



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3875459 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/14 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

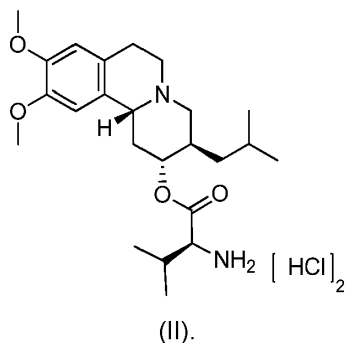
(45)	Translation Published	2024.03.25
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.12.13
(86)	European Application Nr.	21153302.1
(86)	European Filing Date	2016.10.28
(87)	The European Application's Publication Date	2021.09.08
(30)	Priority	2015.10.30, US, 201562249074 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:	ME
	Designated Validation States:	MA
(62)	Divided application	EP3368534, 2016.10.28
(73)	Proprietor	Neurocrine Biosciences, Inc., 12780 El Camino Real, San Diego, California 92130, USA
(72)	Inventor	MCGEE, Kevin, 82663 Marlow Road, Eugene, Oregon 97405, USA ZOOK, Scott, 3716 Arizona Street, San Diego, California 92104, USA CARR, Andrew, 91 Lancaster Gate Upper Cambourne, Cambridge, CB23 6AU, Storbritannia BONNAUD, Thierry, 17 Sunmead Walk, Cambridge, CB1 9YB, Storbritannia
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54)	Title	VALBENAZINE DIHYDROCHLORIDE SALTS AND POLYMORPHS THEREOF
(56)	References	
	Cited:	US-A1- 2008 167 337 WO-A1-2015/171802

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.** En krystallinsk form av forbindelsen med formel II:



5

- 2.** Den krystallinske formen ifølge krav 1, som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter topper ved 7,2; 9,2 og 18,0 grader to-theta $\pm$ 0.2 theta.

- 10 **3.** Den krystallinske formen ifølge krav 2, som har et differensialskanningkalorimetritermogram som omfatter en endoterm hendelse med begynnelsestemperatur på 240 °C og et topp ved 250 °C.

- 15 **4.** Den krystallinske formen ifølge krav 2 eller 3, som oppviser en masseøkning på 14 % når den underkastet for en økning i relativ fuktighet fra 0 % til 90 % relativ fuktighet.

- 20 **5.** Den krystallinske formen ifølge krav 1, som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter topper ved 4,8; 13,3 og 24,9 grader to-theta $\pm$ 0.2 theta.

- 6.** Den krystallinske formen ifølge krav 5, som har et differensialskanningkalorimetritermogram som omfatter en endoterm hendelse med begynnelsestemperatur på 80 °C og et topp ved 106 °C.

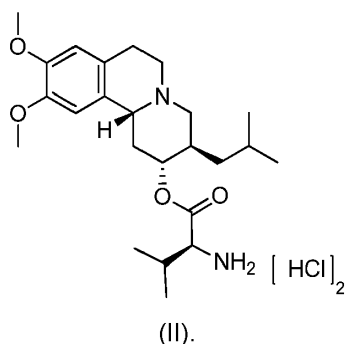
25

7. Den krystallinske formen ifølge krav 5 eller 6, som har et termisk gravimetrisk analyseplott som omfatter et massetap på 10 % ved oppvarming fra 25 °C til 140 °C.

5 **8.** Den krystallinske formen ifølge et hvilket som helst av krav 5 til 7, som oppviser en massereduksjon på 12 % når den underkastet for en reduksjon i relativ fuktighet fra 75 % til 0 % relativ fuktighet.

9. En amorf form av forbindelsen med formel II:

10



15 **10.** En farmasøytisk sammensetning som omfatter en krystallinsk form ifølge hvilket som helst av krav 1 til 8 eller en amorf form ifølge krav 9, og en farmasøytisk akseptabel bærer.

11. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 10, hvor sammensetningen er formulert for oral administrering.

20 **12.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 10 eller 11, hvor sammensetningen er formulert som en enkelt doseringsform.

25 **13.** En krystallinsk form ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 8 eller en amorf form ifølge krav 9, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandlingen, forebyggingen, eller lindringen av ett eller flere symptomer på en hyperkinetisk forstyrrelse.

14. Den krystallinske formen eller amorfe formen for anvendelse i henhold til krav 13, hvor den hyperkinetiske forstyrrelsen er Huntingtons sykdom, tardiv dyskinesi, Tourette syndrom, dystoni, hemiballismus, chorea, senil chorea, eller tics.

5

15. Den krystallinske formen eller amorfe formen for anvendelse i henhold til krav 13, hvor den hyperkinetiske forstyrrelsen er Huntingtons sykdom.

16. Den krystallinske formen eller amorfe formen for anvendelse i henhold til krav 13, hvor den hyperkinetiske forstyrrelsen er tardiv dyskinesi.

10

17. Den krystallinske formen eller amorfe formen for anvendelse i henhold til krav 13, hvor den hyperkinetiske forstyrrelsen er Tourettes syndrom.

18. Den krystallinske formen eller amorfe formen for anvendelse i henhold til krav 13, hvor den hyperkinetiske forstyrrelsen er tics.

15

19. En prosess for fremstillingen av en krystallinsk form ifølge hvilket som helst av krav 1 til 8 eller en amorf form ifølge krav 9, som omfatter trinnene med:

20

- (a) å fremstille en oppslemming av en forbindelse med formel II i et løsemiddel ved en første temperatur; og
- (b) å generere den krystallinske formen eller den amorfe formen ved å avkjøle løsningen til den andre temperaturen.

20. En prosess for fremstillingen av en krystallinsk form ifølge hvilket som helst av krav 1 til 8 eller en amorf form ifølge krav 9, som omfatter trinnene med:

25

- (a) å fremstille en løsning av en forbindelse med formel II i et løsemiddel ved en første temperatur;
- (b) å danne en oppslemming ved å avkjøle løsningen til en andre temperatur; og
- (c) å generere krystallformen eller den amorfe formen ved å behandle oppslemmingen med én eller flere oppvarmings- og avkjølingssykluser.

30

- 21.** Prosessen ifølge krav 20, hvor oppvarmings- og avkjølingssyklusen blir utført i et temperaturområde fra -50 til 120 °C.
- 22.** Prosessen ifølge krav 20 eller 21, hvor den første temperaturen er fra 20 til
5 200 °C.
- 23.** Prosessen ifølge et hvilket som helst av krav 20 til 22, hvor den andre temperaturen er fra -100 til 100 °C.
- 10 **24.** Prosessen ifølge et hvilket som helst av krav 20 til 23, som videre omfatter et trinn med å isolere den krystallinske formen eller den amorfe formen.
- 25.** Prosessen ifølge et hvilket som helst av krav 20 til 24, hvor løsemidlet er valgt fra et hydrokarbon, et klorert hydrokarbon, en alkohol, en eter, et keton, en
15 ester, et karbonat, et amid, et nitril, en nitroforbindelse, en heterosykel, vann, og blandinger derav.
- 26.** Prosessen ifølge et hvilket som helst av krav 20 til 25, hvor løsemidlet er valgt fra acetonitril, 1,2-dikloretan, DMF, 1,4-dioksan, metanol, 2-metoksyetanol,
20 MIBK, toluen, heptan, kumen, aceton, 1-butanol, MTBE, etanol, etylacetat, etylformat, isobutylacetat, isopropylacetat, metylacetat, nitrometan, 1-propanol, IPA, MEK, THF, vann, og blandinger derav.