



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3565542 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07C 217/84 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)
A61K 31/436 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

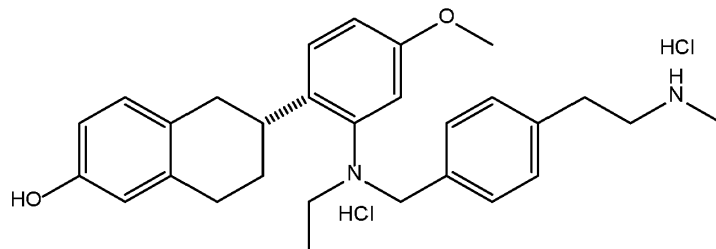
(45)	Translation Published	2024.08.05
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.04.10
(86)	European Application Nr.	18736577.0
(86)	European Filing Date	2018.01.05
(87)	The European Application's Publication Date	2019.11.13
(30)	Priority	2017.01.05, US, 201762442921 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	Radius Pharmaceuticals, Inc., 22 Boston Wharf Road, 7th Floor, Boston, MA 02210, USA
(72)	Inventor	CRUSKIE, Michael Paul, 6173 East Old Marion Highway, Florence, South Carolina 29506, USA BOLGER, Joshua Kyle, 135 N. Lakewood Dr., Florence, South Carolina 29501, USA MCKENZIE, Jonathan Blake, 1093 Sunset Drive, Latta, South Carolina 29565, USA SHETH, Pratik, 29 Valley View Drive, North Grafton MA 01536, USA EDWARDS, Richard, 250 Cambridge Science Park, Cambridge Cambridgeshire CB4 0WE, Storbritannia EBERLIN, Alex, 250 Cambridge Science Park, Cambridge Cambridgeshire CB4 0WE, Storbritannia MARKEY, Michael, 213 Indian Meadow Drive, Northborough MA 01532, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54)	Title	POLYMORPHIC FORMS OF RAD1901-2HCL
(56)	References Cited:	WO-A1-2014/203129 WO-A1-2016/176665 US-A1- 2011 124 617 US-A1- 2013 116 232 M.R. CAIRA: "Crystalline polymorphism of organic compounds", TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, vol. 198, 1998, pages 163-208, XP001156954, Springer Verlag, Berlin, DE ISSN: 0340-1022, DOI: 10.1007/3-540-69178-2_5

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. Fast form av RAD1901-2HCl, som har følgende struktur



RAD1901-2HCl

5

med et røntgen-pulverdiffraksjonsmønster omfattende en topp, uttrykt ved 2-theta, ved 7,1 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ ved cirka 0% relativ fuktighet.

2. Fast form ifølge krav 1, med et røntgen-pulverdiffraksjonsmønster som videre omfatter:

- 10 en topp, uttrykt ved 2-theta, ved 14,3 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ ved cirka 0% relativ fuktighet; eller
- minst én topp, uttrykt ved 2-theta, valgt fra gruppen bestående av 14,3 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ og 18,3 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ ved cirka 0% relativ fuktighet; eller
- minst to topper, uttrykt ved 2-theta, valgt fra gruppen bestående av 14,3 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ , 18,3 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ , 13,8 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ og 12,0 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ , ved cirka 0% relativ fuktighet; eller
- 15 minst tre topper, uttrykt ved 2-theta, valgt fra gruppen bestående av 14,3 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ , 18,3 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ , 13,8 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ , 12,0 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ , 25,1 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ og 18,9 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ , ved cirka 0% relativ
- 20 fuktighet; eller
- minst fire topper, uttrykt ved 2-theta, valgt fra gruppen bestående av 14,3 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ , 18,3 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ , 13,8 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ , 12,0 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ , 25,1 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ , 18,9 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ , 27,2 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ og 11,0 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ , ved cirka 0% relativ fuktighet; eller
- 25 minst fire topper, uttrykt ved 2-theta, valgt fra gruppen bestående av 14,3 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ , 18,3 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ , 13,8 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ , 12,0 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ , 25,1 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ , 18,9 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ , 27,2 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ ,

11,0 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ og 16,2 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ , ved cirka 0% relativ fuktighet;
eller

minst seks topper, uttrykt ved 2-theta, valgt fra gruppen bestående av 14,3 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ , 18,3 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ , 13,8 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ , 12,0 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ , 25,1 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ , 18,9 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ , 27,2 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ , 11,0 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ og 16,2 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ , ved cirka 0% relativ fuktighet;
eller

minst syv topper, uttrykt ved 2-theta, valgt fra gruppen bestående av 14,3 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ , 18,3 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ , 13,8 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ , 12,0 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ , 25,1 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ , 18,9 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ , 27,2 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ , 11,0 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ og 16,2 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ , ved cirka 0% relativ fuktighet;
eller

minst åtte topper, uttrykt ved 2-theta, valgt fra gruppen bestående av 14,3 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ , 18,3 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ , 13,8 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ , 12,0 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ , 25,1 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ , 18,9 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ , 27,2 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ , 11,0 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ og 16,2 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ , ved cirka 0% relativ fuktighet.

3. Fast form ifølge krav 1, med et røntgen-pulverdiffraksjonsmønster omfattende topper, uttrykt ved 2-theta, ved 7,1 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ , 14,3 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ , 18,3 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ , 13,8 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ , 12,0 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ , 25,1 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ , 18,9 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ , 27,2 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ , 11,0 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ og 16,2 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ , ved cirka 0% relativ fuktighet.

4. Fast form ifølge krav 1, med et røntgen-pulverdiffraksjonsmønster i det vesentlige som vist i figur 3G ved cirka 0% relativ fuktighet; eller

med et differensiell skanningskalorimetri-(DSC)-termogram omfattende en smeltestart ved 218,2 °C og en endoterm topp ved 232,1 °C; eller

med et differensiell skanningkalorimetri-(DSC)-termogram i det vesentlige som vist i den nedre grafen i figur 7; eller

med en termogravimetrisk analyse (TGA) i det vesentlige som vist i den øvre grafen i figur 7.

5. Sammensetning omfattende RAD1901, hvor:

minst 5% vekt/vekt av den totale mengden av RAD1901 er en fast form ifølge et hvilket som helst av de foregående krav; eller

minst 25% vekt/vekt av den totale mengden av RAD1901 er en fast form ifølge et hvilket som helst av de foregående krav; eller

minst 50% vekt/vekt av den totale mengden av RAD1901 er en fast form ifølge et hvilket som helst av de foregående krav; eller

5 minst 90% vekt/vekt av den totale mengden av RAD1901 er en fast form ifølge et hvilket som helst av de foregående krav; eller

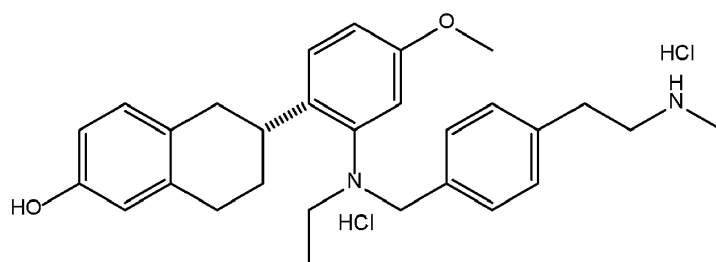
minst 95% vekt/vekt av den totale mengden av RAD1901 er en fast form ifølge et hvilket som helst av de foregående krav; eller

10 minst 98% vekt/vekt av den totale mengden av RAD1901 er en fast form ifølge et hvilket som helst av de foregående krav.

6. Farmasøytisk sammensetning omfattende den faste formen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4 og én eller flere farmasøytisk akseptable tilsetninger.

15 7. Fremgangsmåte for fremstilling av den faste formen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, omfattende utfelling fra en løsning omfattende RAD1901-2HCl og et løsemiddel, eller oppslemming av RAD1901-2HCl i et løsemiddel, hvor løsemiddelet omfatter et organisk løsemiddel eksklusive metanol, og innholdet av vann er lik eller under 5% volum/volum.

20 8. Fast form av RAD1901-2HCl, som har følgende struktur



RAD1901-2HCl

med et røntgen-pulverdiffraksjonsmønster omfattende en topp, uttrykt ved 2-theta, ved 6,3 grader
25 $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ ved cirka 0% relativ fuktighet.

9. Fast form ifølge krav 8, med et røntgen-pulverdiffraksjonsmønster som videre omfatter:
en topp, uttrykt ved 2-theta, ved 12,5 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ ved cirka 0% relativ fuktighet;
eller

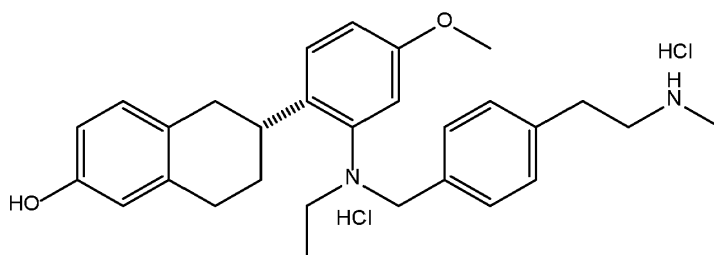
minst én topp, uttrykt ved 2-theta, valgt fra gruppen bestående av 12,5 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ og 15,4 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ , ved cirka 0% relativ fuktighet; eller

minst to topper, uttrykt ved 2-theta, valgt fra gruppen bestående av 12,5 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ , 15,4 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ , 18,3 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ og 13,4 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ , ved cirka 0% relativ fuktighet.

10. Fast form ifølge krav 8, med et røntgen-pulverdiffraksjonsmønster i det vesentlige som vist i figur 4H ved cirka 0% relativ fuktighet.

10 11. Farmasøytisk sammensetning omfattende en fast form ifølge krav 8 eller krav 9 og én eller flere farmasøytisk akseptable tilsetninger.

12. Fast form av RAD1901-2HCl, som har følgende struktur



RAD1901-2HCl

som er et hydrat eller et dihydrat.

13. Fast form ifølge krav 12 med et røntgen-pulverdiffraksjonsmønster omfattende en topp, uttrykt ved 2-theta, ved 5,8 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ ved cirka 92% relativ fuktighet.

14. Fast form ifølge krav 13 med et røntgen-pulverdiffraksjonsmønster som videre omfatter:

en topp, uttrykt ved 2-theta, ved 21,3 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ , ved cirka 92% relativ fuktighet; eller

minst én topp, uttrykt ved 2-theta, valgt fra gruppen bestående av 21,3 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ og 24,8 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ , ved cirka 92% relativ fuktighet; eller

minst to topper, uttrykt ved 2-theta, valgt fra gruppen bestående av 21,3 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ , 24,8 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ , 23,3 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ og 9,5 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ , ved cirka 92% relativ fuktighet; eller

minst tre topper, uttrykt ved 2-theta, valgt fra gruppen bestående av 21,3 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ , 24,8 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ , 23,3 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ , 12,1 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ og 9,5 grader $2\theta \pm 0,2$ grad 2θ , ved cirka 92% relativ fuktighet.