



(12) Translation of
european patent specification

(11) NO/EP 2296464 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A01N 37/18 (2006.01)
A61K 31/16 (2006.01)
C07C 237/26 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2015.07.20
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2015.03.04
(86)	European Application Nr.	09751737.9
(86)	European Filing Date	2009.05.26
(87)	The European Application's Publication Date	2011.03.23
(30)	Priority	2008.05.23, US, 128712 P
(84)	Designated Contracting States:	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 SE SI SK TR
(73)	Proprietor	Paratek Pharmaceuticals, Inc., 75 Kneeland Street, Boston, MA 02111, US-USA
(72)	Inventor	CVETOVICH, Raymond, 4 Beacon Way Apartment 1408, Jersey City, NJ 07304, US-USA WARCHOL, Tadeusz, 177 South Street, Northborough, MA 01532, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Onsagers AS, Postboks 1813 Vika, 0123 OSLO, Norge

(54) Title **SALTS AND POLYMORPHS OF A TETRACYCLINE COMPOUND**

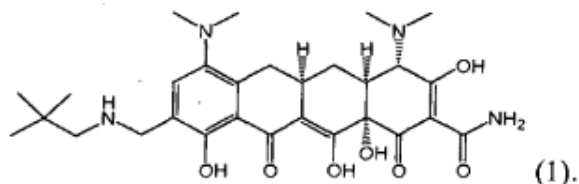
(56) References
Cited:

WO-A1-2009/120389
US-B2- 7 326 696
J.Y.L. CHUNG ET AL: "Synthesis development of an aminomethylcycline antibiotic via an electronically tuned acyliminium Freidel-Crafts reaction", TETRAHEDRON LETTERS., vol. 49, 2008, pages 6095-6100, XP002632233, NLELSEVIER, AMSTERDAM. ISSN: 0040-4039
HALEBLIAN ET AL.: 'Pharmaceutical Applications of Polymorphism' J. PHARMA. SCI vol. 58, 1969, pages 911 - 929, XP009058367
R. O'SHEA ET AL: "Physicochemical properties of antibacterial compounds: implications for drug discovery", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., vol. 51, no. 10, 22 May 2008 (2008-05-22), pages 2871-2878, USAMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON. ISSN: 0022-2623

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

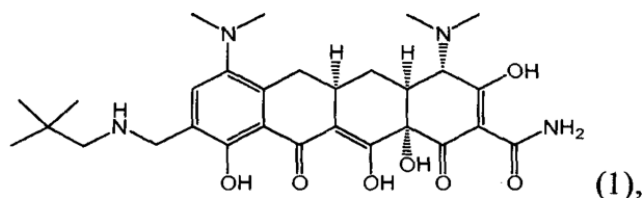
1. Krystallinsk form av et tosylatsalt av forbindelse 1:



5

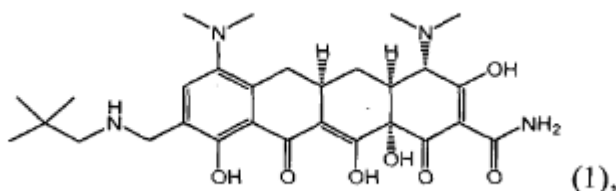
2. Polymorf av den krystallinske formen ifølge krav 1, karakterisert ved et røntgen diffraksjonsmønster som inkluderer topper ved omtrent 8,06, 13,02 og 18,83 °2θ ved å benytte Cu Kα-stråling, eller topper ved omtrent 8,06, 11,41, 13,02, 18,83, 20,54 og 24,53 °2θ ved å benytte Cu Kα-stråling, eller topper ved omtrent 5,60, 8,06, 8,57, 11,41, 13,02, 15,58, 18,83, 20,54 og 24,53 °2θ ved å benytte Cu Kα-stråling, eller ved et røntgen diffraksjonsmønster vesentlig likt det som er fremlagt på figur 8.

3. Polymorf ifølge krav 2, oppnådd ved krystallisering av et tosylatsalt av forbindelse 1:



fra isopropanol.

4. Fremgangsmåte for fremstilling av et stabilt, krystallinsk tosylatsalt av forbindelse 1:



der fremgangsmåten omfatter:

løse en fri base av forbindelse 1 i et første løpsningsmiddel eller kombinasjon av løpsningsmidler for å danne en første løsning,

løse p-toluensulfonsyre i et andre løsningsmiddel eller kombinasjon av løsningsmidler for å danne en andre løsning,
kombinere den første og andre løsningen for å danne en tredje løsning, og
tilsette en form 1 polymorf av et tosylatsalt av forbindelse 1 som en
5 såkrystall til den tredje løsningen for å danne en fjerde løsning.

10 5. Fremgangsmåte ifølge krav 4, der det første løsningsmiddelet eller kombinasjonen av løsningsmidler og det andre løsningsmiddelet eller kombinasjon av løsningsmidler er de samme eller forskjellig.

6. Fremgangsmåte ifølge krav 4, der den første kombinasjonen av løsningsmidler og den andre kombinasjonen av løsningsmidler hver uavhengig er en kombinasjon av alkoholiske løsningsmidler.

15 7. Fremgangsmåte ifølge krav 6, der den første kombinasjonen av løsningsmidler og den andre kombinasjonen av løsningsmidler hver uavhengig er en kombinasjon av to alkoholiske løsningsmidler, eventuelt der de to alkoholiske løsningsmidlene er etanol og isopropanol, f.eks., der etanolen og isopropanolen foreligger ved et volum-til-volum forhold på 2 til 1.

20 8. Fremgangsmåte ifølge krav 4, der den første kombinasjonen av løsningsmidler og den andre kombinasjonen av løsningsmidler hver omfatter et alkoholisk løsningsmiddel, som eventuelt er metanol, og et anti-løsningsmiddel som eventuelt er valgt fra et keton, en ester og en eter (f.eks. metyl-t-butyleter).

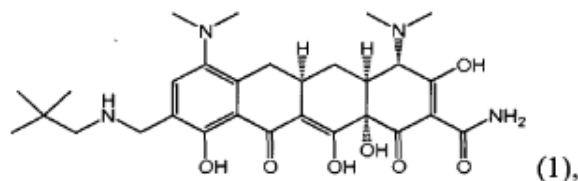
25 9. Fremgangsmåte ifølge krav 4, der den første kombinasjonen av løsningsmidler og den andre kombinasjonen av løsningsmidler hver omfatter metanol og metyl-t-butyleter, eventuelt der metanolen og metyl-t-butyleteren foreligger ved et volum-til-volum forhold på 1 til 1,2.

30 10. Fremgangsmåte ifølge krav 4, der p-toluensulfonsyren er tilveiebrakt i en mengde fra 25 til 75 vekt% relativt mengden av nevnte forbindelse 1.

35 11. Fremgangsmåte ifølge krav 4, der p-toluensulfonsyren er tilveiebrakt i en form av et p-toluensulfonsyre-monohydrat.

40 12. Fremgangsmåte ifølge krav 4, der den fjerde løsningen danner en oppslemming ved omrøring, og eventuelt der fremgangsmåten ytterligere omfatter å tørke oppslemmingen.

13. Polymorf av et tosylatsalt av forbindelse 1:

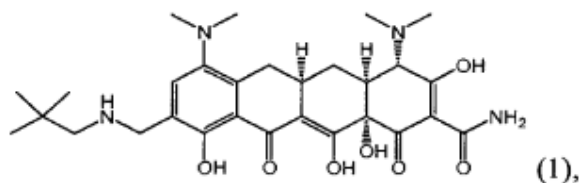


oppnådd i overensstemmelse med fremgangsmåten ifølge krav 4.

5 14. Polymorf av den krystallinske formen ifølge krav 1,
 karakterisert ved at et røntgen diffraksjonsmønster inkluderer topper ved omtrent
 5,11 og 15,60 °2θ ved å benytte Cu Kα-stråling, eller topper ved omtrent 5,11, 8,89,
 10,34, 11,76 og 15,60 °2θ ved å benytte Cu Kα-stråling, eller topper ved omtrent
 5,11, 8,89, 10,34, 11,76, 13,70, 14,81 og 15,60 °2θ ved å benytte Cu Kα-stråling,
 10 eller et røntgen diffraksjonsmønster liknende det som er vist på figur 10.

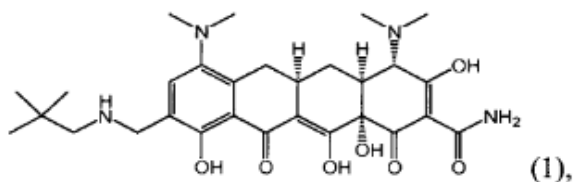
15 15. Polymorf av den krystallinske formen av krav 1, karakterisert ved at et
 røntgen diffraksjonsmønster inkluderer topper ved omtrent 11,88 og 16,12 °2θ ved å
 benytte Cu Kα-stråling, eller topper ved omtrent 7,82, 11,88, 16,12 og 21,46 °2θ
 ved å benytte Cu Kα-stråling, eller topper ved omtrent 7,82, 11,88, 12,68, 16,12,
 18,63, 21,46 og 23,74 °2θ ved å benytte Cu Kα-stråling, eller et røntgen
 diffraksjonsmønster liknende det som er vist på figur 9.

20 16. Polymorf ifølge krav 14, oppnådd ved krystallisering av et tosylatsalt av
 forbindelse 1:



fra aceton, metyletylketon, metylpentanon eller etylacetat.

25 17. Polymorf ifølge krav 15, oppnådd ved krystallisering av et tosylatsalt av
 forbindelse 1:



fra diklormetan.

18. Farmasøytisk sammensetning omfattende den krystallinske formen ifølge krav 1 eller polymorfen ifølge ethvert av kravene 2 og 13-15, og et farmasøytisk akseptabelt fortynningsmiddel, eksipiens eller bærer.
- 5 19. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 18, der polymorfen foreligger i en ren form.