningen.

10 **11.** De krystallinske faste saltene ifølge forbindelse 1 eller den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 10, hvori kreften er valgt fra: skjoldbruskkjertelkreft, magekreft, spiserørskarsinom, nyrekreft, leverkreft, ovariekarsinom, livmorhalskarsinom, blærekreft, tykktarmskreft, tynntarmskreft, hjernekreft, lungekreft, beinkreft, prostatakarsinom, bukspyttkjertelkarsinom, hudkreft, beinkreft, lymfom, faste tumorer, Hodgkins sykdom eller ikke-Hodgkins lymfom.

15 **12.** De krystallinske faste saltene ifølge forbindelse 1 eller den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 11, hvori skjoldbruskkjertelkreften er medullær skjoldbruskkjertelkreft.

20 **13.** De krystallinske faste saltene ifølge forbindelse 1 eller den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 11, hvori nyrekreften er nyrecellekarsinom.

25 **14.** De krystallinske faste saltene ifølge forbindelse 1 eller den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 11, hvori leverkreften er hepatocellulært karsinom.

30 **15.** De krystallinske faste saltene ifølge forbindelse 1 eller den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 11, hvori hjernekreften er en astrocyttisk tumor valgt fra et glioblastom, et glioblastom med oligodendrogiale komponenter, et kjempecellet glioblastom og et gliosarkom.

16. De krystallinske faste saltene ifølge forbindelse 1 eller den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 11, hvori lungekreften er ikke-

småcellet lungekreft.

5 **17.** De krystallinske faste saltene ifølge forbindelse 1 eller den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 11, hvori prostatakarsinomet er kastreringsresistent prostatakreft.

10 **18.** De krystallinske faste saltene ifølge forbindelse 1 som angitt ifølge hvilke som helst av kravene 1-8 eller en farmasøytisk sammensetning som angitt ifølge krav 9, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en kreft, der fremgangsmåten omfattende administrering til et individ med behov for slik
15 behandling, en terapeutisk effektiv mengde av minst ett av de krystallinske faste saltene ifølge forbindelse 1 eller den farmasøytiske sammensetningen, hvori kreften er valgt fra magekreft, spiserørskarsinom, nyrekreft, leverkreft, blærekreft, ovariekarsinom, livmorhalskarsinom, tykktarmskreft, tynntarmskreft,
15 hjernekreft (inkludert astrocyttisk tumor som inkluderer glioblastom, kjempecellet glioblastom, gliosarkom og glioblastom med oligodendrogiale komponenter), lungekreft (inkludert ikke-småcellet lungekreft), beinkreft, prostatakarsinom, kastrasjonsresistent prostatakreft (CRPC),
20 bukspyttkjertelkreft (inkludert pankreatisk karsinom), hudkreft, beinkreft, lymfom, faste tumorer, Hodgkins sykdom, ikke-Hodgkins lymfom eller skjoldbruskkjertelkreft (inkludert medullær skjoldbruskkjertelkreft),
20 hepatocellulært karsinom (HCC), nyrecellekarsinom, gastrisk eller gastroøsofageal overgangskreft, melanom, småcellet lungekreft (SCLC), eggstokkreft, primært peritoneal- eller eggleder karsinom,
25 østrogenreseptorpositiv brystkreft, østrogenreseptor/progesteronreseptor/HER2-negativ (trippelnegativ) brystkreft, inflammatorisk (uavhengig av reseptorstatus) brystkreft, ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) eller medullær skjoldbruskkjertelkreft.