



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3368534 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.06.28
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.01.27
(86)	European Application Nr.	16794479.2
(86)	European Filing Date	2016.10.28
(87)	The European Application's Publication Date	2018.09.05
(30)	Priority	2015.10.30, US, 201562249074 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 ; MD
(73)	Proprietor	NEUROCRINE BIOSCIENCES, INC., 12780 El Camino Real, San Diego, CA 92130, USA
(72)	Inventor	MCGEE, Kevin, 82663 Marlow Road, Eugene, OR 97405, USA ZOOK, Scott, 3716 Arizona Street, San Diego, CA 92104, USA CARR, Andrew, 91 Lancaster Gate, Upper Cambourne Cambridge CB23 6AU, Storbritannia BONNAUD, Thierry, 17 Sunmead Walk, Cambridge CB19YB, Storbritannia
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54) Title **VALBENAZINE DITOSYLATE AND POLYMORPHS THEREOF**

(56) References
Cited:

WO-A1-2015/171802, US-A1- 2008 167 337
CAIRA: "Crystalline Polymorphism of Organic Compounds", TOPICS IN CURRENT
CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 198, 1998, pages 163-208, XP008166276, ISSN:
0340-1022
JOHN F BAUER: "Pharmaceutical Solids- The Amorphous Phase", JOURNAL OF VALIDATION
TECHNOLOGY, vol. 15, no. 3, 2009, pages 63-68, XP055280414, Netherlands
RICHARD J BASTIN ET AL: "Salt Selection and Optimisation Procedures for Pharmaceutical
New Chemical Entities", ORGANIC PROCESS RESEARCH AND DEVELOPMENT, AMERICAN

CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 4, no. 5, 19 July 2000 (2000-07-19), pages 427-435,
XP008154792, ISSN: 1083-6160, DOI: 10.1021/OP000018U [retrieved on 2000-07-19]

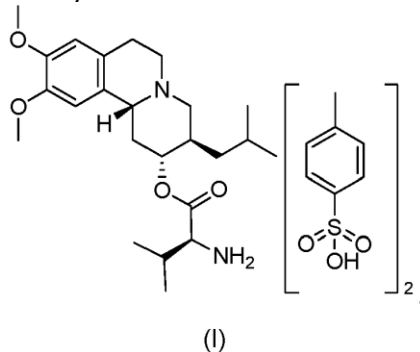
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters 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/>

[EP3368534]

1

Patentkrav

1. Krystallinsk form av en forbindelse med formel I:



5

2. Krystallinsk form ifølge krav 1, som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster omfattende topper ved 6,3, 17,9 og 19,7 grader to-theta $\pm$ 0,2 theta.

10

3. Krystallinsk form ifølge krav 2, som har et differensialskanningskalorimetritermogram omfattende en endoterm hendelse med en starttemperatur på 240 °C og en topp ved 243 °C.

15

4. Krystallinsk form ifølge krav 2 eller 3, som har et termisk gravimetrisk analyseplott omfattende et massetap på mindre enn 0,4 % når den varmes fra 25 °C til 140 °C.

5. Krystallinsk form ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 4, som er stabil ved eksponering for 25 °C og 60 % relativ fuktighet i 3 måneder.

20

6. Krystallinsk form ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 5, som viser en masseøkning på 1 % når den utsettes for en økning i relativ fuktighet fra 0 % til 95 % relativ fuktighet.

25

7. Krystallinsk form ifølge krav 1, som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster omfattende topper ved 5,7, 15,3 og 22,5 grader to-theta $\pm$ 0,2 theta.

[EP3368534]

2

8. Krystallinsk form ifølge krav 7, som har et differensialskanningskalorimetritermogram omfattende en endoterm hendelse med en starttemperatur på 143 °C og en topp ved 155 °C; og en annen endoterm hendelse med en starttemperatur på 232 °C og en topp ved 235 °C.

5

9. Krystallinsk form ifølge krav 7 eller 8, som har et termisk gravimetrisk analyseplott omfattende et massetap på 2,2 % når den varmes fra 25 °C til 140 °C.

10

10. Krystallinsk form ifølge et hvilket som helst av kravene 7 til 9, som viser en masseøkning på 0,5 % når den utsettes for en økning i relativ fuktighet fra 0 % til 95 % relativ fuktighet.

15

11. Krystallinsk form ifølge krav 1, som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster omfattende topper ved 6,3, 18,3, 18,9, 19,8 og 20,4 grader to-theta $\pm$ 0,2 theta.

12. Krystallinsk form ifølge krav 11, som har et differensialskanningskalorimetritermogram omfattende endoterme hendelser med temperaturer på 93 °C, 158 °C og 230 °C.

20

13. Krystallinsk form ifølge krav 11 eller 12, som har et termisk gravimetrisk analyseplott omfattende to massetap på 2,7 % og 8,86 % når den varmes fra 25 °C til 140 °C.

25

14. Krystallinsk form ifølge krav 1, som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster omfattende topper ved 6,2, 10,4, 17,9, 19,2, 19,9 og 20,2 grader to-theta $\pm$ 0,2 theta.

30

15. Krystallinsk form ifølge krav 14, som har et differensialskanningskalorimetritermogram omfattende endoterme hendelser med temperaturer på 128 °C, 159 °C og 237 °C.

[EP3368534]

3

16. Krystallinsk form ifølge krav 14 eller 15, som har et termisk gravimetrisk analyseplott omfattende et massetap på 3,3 % når den varmes fra 25 °C til 140 °C.

5 **17.** Krystallinsk form ifølge et hvilket som helst av kravene 14 til 16, som viser en masseøkning på 3,4 % når den utsettes for en økning i relativ fuktighet fra 0 % til 95 % relativ fuktighet.

10 **18.** Krystallinsk form ifølge krav 1, som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster omfattende topper ved 6,7, 7,9, 10,7, 12,8, 17,1 og 23,7 grader to-theta $\pm$ 0,2 theta.

15 **19.** Krystallinsk form ifølge krav 18, som har et differensialskanningskalorimetriermogram omfattende endoterme hendelser med temperaturer på 113 °C og 181 °C.

20 **20.** Krystallinsk form ifølge krav 18 eller 19, som har et termisk gravimetrisk analyseplott omfattende et massetap på 4,1 % når den varmes fra 25 °C til 140 °C.

21. Krystallinsk form ifølge et hvilket som helst av kravene 18 til 20, som viser en masseøkning på 1 % når den utsettes for en økning i relativ fuktighet fra 0 % til 95 % relativ fuktighet.

25 **22.** Krystallinsk form ifølge krav 1, som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster omfattende topper ved 6,8, 8,0, 16,3, og 17,5 grader to-theta $\pm$ 0,2 theta.

30 **23.** Krystallinsk form ifølge krav 22, som har et differensialskanningskalorimetriermogram omfattende endoterme hendelser med temperaturer på 175 °C og 238 °C.

24. Krystallinsk form ifølge krav 22 eller 23, som har et termisk gravimetrisk analyseplott omfattende et massetap på 1 % når den varmes fra 25 °C til 140 °C.

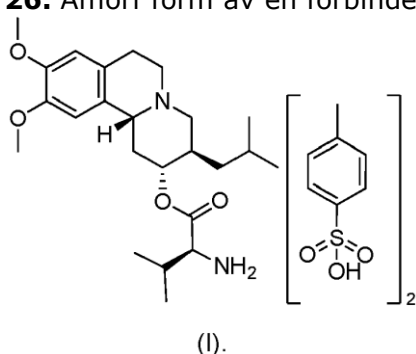
[EP3368534]

4

25. Krystallinsk form ifølge et hvilket som helst av kravene 22 til 24, som viser en masseøkning på 0,5 % når den utsettes for en økning i relativ fuktighet fra 40 % til 80 % relativ fuktighet.

5

26. Amorf form av en forbindelse med formel I:



10

27. Farmasøytisk sammensetning omfattende en krystallinsk form ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 25 eller en amorf form ifølge krav 26, og en farmasøytisk akseptabel bærer.

15

28. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 27, hvori sammensetningen er formulert for oral administrering.

29. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 27 eller 28, hvori sammensetningen er formulert som en enkeltdoseform.

20

30. Krystallinsk form ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 25 eller en amorf form ifølge krav 26, for anvendelse i en fremgangsmåte for å inhibere isoform 2 av vesikulære monoamittransportører hos et individ.

25

31. Krystallinsk form ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 25 eller en amorf form ifølge krav 26, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling, forebygging eller bedring av ett eller flere symptomer ved hyperkinetisk forstyrrelse.

[EP3368534]

5

32. Krystallinsk eller amorf form for anvendelse ifølge krav 31, hvori den hyperkinetiske forstyrrelsen er Huntingtons sykdom, tardiv dyskinesi, Tourette syndrom, dystoni, hemiballismus, chorea, senil chorea, eller tics.

5 **33.** Krystallinsk eller amorf form for anvendelse ifølge krav 31, hvori den hyperkinetiske forstyrrelsen er Huntingtons sykdom.

34. Krystallinsk eller amorf form for anvendelse ifølge krav 31, hvori den hyperkinetiske forstyrrelsen er tardiv dyskinesi.

10

35. Krystallinsk eller amorf form for anvendelse ifølge krav 31, hvori den hyperkinetiske forstyrrelsen er Tourettes syndrom.

15

36. Krystallinsk eller amorf form for anvendelse ifølge krav 31, hvori den hyperkinetiske forstyrrelsen er tics.

20

37. Fremgangsmåte for fremstilling av en krystallinsk form ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 25 eller en amorf form ifølge krav 26, omfattende trinnene: (a) å fremstille en slurry av en formulering med formel I i et løsemiddel ved en første temperatur; og (b) å generere den krystallinske formen eller den amorfe formen ved å avkjøle oppløsningen til den andre temperaturen.

25

38. Fremgangsmåte for fremstilling av en krystallinsk form ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 25 eller en amorf form ifølge krav 26, omfattende trinnene: (a) å fremstille en oppløsning av en formulering med formel I i et løsemiddel ved en første temperatur; (b) å danne en slurry ved å avkjøle oppløsningen til en andre temperatur; og (c) å generere den krystallinske formen eller den amorfe formen ved å behandle slurryen med én eller flere varme- og kjølesykluser.

30

39. Fremgangsmåte ifølge krav 38, hvori varme- og kjølesyklusen utføres i et temperaturområde fra -50 til 120 °C.

[EP3368534]

40. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 37 til 39, hvori den første temperaturen er fra 20 til 200 °C.

5 **41.** Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 37 til 40, hvori den andre temperaturen er fra -100 til 100 °C.

10 **42.** Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 37 til 41, ytterligere omfattende et trinn med å isolere den krystallinske formen eller den amorfe formen.

15 **43.** Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 37 til 42, hvori løsemiddelet er valgt fra: et hydrokarbon, et klorerinert hydrokarbon, en alkohol, en eter, et keton, en ester, et karbonat, et amid, en nitril, en nitroforbindelse, en heterosyklus, vann og blandinger derav.

20 **44.** Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 37 til 42, hvori løsemiddelet er valgt fra: en acetonitril, 1,2-dikloretan, DMF, 1,4-dioksan, metanol, 2-metoksyetanol, MIBK, toluen, heptan, kumen, aceton, 1-butanol, MTBE, etanol, etylacetat, etylformiat, isobutylacetat, isopropylacetat, metylacetat, nitrometan, 1-propanol, IPA, MEK, THF, vann og blandinger derav.