



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3699181 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

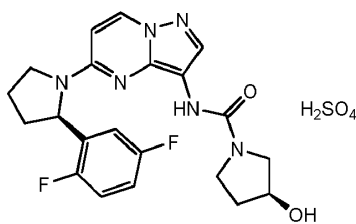
(45)	Translation Published	2023.04.03
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.03.01
(86)	European Application Nr.	20169707.5
(86)	European Filing Date	2015.11.16
(87)	The European Application's Publication Date	2020.08.26
(30)	Priority	2014.11.16, US, 201462080374 P 2015.06.01, US, 201562169545 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:	MA
(73)	Proprietor	Array Biopharma, Inc., 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, USA
(72)	Inventor	ARRIGO, Alisha B., Array Biopharma, Inc 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, USA JUENGST, Derrick, Array Biopharma, Inc. 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, USA SHAH, Khalid, 12 Amberwood Circle, South San Francisco, CA 94080, USA
(74)	Agent or Attorney	Nordic Patent Service A/S, Bredgade 30, 1260 KØBENHAVN K, Danmark

(54)	Title	CRYSTALLINE FORM OF (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-DIFLUOROPHENYL)-PYRROLIDIN-1-YL)-PYRAZOLO[1,5-A]PYRIMIDIN-3-YL)-3-HYDROXYPYRROLIDINE-1-CARBOXAMIDE HYDROGEN SULFATE
(56)	References Cited:	WO-A1-2010/048314 Product Quality Review(s): "APPLICATION NUMBER: 210861Orig1s000 211710Orig1s000", CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH, 15 October 2017 (2017-10-15), XP055703077, Retrieved from the Internet: URL:https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/210861Orig1s000_211710Orig1s000ChemR.pdf [retrieved on 2020-06-09] VIPPAGUNTA S R ET AL: "Crystalline solids", ADVANCED DRUG DELIVERY REVIEWS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 48, no. 1, 16 May 2001 (2001-05-16), pages 3-26, XP008121199, ISSN: 0169-409X, DOI: 10.1016/S0169-409X(01)00097-7 [retrieved on 2001-04-20] HARWOOD L M ET AL: "Experimental organic chemistry - Principles and practice", 1 January 1989 (1989-01-01), EXPERIMENTAL CHEMISTRY - ORGANIC CHEMISTRY AND REACTION,, PAGE(S) 127 - 132, XP003025361, ISBN: 978-0-632-02016-4 * pages 127-130 *

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 (I-HS) som har formelen:

**I-HS**

karakterisert av å ha XRPD-diffraksjonstopper (2 θ -grader) ved 18,4 $\pm$ 0,2, 20,7 $\pm$ 0,2, 23,1 $\pm$ 0,2 og 24,0 $\pm$ 0,2, hvori den krystallinske formen er i det vesentlige fri for andre amorfe, polymorfe eller krystallinske former, noe som betyr at molekylprosent av én eller flere andre amorfe, polymorfe eller krystallinske former av den isolerte basen av krystallinsk form (I-HS) er mindre enn ca. 5 mol-%.

2. Den krystallinske formen ifølge krav 1, **karakterisert av** å ha XRPD-diffraksjonstopper (2 θ -grader) ved 10,7 $\pm$ 0,2, 18,4 $\pm$ 0,2, 20,7 $\pm$ 0,2, 23,1 $\pm$ 0,2 og 24,0 $\pm$ 0,2.

3. Den krystallinske formen ifølge krav 1, **karakterisert av** å ha XRPD-diffraksjonstopper (2 θ -grader) ved 10,7 $\pm$ 0,2, 18,4 $\pm$ 0,2, 19,2 $\pm$ 0,2, 20,2 $\pm$ 0,2, 20,7 $\pm$ 0,2, 21,5 $\pm$ 0,2, 23,1 $\pm$ 0,2 og 24,0 $\pm$ 0,2.

4. Den krystallinske formen ifølge krav 1, **karakterisert av** å ha XRPD-diffraksjonstopper (2 θ -grader) ved 10,7 $\pm$ 0,2, 15,3 $\pm$ 0,2, 16,5 $\pm$ 0,2, 18,4 $\pm$ 0,2, 19,2 $\pm$ 0,2, 19,9 $\pm$ 0,2, 20,2 $\pm$ 0,2, 20,7 $\pm$ 0,2, 21,5 $\pm$ 0,2, 22,1 $\pm$ 0,2, 23,1 $\pm$ 0,2, 24,0 $\pm$ 0,2, 24,4 $\pm$ 0,2, 25,6 $\pm$ 0,2, 26,5 $\pm$ 0,2, 27,6 $\pm$ 0,2, 28,2 $\pm$ 0,2, 28,7 $\pm$ 0,2, 30,8 $\pm$ 0,2 og 38,5 $\pm$ 0,2.

5. Den krystallinske formen ifølge krav 1, hvori den krystallinske formen oppviser en begynnelse til maksimum på ca. 193 til ca. 205° Celsius, som målt ved differensiell skanningskalorimetri.

6. Den krystallinske formen ifølge krav 1, hvori den krystallinske formen oppviser en smeltevarme på ca. 2,415 mW, som målt ved differensiell skanningskalorimetri.

7. Den krystallinske formen ifølge krav 1, hvori den krystallinske formen er ikke-hygroskopisk.

8. Farmasøytisk sammensetning omfattende en farmasøytisk akseptabel bærer og en krystallinsk form ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7.
- 5 9. Prosess for fremstilling av en farmasøytisk sammensetning omfattende blanding av en krystallinsk form ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7 og en farmasøytisk akseptabel bærer.
- 10 10. Krystallinsk form ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7 for anvendelse i behandlingen av en lidelse valgt fra gruppen som består av kreft, smerte, inflammasjon, nevrodegenerativ sykdom eller Trypanosoma cruzi-infeksjon.
11. Krystallinsk form ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7 for anvendelse i behandlingen av en kreft mediert av en Trk-kinase.
- 15 12. Den krystallinske formen for anvendelse ifølge krav 11, hvori kreften er mediert av TrkA.
13. Den krystallinske formen for anvendelse ifølge krav 11, hvori kreften er mediert av TrkB.
- 20 14. Den krystallinske formen for anvendelse ifølge krav 11, hvori kreften er mediert av TrkA og TrkB.
15. Krystallinsk form ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7 for anvendelse ved behandling av en pasient diagnostisert eller identifisert som å ha en Trk-assosiert kreft.
- 25 16. Krystallinsk form ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7 for anvendelse i behandlingen av en kreft assosiert med én eller flere av overekspresjon, aktivering, amplifikasjon og mutasjon av en Trk-kinase, hvori anvendelsen først omfatter å bestemme om kreften er assosiert med én eller flere av overekspresjon, aktivering, amplifikasjon og mutasjon av en Trk-kinase.
- 30 17. Krystallinsk form ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7 for anvendelse i behandlingen av en pasient som har dysregulering av et NTRK-gen, et Trk-protein eller ekspresjon eller nivå av det samme.

18. Den krystallinske formen for anvendelse ifølge krav 15 eller 17, hvori dysreguleringen av et NTRK-gen, et Trk-protein eller ekspresjon eller nivå av det samme er en kromosomtranslasjon som resulterer i translasjonen av et Trk-fusjonsprotein.

5 **19.** Den krystallinske formen for anvendelse ifølge krav 18, hvori Trk-fusjonsproteinet er valgt fra gruppen som består av: TP53-TrkA, LMNA-TrkA, CD74-TrkA, TFG-TrkA, TPM3-TrkA, NFASC-TrkA, BCAN-TrkA, MPRIP-TrkA, TPR-TrkA, RFWD2-TrkA, IRF2BP2-TrkA, SQSTM1-TrkA, SSBP2-TrkA, RABGAP1L-TrkA, C18ORF8-TrkA, RNF213-TrkA, TBC1D22A-TrkA, C20ORF112-TrkA, DNER-TrkA, ARHGEF2-TrkA, CHTOP-TrkA, PPL-
10 TrkA, PLEKHA6-TrkA, PEAR1-TrkA, MRPL24-TrkA, MDM4-TrkA, LRRC71-TrkA, GRIPAP1-TrkA, EPS15-TrkA, DYNC2H1-TrkA, CEL-TrkA, EPHB2-TrkA, TGF-TrkA, NACC2-TrkB, QKI-TrkB, AFAP1-TrkB, PAN3-TrkB, SQSTM1-TrkB, TRIM24-TrkB, VCL-TrkB, AGBL4-TrkB, DAB2IP-TrkB, ETV6-TrkC, BTBD1-TrkC, LYN-TrkC, RBPMS-TrkC, EML4-TrkC, HOMER2-TrkC, TFG-TrkC, FAT1-TrkC og TEL-TrkC.

15

20. Den krystallinske formen for anvendelse ifølge krav 15 eller 18, hvori dysreguleringen av et NTRK-gen, et Trk-protein eller ekspresjon eller aktivitet av det samme er én eller flere punktmutasjoner i genet.

20 **21.** Den krystallinske formen for anvendelse ifølge krav 20, hvori NTRK-genet er et NTRK1-gen, og den ene eller flere punktmutasjonene i NTRK1-genet resulterer i translasjonen av et TrkA-protein som har substitusjoner er én eller flere av de følgende aminosyreposisjonene: 33, 336, 337, 324, 420, 444, 517, 538, 649, 682, 683, 702 og 1879.

25 **22.** Den krystallinske formen for anvendelse ifølge krav 21, hvori den ene eller flere punktmutasjonene i NTRK1-genet resulterer i translasjonen av et TrkA-protein som har én eller flere av de følgende aminosyresubstitusjonene: R33W, A336E, A337T, R324Q, R324W, V420M, R444Q, R444W, G517R, G517V, K538A, R649W, R649L, R682S, V683G, R702C og C1879T.

30