



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 2858985 B1

NORWAY

(19) NO  
(51) Int Cl.  
*C07D 401/04 (2006.01)*  
*A61K 31/4184 (2006.01)*  
*A61K 31/4439 (2006.01)*  
*A61P 35/00 (2006.01)*

Norwegian Industrial Property Office

---

|      |                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (21) | Translation Published                                                      | 2018.09.03                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| (80) | Date of The European<br>Patent Office Publication of<br>the Granted Patent | 2018.04.18                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| (86) | European Application Nr.                                                   | 13800681.2                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| (86) | European Filing Date                                                       | 2013.06.04                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| (87) | The European Application's<br>Publication Date                             | 2015.04.15                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| (30) | Priority                                                                   | 2012.06.07, US, 201261656888 P                                                                                                                                                                                                                                                   |
| (84) | Designated Contracting<br>States:                                          | AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ;<br>IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ;<br>SK ; SM ; TR                                                                                |
| (73) | Proprietor                                                                 | Aragon Pharmaceuticals, Inc., 12780 El Camino Real, Suite 301, San Diego, CA<br>92130, US-USA<br>Sloan-Kettering Institute for Cancer Research, 1275 York Avenue, New York, NY<br>10065, US-USA                                                                                  |
| (72) | Inventor                                                                   | SMITH, Nicholas, D., 1204 Beryl Street, San Diego, CA 92109, US-USA<br>HERBERT, Mark, R., 4180 Amoroso St., San Diego, CA 92111, US-USA<br>OUERFELLI, Ouathék, 2077 Center Avenue Apt. 3J, Fort Lee, NJ 07024, US-USA<br>DILHAS, Anna, Häsingerstrasse 32, 4055 Basel, CH-Sveits |
| (74) | Agent or Attorney                                                          | OSLO PATENTKONTOR AS, Postboks 7007 M, 0306 OSLO, Norge                                                                                                                                                                                                                          |

---

|      |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (54) | Title                | <b>CRYSTALLINE FORMS OF AN ANDROGEN RECEPTOR MODULATOR</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| (56) | References<br>Cited: | WO-A2-2008/119015, WO-A2-2011/103202, MICHAEL E. JUNG ET AL.: 'Structure-Activity<br>Relationship for Thiohydantoin Androgen Receptor Antagonists for Castration-Resistant Prostate<br>Cancer (CRPC)' JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY vol. 53, no. 7, 2010, pages 2779 -<br>2796, XP055122595, NICOLA J. GREGG, JOHN WONGVIPAT, JAMES D. JOSEPH, CHRIS<br>TRAN, SAMEDY OUK ET AL: "ARN-509: A novel antiandrogen for prostate cancer treatment",<br>CANCER RESEARCH, vol. 72, no. 6, 20 January 2012 (2012-01-20), pages 1494-1503,<br>XP002756285, DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3948, HITOSHI YOSHINO ET AL.: 'Design<br>and synthesis of an androgen receptor pure antagonist (CH5137291) for the treatment of<br>castration-resistant prostate cancer' BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY vol. 18, no. 23,<br>2010, pages 8150 - 8157, XP027546670, US-A1- 2007 004 753, WO-A2-2007/127010, WO-A2- |



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 B av 4-[7-(6-cyano-5-trifluormetylpyridin-3-yl)-8-okso-6-tiokso-5,7-diazaspiro[3,4]okt-5-yl]-2-fluor-N-metylbenzamid som er **karakterisert ved** at minst én av:

- 5 (a) et røntgenstråle-pulverdiffraksjonsmønster (XRPD) som er det samme som vist i Figur 2;
- (b) et røntgenstråle-pulverdiffraksjonsmønster (XRPD) med karakteristiske topper ved  $12,1 \pm 0,1^\circ$  2-teta,  $16,0 \pm 0,1^\circ$  2-teta,  $16,7 \pm 0,1^\circ$  2-teta,  $20,1 \pm 0,1^\circ$  2-teta,  $20,3 \pm 0,1^\circ$  2-teta;
- 10 (c) enhetscelleparametere lik de følgende ved  $-173^\circ\text{C}$ :

|                      |                                     |          |                        |          |                    |
|----------------------|-------------------------------------|----------|------------------------|----------|--------------------|
| Krystallsystem       | Monoklinisk                         |          |                        |          |                    |
| Avstandsgruppe       | $P2_1/c$                            | <i>a</i> | $17,7796(4)\text{\AA}$ | $\alpha$ | $90^\circ$         |
|                      |                                     | <i>b</i> | $12,9832(3)\text{\AA}$ | $\beta$  | $100,897(2)^\circ$ |
|                      |                                     | <i>c</i> | $18,4740(4)\text{\AA}$ | $\gamma$ | $90^\circ$         |
| V                    | $4187,57(16)\text{\AA}^3$           |          |                        |          |                    |
| Z                    | 8                                   |          |                        |          |                    |
| <i>D<sub>c</sub></i> | $1,515\text{ g}\cdot\text{cm}^{-1}$ |          |                        |          |                    |

- (d) det samme røntgenstråle-pulverdiffraksjonsmønster (XRPD) som (a) eller (b) etter lagring ved  $40^\circ\text{C}$  og 75% RH i minst en uke eller
- (e) det samme røntgenstråle-pulverdiffraksjonsmønster (XRPD) som (a) eller (b) etter lagring ved  $25^\circ\text{C}$  og 92% RH i 12 dager.
- 15

**2.** Krystallinsk form ifølge krav 1, **karakterisert ved** at den har minst én av:

- (f) et DSC-termogram likt det som er vist i Figur 11;
- (g) et termografisk analyse (TGA)-diagram likt det som er vist i Figur 11;
- eller
- 20 (h) et DSC-termogram som har en igangsettingstemperatur ved  $194^\circ\text{C}$ .

**3.** Krystallinsk form ifølge krav 1 eller krav 2, hvor den krystallinske formen har et røntgenstråle-pulverdiffraksjonsmønster (XRPD) med karakteristiske topper ved  $12,1 \pm 0,1^\circ$  2-teta,  $16,0 \pm 0,1^\circ$  2-teta,  $16,7 \pm 0,1^\circ$  2-teta,  $20,1 \pm 0,1^\circ$  2-teta,  $20,3 \pm 0,1^\circ$  2-teta.

**4.** Krystallinsk form ifølge et hvilket som helst av kravene 1 -3, hvor den krystallinske formen har et røntgenstråle-pulverdiffraksjonsmønster (XRPD) som er det samme som vist i Figur 2.

**5.** Krystallinsk form ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 4, hvor den krystallinske formen har enhetscelleparametere lik de følgende ved -173 °C:

| Krystallsystem | Monoklinisk               |     |             |          |             |
|----------------|---------------------------|-----|-------------|----------|-------------|
| Avstandsgruppe | $P2_1/c$                  | $a$ | 17,7796(4)Å | $\alpha$ | 90°         |
|                |                           | $b$ | 12,9832(3)Å | $\beta$  | 100,897(2)° |
|                |                           | $c$ | 18,4740(4)Å | $\gamma$ | 90°         |
| $V$            | 4187,57(16)Å <sup>3</sup> |     |             |          |             |
| $Z$            | 8                         |     |             |          |             |
| $D_c$          | 1,515 g·cm <sup>-1</sup>  |     |             |          |             |

**6.** Krystallinsk form ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 5, hvor den krystallinske formen er usolvatert.

**7.** Farmasøytisk sammensetning omfattende 4-[7-(6-cyano-5-trifluormetylpyridin-3-yl)-8-okso-6-tiokso-5,7-diazaspiro[3,4]okt-5-yl]-2-fluor-N-metylbenzamid og minst én ytterligere ingrediens valgt fra farmasøytisk akseptable bæreremidler, fortynningsmidler og eksipienter, hvor av 4-[7-(6-cyano-5-trifluormetylpyridin-3-yl)-8-okso-6-tiokso-5,7-diazaspiro[3,4]okt-5-yl]-2-fluor-N-metylbenzamid i den farmasøytiske sammensetningen omfatter krystallinsk form B ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 6.

**8.** Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 7, hvor den farmasøytiske sammensetningen er i en form som er egnet for oral administrasjon til et pattedyr.

**9.** Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 8, hvor den farmasøytiske sammensetningen er en oral fast doseringsform.

**10.** Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 7 – 9, hvor den farmasøytiske sammensetningen omfatter 0,5 mg til 1000 mg av krystallinsk 4-[7-(6-cyano-5-trifluormetylpyridin-3-yl)-8-okso-6-tiokso-5,7-diazaspiro[3,4]okt-5-yl]-2-fluor-N-metylbenzamid.

- 11.** Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 7 – 10 for anvendelse innen behandling av prostatakraft hos et pattedyr.
- 12.** Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 11, hvor prostatakraften er en hormonsensitiv prostatakraft eller hormonrefraktorisk  
5 prostatakraft.
- 13.** Krystallinsk form av 4-[7-(6-cyano-5-trifluormetylpyridin-3-yl)-8-okso-6-tiokso-5,7-diazaspiro[3,4]okt-5-yl]-2-fluor-N-metylbenzamid ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 6 for anvendelse ved behandling av prostatakraft hos et menneske.
- 10 **14.** Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 8, hvor pattedyret er et menneske.