



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3533792 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

(45) Translation Published 2021.09.20

(80) Date of The European
Patent Office Publication of
the Granted Patent 2021.05.05

(86) European Application Nr. 19169275.5

(86) European Filing Date 2013.06.04

(87) The European Application's
Publication Date 2019.09.04

(30) Priority 2012.06.07, US, 201261656888 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

(62) Divided application EP3348553, 2013.06.04

(73) Proprietor Aragon Pharmaceuticals, Inc., 10990 Wilshire Blvd. Suite 300, Los Angeles, CA
90024, USA
Sloan Kettering Institute For Cancer Research, 1275 York Avenue, New York, NY
10065, USA

(72) Inventor DILHAS, Anna, Häsingerstr. 32, 4055 Basel, Sveits
OUERFELLI, Ouathek, 2077 Center Avenue, Apt. 3J, Fort Lee, NJ 07024, USA
SMITH, Nicholas D., 1204 Beryl Street, San Diego, CA 92109, USA
HERBERT, Mark R., 4180 Amoroso Street, San Diego, CA 92111, USA

(74) Agent or Attorney OSLO PATENTKONTOR AS, Hoffsvæien 1A, 0275 OSLO, Norge

(54) Title **CRYSTALLINE FORMS OF AN ANDROGEN RECEPTOR MODULATOR**

(56) References
Cited: WO-A2-2008/119015
WO-A2-2011/103202
WO-A2-2007/126765
NICOLA J. GREGG, JOHN WONGVIPAT, JAMES D. JOSEPH, CHRIS TRAN, SAMEDY OUK
ET AL: "ARN-509: A novel antiandrogen for prostate cancer treatment", CANCER RESEARCH,
vol. 72, no. 6, 20 January 2012 (2012-01-20), pages 1494-1503, XP002756285, DOI:
10.1158/0008-5472.CAN-11-3948

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. 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; hvor 4-[7-(6-cyano-5-trifluormetylpyridin-3-yl)-8-okso-6-tiokso-5,7-diazaspiro[3,4]okt-5-yl]-2-fluor-N-metylbenzamid-forbindelsen er krystallinsk Form B;

og hvor krystallinsk Form B er karakterisert ved at den har minst en av:

a) et røntgenstråle pulverdiffraksjonsmønster (XRPD) som er de samme som vist i **Figur 2**;

10 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;

c) enhetscelleparametere lik de følgende ved -173°C :

Krystallsystem	Monoklinisk				
Romgruppe	$P2_1/c$	a	$17,7796(4) \text{ \AA}$	α	90°
		b	$12,9832(3) \text{ \AA}$	β	$100,897(2)^\circ$
		c	$18,4740(4) \text{ \AA}$	γ	90°
V	$4187,57(16) \text{ \AA}^3$				
Z	8				
D_c	1.515 g.cm^{-1}				

15 d) det samme røntgenstråle pulverdiffraksjonsmønster (XRPD) som a) eller b) etter lagring ved 40°C og 75% RH i minst en uke; eller

e) det samme røntgenstråle pulverdiffraksjonsmønster (XRPD) som a) eller b) etter lagring ved 25°C og 92% RH i 12 dager.

2. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1, hvor den krystallinske formen er særpreget å ha minst en av:

f) et DSC termogram som angitt i **Figur 11**;

g) et termo-gravimetrisk analyse-termogram (TGA) som angitt i **Figur 11**; eller

h) et DSC termogram med en endoterm som har en starttemperatur ved 194°C.

5

3. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1 eller krav 2, hvor den krystallinske form 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.

10

4. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor den krystallinske form har et røntgenstråle pulverdiffraksjonsmønster (XRPD) som er lik det vist i **Figur 2**.

5. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor den krystallinske formen har enhetscelleparametere lik det følgende ved -173°C:

15

Krystallsystem	Monoklinisk				
Romgruppe	P2 _{1/c}	<i>a</i>	17,7796(4) Å	α	90°
		<i>b</i>	12,9832(3) Å	β	100,897(2)°
		<i>c</i>	18,4740(4) Å	γ	90°
V	4187,57(16) Å ³				
Z	8				
D _c	1.515 g.cm ⁻¹				

6. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor nevnte farmasøytiske sammensetning omfatter 0,3 mg til 1,5 g 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; hvor 4-[7-(6-cyano-5-trifluormetylpyridin-3-yl)-8-okso-6-tiokso-5,7-diazaspiro[3,4]okt-5-yl]-2-fluor-N-metylbenzamid per dose.

20

7. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av de foregående krav ytterligere omfattende et farmasøytisk akseptabelt bæremiddel.

8. Fremgangsmåte omfattende å fremstille 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; hvor 4-[7-(6-cyano-5-trifluormetylpyridin-3-yl)-8-okso-6-tiokso-5,7-diazaspiro[3,4]okt-5-yl]-2-fluor-N-metylbenzamid; hvor krystallinsk Form B er særpreget ved å ha minst en av:

- a) et røntgenstråle pulverdiffraksjonsmønster (XRPD) som er det samme som er vist i **Figur 2**;
- b) et røntgenstråle pulverdiffraksjonsmønster (XRPD) med karakteristisk 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;
- c) enhetscelleparametere lik de følgende ved -173°C :

Krystallsystem	Monoklinisk				
Romgruppe	$P2_1/c$	a	$17,7796(4) \text{ \AA}$	α	90°
		b	$12,9832(3) \text{ \AA}$	β	$100,897(2)^\circ$
		c	$18,4740(4) \text{ \AA}$	γ	90°
V	$4187,57(16) \text{ \AA}^3$				
Z	8				
D_c	1.515 g.cm^{-1}				

15

d) det samme røntgenstråle pulverdiffraksjonsmønster (XRPD) som a) eller b) etter lagring ved 40°C og 75% RH i minst en uke eller

e) det samme røntgenstråle pulverdiffraksjonsmønster (XRPD) som a) eller b) etter lagring ved 25°C av 92% RH i 12 dager,

20 hvor Form B er oppnådd fra vann, etylacetat, tert-butyl metyl eter (TBME), toluen, isopropylacetat eller metyl etyl keton (MEK).

9. Fremgangsmåte ifølge krav 8, omfattende fremstilling av amorf fase 4-[7-(6-cyano-5-trifluormetylpyridin-3-yl)-8-okso-6-tiokso-5,7-diazaspiro[3,4]okt-5-yl]-2-fluor-N-metylbenzamid; hvor 4-[7-(6-cyano-5-trifluormetylpyridin-3-yl)-8-okso-6-tiokso-5,7-diazaspiro[3,4]okt-5-yl]-2-fluor-N-metylbenzamid.

5

10. Anvendelse 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 Form B ved fremstilling av et medikament til behandling eller forebygging av en sykdom, lidelse eller tilstand assosiert med androgen reseptor-aktivitet;

10 hvor krystallinsk form B er særpreget ved å ha minst en av :

a) et røntgenstråle pulverdiffraksjonsmønster (XRPD) som er det samme som er 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;

15

c) enhetscelleparametere lik det følgende ved -173°C :

Krystallsystem	Monoklinisk				
Romgruppe	$P2_1/c$	a	$17,7796(4) \text{ \AA}$	α	90°
		b	$12,9832(3) \text{ \AA}$	β	$100,897(2)^\circ$
		c	$18,4740(4) \text{ \AA}$	γ	90°
V	$4187,57(16) \text{ \AA}^3$				
Z	8				
D_c	1.515 g.cm^{-1}				

d) det samme røntgenstråle pulverdiffraksjonsmønster (XRPD) som a) eller b) etter lagring ved 40°C og 75% RH i minst en uke eller

20 e) det samme røntgenstråle pulverdiffraksjonsmønster (XRPD) som a) eller b) etter lagring ved 25°C og 92% RH i 12 dager.

11. Anvendelse ifølge krav 10 for behandling av en sykdom, lidelse eller tilstand assosiert med androgen reseptoraktivitet, hvor nevnte sykdom, lidelse eller tilstand assosiert med androgen reseptoraktivitet er prostatakreft.

12. Fremgangsmåte omfattende å formulere 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 for oral administrasjon av en terapeutisk effektiv mengde 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;

hvor den krystallinske form B er særpreget ved å ha minst en av:

10 a) et røntgenstråle pulverdiffraksjonsmønster (XRPD) som er det samme som er 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;

15 c) enhetscelleparametere lik de følgende ved -173°C :

Krystallsystem	Monoklinisk				
Romgruppe	$P2_1/c$	a	17,7796(4) Å	α	90°
		b	12,9832(3) Å	β	$100,897(2)^\circ$
		c	18,4740(4) Å	γ	90°
V	4187,57(16) Å ³				
Z	8				
D _c	1.515 g.cm ⁻¹				

d) det samme røntgenstråle pulverdiffraksjonsmønster (XRPD) som a) eller b) etter lagring ved 40°C og 75% RH i minst en uke eller

20 e) det samme røntgenstråle pulverdiffraksjonsmønster (XRPD) som a) eller b) etter lagring ved 25°C og 92% RH i 12 dager; og hvor 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 er formulert inn i en oral doseringsform.

13. Fremgangsmåte ifølge krav 12, hvor den krystallinske 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 er formulert inn i en tablett, pulver, pille eller kapsel.
- 5 14. Tablett, pille eller kapsel som kan fremstilles ved fremgangsmåte ifølge krav 13.