



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3077389 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 403/14 (2006.01)
A61K 31/4192 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.02.05
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.09.13
(86)	European Application Nr.	14824107.8
(86)	European Filing Date	2014.12.02
(87)	The European Application's Publication Date	2016.10.12
(30)	Priority	2013.12.03, WO, PCT/IB13/060596
(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
(73)	Proprietor	Idorsia Pharmaceuticals Ltd, Hegenheimermattweg 91, 4123 Allschwil, CH-Sveits
(72)	Inventor	BOSS, Christoph, c/o Actelion Pharmaceuticals LtdGewerbstrasse 16, CH-4123 Allschwil, CH-Sveits BROTSCHI, Christine, c/o Actelion Pharmaceuticals LtdGewerbstrasse 16, CH-4123 Allschwil, CH-Sveits GUDE, Markus, Grabenring 9, CH-4123 Allschwil, CH-Sveits HEIDMANN, Bibia, c/o Actelion Pharmaceuticals LtdGewerbstrasse 16, CH-4123 Allschwil, CH-Sveits SIFFERLEN, Thierry, c/o Actelion Pharmaceuticals LtdGewerbstrasse 16, CH-4123 Allschwil, CH-Sveits VON RAUMER, Markus, c/o Actelion Pharmaceuticals LtdGewerbstrasse 16, CH-4123 Allschwil, CH-Sveits WILLIAMS, Jodi, T., c/o Actelion Pharmaceuticals LtdGewerbstrasse 16, CH-4123 Allschwil, CH-Sveits
(74)	Agent or Attorney	Plougmann Vingtoft, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Title	CRYSTALLINE FORM OF (S)-(2-(6-CHLORO-7-METHYL-1H-BENZO[D]IMIDAZOL-2-YL)-2-METHYLPYRROLIDIN-1-YL)(5-METHOXY-2-(2H-1,2,3-TRIAZOL-2-YL)PHENYL)METHANONE AND ITS USE AS OREXIN RECEPTOR ANTAGONISTS
(56)	References Cited:	WO-A1-03/002561, WO-A1-2013/182972, WO-A1-2010/072722

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 av forbindelsen (S)-(2-(6-klor-7-metyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-metylpyrrolidin-1-yl)(5-metoksy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)fenyl)metanon; **karakterisert ved:**

- 5 • tilstedeværelsen av topper i røntgenpulverdiffraksjonsdiagrammet ved de følgende refraksjonsvinklene 2θ : $8,6^\circ$, $15,2^\circ$, og $21,3^\circ$; eller
- tilstedeværelsen av topper i røntgenpulverdiffraksjonsdiagrammet ved de følgende refraksjonsvinklene 2θ : $13,4^\circ$, $18,3^\circ$, og $24,0^\circ$.

- 10 **2.** Krystallinsk form av forbindelsen (S)-(2-(6-klor-7-metyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-metylpyrrolidin-1-yl)(5-metoksy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)fenyl)metanon ifølge krav 1, **karakterisert ved** tilstedeværelsen av topper i røntgenpulverdiffraksjonsdiagrammet ved de følgende refraksjonsvinklene 2θ : $8,6^\circ$, $15,2^\circ$, og $21,3^\circ$; hvori nevnte røntgenpulverdiffraksjonsdiagram oppnås ved
- 15 anvendelse av kombinert Cu K α 1- og K α 2-stråling, uten K α 2-stripping; og nøyaktigheten av 2θ -verdiene er i området $2\theta \pm 0,2^\circ$.

- 3.** Krystallinsk form av forbindelsen (S)-(2-(6-klor-7-metyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-metylpyrrolidin-1-yl)(5-metoksy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)fenyl)metanon
- 20 ifølge krav 1, **karakterisert ved** tilstedeværelsen av topper i røntgenpulverdiffraksjonsdiagrammet ved de følgende refraksjonsvinklene 2θ : $8,6^\circ$, $11,5^\circ$, $13,4^\circ$, $14,6^\circ$, $15,2^\circ$, $15,5^\circ$, $19,3^\circ$, $21,3^\circ$, $22,4^\circ$, og $26,4^\circ$; hvori nevnte røntgenpulverdiffraksjonsdiagram oppnås ved anvendelse av kombinert Cu K α 1- og K α 2-stråling, uten K α 2-stripping; og nøyaktigheten av 2θ -verdiene er i
- 25 området $2\theta \pm 0,2^\circ$.

- 4.** Krystallinsk form av forbindelsen (S)-(2-(6-klor-7-metyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-metylpyrrolidin-1-yl)(5-metoksy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)fenyl)metanon ifølge krav 2 eller 3, hvilken i hovedsak viser røntgenpulverdiffraksjonsmønsteret
- 30 som angitt i figur 2.

5. Krystallinsk form av forbindelsen (S)-(2-(6-klor-7-metyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-metylpyrrolidin-1-yl)(5-metoksy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)fenyl)metanon ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 4, hvori nevnte krystallinske form er et hemi-hydrat.

5

6. Krystallinsk form av forbindelsen (S)-(2-(6-klor-7-metyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-metylpyrrolidin-1-yl)(5-metoksy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)fenyl)metanon ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 5, som oppnås ved:

- 10 a) blanding av 2 g av FORBINDELSEN som amorft materiale med 8 ml av en etanol-/vannblanding med volum/volumforhold på 1/4;
- b) tilsetning av ca. 0,05 g kimkrystaller av FORBINDELSEN i krystallinsk form 1;
- c) risting ved 300 o/min i ca. 16 timer ved romtemperatur;
- 15 d) filtrering og vasking av kaken med 2 ml etanol/vann 1/4 (v/v) og tørking av produktet ved romtemperatur og redusert trykk på ca. 10 mbar i 4 timer; og
- e) åpen ekvibrering ved romtemperatur og ca. 60 % relativ fuktighet i 2 timer.

20 **7.** Krystallinsk form av forbindelsen (S)-(2-(6-klor-7-metyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-metylpyrrolidin-1-yl)(5-metoksy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)fenyl)metanon ifølge krav 1, **karakterisert ved** tilstedeværelsen av topper i røntgenpulverdiffraksjonsdiagrammet ved de følgende refraksjonsvinklene 2θ : $13,4^\circ$, $18,3^\circ$, og $24,0^\circ$; hvori nevnte røntgenpulverdiffraksjonsdiagram oppnås ved anvendelse av kombinert Cu K α 1- og K α 2-stråling, uten K α 2-stripping; og

25 nøyaktigheten av 2θ -verdiene er i området $2\theta \pm 0,2^\circ$.

8. Krystallinsk form av forbindelsen (S)-(2-(6-klor-7-metyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-metylpyrrolidin-1-yl)(5-metoksy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)fenyl)metanon

30 ifølge krav 1, **karakterisert ved** tilstedeværelsen av topper i røntgenpulverdiffraksjonsdiagrammet ved de følgende refraksjonsvinklene 2θ :

10,9°, 13,4°, 14,3°, 14,9°, 18,3°, 20,9°, 21,1°, 21,8°, 24,0°, og 30,1°; hvori nevnte røntgenpulverdiffraksjonsdiagram oppnås ved anvendelse av kombinert Cu Ka1- og Ka2-stråling, uten Ka2-stripping; og nøyaktigheten av 2θ-verdiene er i området 2θ +/- 0,2°.

5

9. Krystallinsk form av forbindelsen (S)-(2-(6-klor-7-metyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-metylpyrrolidin-1-yl)(5-metoksy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)fenyl)metanon ifølge krav 7 eller 8, hvilken i hovedsak viser røntgenpulverdiffraksjonsmønsteret som angitt i figur 3.

10

10. Krystallinsk form av forbindelsen (S)-(2-(6-klor-7-metyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-metylpyrrolidin-1-yl)(5-metoksy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)fenyl)metanon ifølge et hvilket som helst av kravene 7 til 9, hvori nevnte krystallinsk form er et anhydrat.

15

11. Krystallinsk form av forbindelsen (S)-(2-(6-klor-7-metyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-metylpyrrolidin-1-yl)(5-metoksy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)fenyl)metanon ifølge et hvilket som helst av kravene 7 til 10, som oppnås ved:

20 a) blanding av 10 mg av FORBINDELSEN i krystallinsk form 1 i 0,05 ml acetonitril;

b) omrøring i et lukket 4 ml hetteglass i opptil tre dager;

c) isolering; og tørking ved redusert trykk og romtemperatur i 2 timer.

25 **12.** Krystallinsk form av forbindelsen (S)-(2-(6-klor-7-metyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-metylpyrrolidin-1-yl)(5-metoksy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)fenyl)metanon ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, for anvendelse som et legemiddel.

30 **13.** Farmasøytisk sammensetning omfattende som aktiv ingrediens en krystallinsk form av forbindelsen (S)-(2-(6-klor-7-metyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-metylpyrrolidin-1-yl)(5-metoksy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)fenyl)metanon ifølge et

hvilket som helst av kravene 1 til 11, og minst én farmasøytisk akseptabel bærer.

- 14.** Krystallinsk form av forbindelsen (S)-(2-(6-klor-7-metyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-metylpyrrolidin-1-yl)(5-metoksy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)fenyl)metanon ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, til anvendelse i fremstillingen av en farmasøytisk sammensetning, hvori nevnte farmasøytiske sammensetning omfatter som aktiv ingrediens forbindelsen (S)-(2-(6-klor-7-metyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-metylpyrrolidin-1-yl)(5-metoksy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)fenyl)metanon, og minst ett farmasøytisk akseptabelt bærermateriale.
- 15.** Krystallinsk form av forbindelsen (S)-(2-(6-klor-7-metyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-metylpyrrolidin-1-yl)(5-metoksy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)fenyl)metanon ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, eller en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 13 til anvendelse i behandlingen eller forebyggingen av en sykdom eller lidelse valgt fra gruppen bestående av søvnforstyrrelser valgt fra gruppen bestående av dyssomnia, parasomnia, søvnforstyrrelser assosiert med en generell medisinsk tilstand og substansinduserte søvnforstyrrelser; angstlidelser og avhengighetsforstyrrelser.
- 16.** Anvendelse av krystallinsk form av forbindelsen (S)-(2-(6-klor-7-metyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-metylpyrrolidin-1-yl)(5-metoksy-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)fenyl)metanon ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11 for fremstillingen av et medikament for behandlingen eller forebyggingen av en sykdom eller lidelse valgt fra gruppen bestående av søvnforstyrrelser, angstlidelser, avhengighetsforstyrrelser, kognitive dysfunksjoner, stemningslidelser og appetittlidelser.