



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3436463 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 495/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45) Translation Published 2021.09.20

(80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2021.06.23

(86) European Application Nr. 17719053.5

(86) European Filing Date 2017.03.27

(87) The European Application's Publication Date 2019.02.06

(30) Priority 2016.03.28, US, 201662314080 P
2016.07.28, US, 201662367842 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

(73) Proprietor Takeda Pharmaceutical Company Limited, 1-1 Doshomachi 4-chome Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045, Japan

(72) Inventor IWATA, Kentaro, c/o Tateda Pharmaceutical Company Limited 26-1 Muraoka-higashi 2-chome, Fujisawa Kanagawa 251-0012, Japan
MIZUNO, Masahiro, c/o Tateda Pharmaceutical Company Limited 17-85 Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku Osaka-shi 532-0024, Japan
MAEDA, Kazuhiro, c/o Tateda Pharmaceutical Company Limited 17-85 Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku Osaka-shi 532-0024, Japan
YASUMA, Tsuneo, c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited 17-85 Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku Osaka-shi 532-0024, Japan
HOMMA, Misaki, c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited 26-1 Muraoka-higashi 2-chome, Fujisawa 251-0012, Japan
OGURO, Yuya, c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited 26-1 Muraoka-higashi 2-chome, Fujisawa 251-0012, Japan
TAYA, Naohiro, c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited 26-1 Muraoka-higashi 2-chome, Fujisawa 251-0012, Japan
ZHU, Lei, 22 Liberty Road, Bedford, MA 01730, USA
BAILEY, John, Daniel, 177 Webster Street Apt. 2, Boston, MA 02128, USA
LANGSTON, Marianne, c/o Millennium Pharmaceuticals, Inc. 40 Landsdowne Street, Cambridge, MA 02139, USA
PATIL, Siddhesh, Dinanath, 10 Wendell Street Apt. 10, Cambridge, MA 02138, USA
GOUR, Shruti, 16 Whites Avenue Apt. 52, Watertown, MA 02472, USA
ROY, Lilly, 21 Beacon Street Unit 4C, Boston, MA 02108, USA

(74) Agent or Attorney PLOUGMANN VINGTOFT, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

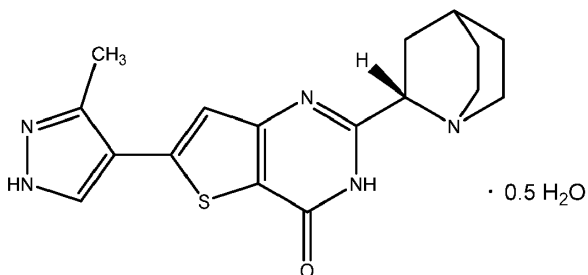
(54) Title **CRYSTALLINE FORMS OF 2-[(2S)-1-AZABICYCLO[2.2.2]OCT-2-YL]-6-(3-METHYL-1H-PYRAZOL-4-YL)THIENO[3,2-D]PYRIMIDIN-4(3H)-ONE HEMIHYDRATE**

(56) References
Cited: EP-A1- 2 540 728
CAIRA: "Crystalline Polymorphism of Organic Compounds", TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 198, January 1998 (1998-01), pages 163-208, XP008166276, ISSN: 0340-1022

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 en forbindelse 2-[(2S)-1-azabicyklo[2.2.2]okt-2-yl]-6-(3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)tieno[3,2-d]pyrimidin-4(3H)-on-hemihydrat (Forbindelse 1) og/eller tautomerer derav, hvor Forbindelse 1 har strukturen



hvor den krystallinske form er Form I, karakterisert ved:

(i) et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som har karakteristiske toppunkter uttrykt i grader 2θ på $15,2 \pm 0,2$, $17,8 \pm 0,2$ og $27,6 \pm 0,2$, hvor røntgenpulverdiffraksjonsmønsteret ble innsamlet under anvendelse av Cu K α -stråling, og/eller

(ii) et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som har karakteristiske toppunkter uttrykt i Ångström ved interplanare avstander (d) på $21,6 \pm 0,2$, $10,9 \pm 0,2$, $7,3 \pm 0,2$, $5,8 \pm 0,2$, $5,4 \pm 0,2$, $5,0 \pm 0,2$ og $3,2 \pm 0,2$, hvor røntgenpulverdiffraksjonsmønsteret ble innsamlet under anvendelse av Cu K α -stråling, og/eller

(iii) et faststoff- ^{13}C -NMR-mønster som innbefatter karakteristiske toppunkter uttrykt i ppm ved $32,2 \pm 0,5$, $30,2 \pm 0,5$, $29,3 \pm 0,5$, $28,2 \pm 0,5$, $25,3 \pm 0,5$ og $24,8 \pm 0,5$.

2. Krystallinsk form av forbindelsen ifølge krav 1, hvor Form I er karakterisert ved et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som videre har karakteristiske toppunkter uttrykt i grader 2θ på $4,1 \pm 0,2$, $8,1 \pm 0,2$, $12,2 \pm 0,2$ og $16,3 \pm 0,2$.

3. Krystallinsk form av forbindelsen ifølge krav 2, hvor Form I er karakterisert ved et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som videre har et karakteristisk toppunkt uttrykt i grader 2θ på $19,0 \pm 0,2$.

4. Krystallinsk form av forbindelsen ifølge krav 1, hvor Form I er karakterisert ved et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som videre har karakteristiske

- 2 -

toppunkter uttrykt i Ångström ved interplanare avstander (d) på $4,3 \pm 0,2$, $3,4 \pm 0,2$, $3,3 \pm 0,2$ og $2,9 \pm 0,2$.

5. Krystallinsk form av forbindelsen ifølge krav 1, hvor Form I er karakterisert ved et faststoff- ^{13}C -NMR-mønster som videre innbefatter karakteristiske toppunkter uttrykt i ppm ved $159,7 \pm 0,5$, $158,4 \pm 0,5$, $145,1 \pm 0,5$, $144,8 \pm 0,5$, $140,6 \pm 0,5$, $135,7 \pm 0,5$, $135,3 \pm 0,5$, $121,2 \pm 0,5$, $114,7 \pm 0,5$, $114,5 \pm 0,5$, $60,4 \pm 0,5$, $53,8 \pm 0,5$, $46,5 \pm 0,5$ og $14,5 \pm 0,5$.

6. Farmasøytisk sammensetning som omfatter den krystallinske form av forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5.

7. Krystallinsk form av forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5 eller den farmasøytiske sammensetning ifølge krav 6 for anvendelse i behandlingen av kreft hos et pattedyr.

8. Fremgangsmåte for fremstilling av den krystallinske form av forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvor fremgangsmåten omfatter:

i. (A1-1a) å blande Forbindelse 1 i DMSO for å danne en løsning og å varme opp løsningen til en temperatur i området fra $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ to $60\text{ }^{\circ}\text{C}$;

ii. (A1-1b) valgfritt å filtrere løsningen;

iii. (A1-2) å tilsette vann som er forvarmet til en temperatur i området fra $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ til $60\text{ }^{\circ}\text{C}$, til løsningen for å danne en blanding, mens en innertemperatur av blandingen holdes i området fra $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ til $60\text{ }^{\circ}\text{C}$;

iv. (A1-3) å så blandingen fra trinn (A1-2) med kimer av Forbindelse 1, krystallinsk form I for å danne en første sådd blanding;

v. (A1-4) å tilsette vann som er forvarmet til en temperatur i området fra $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ til $60\text{ }^{\circ}\text{C}$, til den første sådde blanding, for å danne en andre sådd blanding, mens en innertemperatur av den andre sådde blanding holdes i området fra $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ til $60\text{ }^{\circ}\text{C}$, og å omrøre den andre sådde blanding ved en temperatur i området fra $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ til $60\text{ }^{\circ}\text{C}$;

vi. (A1-4) å aldre den andre sådde blanding som er resultatet av Trinn (A1-4), for å tilveiebringe Forbindelsen 1, krystallinsk form I.

9. Fremgangsmåte ifølge krav 8, hvor den totale mengde av DMSO som er til stede i et hvilket som helst av trinnene (A1-1a) til (A1-4) er i området fra 9,6 til 10,6 mL DMSO/g Forbindelse 1.

- 3 -

10. Fremgangsmåte ifølge krav 8 eller 9, hvor konsentrasjonen av vann som er til stede i et hvilket som helst av trinnene (A1-1a) til (A1-4), er i området fra 0 til 8 vekt-% i forhold til den totale mengde av vann og DMSO.

11. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 8 til 10, hvor konsentrasjonen av vann i trinn (A1-3) er i området fra 3,5 til 4,3 vekt-% i forhold til den totale mengde av vann og DMSO.

12. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 8 til 11, hvor partikkelstørrelsesfordelingen for kimkrystallene av trinn (A1-3) er karakterisert ved en D10 i området fra 2 til 6 μm , D50 i området fra 9 til 32 μm eller D90 i området fra 32 til 62 μm .

13. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 8 til 12, hvor mengden av kimkrystaller som tilsettes i trinn (A1-3), er i området fra 0,5 til 1,0 vekt-% i forhold til den totale mengde av Forbindelse 1.