



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 3856341 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

**A61P 17/00 (2006.01)**

**A61K 31/519 (2006.01)**

**A61P 35/00 (2006.01)**

**A61P 35/02 (2006.01)**

**C07D 487/04 (2006.01)**

**Norwegian Industrial Property Office**

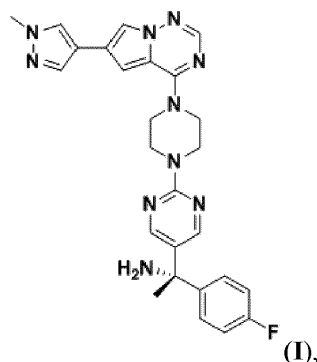
|      |                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (45) | Translation Published                                                      | 2024.01.15                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| (80) | Date of The European<br>Patent Office Publication of<br>the Granted Patent | 2023.09.06                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| (86) | European Application Nr.                                                   | 20722936.0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| (86) | European Filing Date                                                       | 2020.04.10                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| (87) | The European Application's<br>Publication Date                             | 2021.08.04                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| (30) | Priority                                                                   | 2019.04.12, US, 201962833527 P<br>2019.05.07, US, 201962844575 P<br>2020.03.16, US, 202062990269 P                                                                                                                                                                                                                                             |
| (84) | Designated Contracting<br>States:                                          | AL; AT; BE; BG; CH; CY; CZ; DE; DK; EE; ES; FI; FR; GB; GR; HR; HU; IE; IS; IT;<br>LI; LT; LU; LV; MC; MK; MT; NL; NO; PL; PT; RO; RS; SE; SI; SK; SM; TR                                                                                                                                                                                      |
|      | Designated Extension<br>States:                                            | BA; ME                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|      | Designated Validation<br>States:                                           | KH; MA; MD; TN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| (73) | Proprietor                                                                 | Blueprint Medicines Corporation, 45 Sidney Street, Cambridge, MA 02139, USA                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| (72) | Inventor                                                                   | WAETZIG, Joshua, D., 45 Sidney Street, Cambridge, MA 02139, USA<br>MAR, Brenton, 45 Sidney Street, Cambridge, MA 02139, USA<br>HEINRICH, Brian, 45 Sidney Street, Cambridge, MA 02139, USA<br>WILKIE, Gordon, 45 Sidney Street, Cambridge, MA 02139, USA<br>MACEACHERN, Lauren, 39 Oathill Crescent, Dartmouth, Nova Scotia, B2Y4C3,<br>Canada |
| (74) | Agent or Attorney                                                          | ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

|      |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (54) | Title                | <b>CRYSTALLINE FORMS OF (S)-1-(4-FLUOROPHENYL)-1-(2-(4-(6-(1-METHYL-1H-PYRAZOL-4-YL)PYRROLO[2,1-F][1,2,4]TRIAZIN-4-YL)PIPERAZINYL)-PYRIMIDIN-5-YL)ETHAN-1-AMINE AND METHODS OF MAKING</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| (56) | References<br>Cited: | WO-A1-2015/057873<br>Hilfiker R., Blatter F., von Raumer M.: "Relevance of solid-state properties for pharmaceutical products" In: HILFIKER R (EDITOR) ED - HILFIKER R: "Polymorphism in the Pharmaceutical Industry", January 2006 (2006-01), Wiley-VCH, XP002528052, ISBN: 3-527-31146-7 pages 1-19, abstract pages 6-14, paragraphs 1.3., 1.4.<br>MINO R CAIRA ED - MONTCHAMP JEAN-LUC: "Crystalline Polymorphism of Organic Compounds", TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY; [TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY], SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 198, January 1998 (1998-01), pages 163-208, XP008166276, ISSN: 0340-1022, DOI: 10.1007/3-540-69178-2_5 [retrieved on 1999-02-26] |

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/>

EP 3856341

1

**Patentkrav****1. Krystallinsk form A av forbindelse (I):**

- 5 **karakterisert av** et røntgenpulverdiffraktogram som har et signal ved minst tre to theta-verdier valgt fra  $11,5 \pm 0,2$ ,  $15,4 \pm 0,2$ ,  $16,7 \pm 0,2$ ,  $20,0 \pm 0,2$  og  $21,6 \pm 0,2$ ; eller **karakterisert av** et røntgenpulverdiffraktogram som har et signal med minst syv to theta-verdier valgt fra  $11,5 \pm 0,2$ ,  $15,4 \pm 0,2$ ,  $16,7 \pm 0,2$ ,  $18,1 \pm 0,2$ ,  $20,0 \pm 0,2$ ,  $21,6 \pm 0,2$ ,  $23,1 \pm 0,2$ ,  $23,9 \pm 0,2$ ,  $25,9 \pm 0,2$  og  $30,7 \pm 0,2$ .

10

- 2.** Den krystallinske formen A ifølge krav 1, **karakterisert av** et røntgenpulverdiffraktogram som har et signal ved minst åtte to theta-verdier valgt fra  $11,5 \pm 0,2$ ,  $15,4 \pm 0,2$ ,  $16,7 \pm 0,2$ ,  $18,1 \pm 0,2$ ,  $20,0 \pm 0,2$ ,  $21,6 \pm 0,2$ ,  $23,1 \pm 0,2$ ,  $23,9 \pm 0,2$ ,  $25,9 \pm 0,2$  og  $30,7 \pm 0,2$ .

15

- 3.** Den krystallinske formen A ifølge krav 1, **karakterisert av** et røntgenpulverdiffraktogram som har et signal ved to theta-verdier på  $11,5 \pm 0,2$ ,  $15,4 \pm 0,2$ ,  $16,7 \pm 0,2$ ,  $18,1 \pm 0,2$ ,  $20,0 \pm 0,2$ ,  $21,6 \pm 0,2$ ,  $23,1 \pm 0,2$ ,  $23,9 \pm 0,2$ ,  $25,9 \pm 0,2$  og  $30,7 \pm 0,2$ .

20

- 4.** Den krystallinske formen A ifølge krav 1, **karakterisert av** et røntgenpulverdiffraktogram som har et signal ved to theta-verdier på  $11,5 \pm 0,2$ ,  $15,4 \pm 0,2$ ,  $16,7 \pm 0,2$ ,  $20,0 \pm 0,2$ , og  $21,6 \pm 0,2$ .

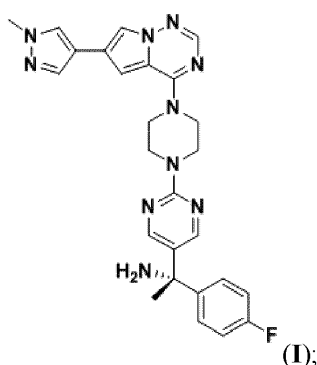
EP 3856341

2

5. Den krystallinske formen A ifølge et hvilket som helst av kravene 1–4, **karakterisert av** et DSC-termogram som har en endoterm hendelse med et signal ved en temperatur i området fra 194 °C til 195 °C eller en begynnelsestemperatur på 193 °C.

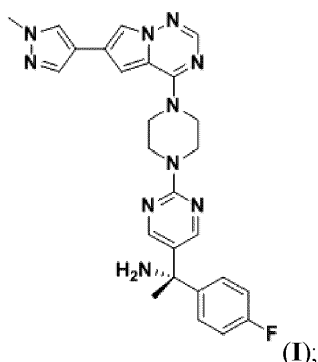
- 5 **6.** Krystallinsk form A av forbindelse (I) ifølge et hvilket som helst av kravene 1–5, fremstilt av en prosess omfattende:

oppløsning av forbindelse (I) i en blanding av aceton og vann for å oppnå en suspensjon;



- 10 oppvarming av suspensjonen til en temperatur i området fra 40 °C til 50 °C for å oppnå en løsning; og  
avkjøling av løsningen.

- 15 **7.** Fremgangsmåte for fremstilling av krystallinsk form A av forbindelse (I), omfattende oppløsning av forbindelse (I) i en blanding av aceton og vann for å oppnå en suspensjon;



oppvarming av suspensjonen til en temperatur i området fra 40 °C til 50 °C for å oppnå en løsning; og

EP 3856341

3

avkjøling av løsningen.

**8. Farmasøytisk sammensetning omfattende:**

minst ett farmasøytisk akseptabelt hjelpestoff; og

5 den krystallinske formen A av forbindelse (I) ifølge et hvilket som helst av kravene 1–6.

10 **9.** Krystallinsk form A av forbindelse (I) ifølge et hvilket som helst av kravene 1—6, eller en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 8, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av mastocytose, fremgangsmåten omfattende administrering til en pasient med behov derav av en terapeutisk effektiv mengde av den krystallinske formen A eller den farmasøytiske sammensetningen.

15 **10.** Den krystallinske formen A eller den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 9, hvori mastocytosen velges fra kutan mastocytose (CM) og systemisk mastocytose (SM).

20 **11.** Den krystallinske formen A eller den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 10, hvori den systemiske mastocytosen velges fra indolent systemisk mastocytose (ISM), ulmende systemisk mastocytose (SSM) og avansert systemisk mastocytose (AdvSM).

25 **12.** Den krystallinske formen A eller den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 11, hvori den systemiske mastocytosen er avansert systemisk mastocytose (AdvSM), eventuelt hvori den krystallinske formen A av forbindelse (I) administreres en gang daglig i en terapeutisk effektiv mengde på 200 mg.

30 **13.** Den krystallinske formen A eller den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 11, hvori den systemiske mastocytosen er indolent systemisk mastocytose (ISM), eventuelt hvori den krystallinske formen A av forbindelse (I) administreres en gang daglig i en terapeutisk effektiv mengde på 25 mg.

EP 3856341

4

14. Krystallinsk form A av forbindelse (I) ifølge et hvilket som helst av kravene 1–6, eller en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 8, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av gastrointestinal stromal tumor, fremgangsmåten omfattende administrering til en pasient med behov derav av en terapeutisk effektiv mengde av den krystallinske formen A eller den farmasøytiske sammensetningen, eventuelt hvori den krystallinske formen A av forbindelse (I) administreres en gang daglig i en terapeutisk effektiv mengde på 300 mg.
15. Den krystallinske formen A eller den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 14, hvori den gastrointestinale stromale tumoren er **karakterisert av** en ekson 18-mutasjon i PDGFR $\alpha$ .
16. Krystallinsk form A av forbindelse (I) ifølge et hvilket som helst av kravene 1–6, eller en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 8, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av akutt myelogen leukemi, fremgangsmåten omfattende administrering til en pasient med behov derav av en terapeutisk effektiv mengde av den krystallinske formen A eller den farmasøytiske sammensetningen.