



(12) Translation of
european patent specification

(11) NO/EP 2344435 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07C 33/26 (2006.01)
C07B 57/00 (2006.01)
C07C 29/78 (2006.01)
C07D 251/10 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2016.05.30
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.03.23
(86)	European Application Nr.	09781210.1
(86)	European Filing Date	2009.07.28
(87)	The European Application's Publication Date	2011.07.20
(30)	Priority	2008.07.29, EP, 08013586
(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 SM TR
	Designated Extension States:	AL BA RS
(73)	Proprietor	Poxel, 200 avenue Jean Jaurès, 69007 Lyon, FR-Frankrike
(72)	Inventor	MAILLARD, David, Jahnstrasse 43, 64285 Darmstadt, DE-Tyskland KOLLER, Guntram, Am Martinsrain 32, 64823 Klein-umstadt, DE-Tyskland WAKARESKO, Ewgenij, Fabrikstrasse 34, 63739 Aschaffenburg, DE-Tyskland GOTTBURG-REININGER, Sabine, Händelstrasse 26, 64291 Darmstadt, DE-Tyskland
(74)	Agent or Attorney	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Title	PROCESS OF ISOLATING ENANTIOMER COMPONENTS FROM ENANTIOMER MIXTURES BY PARTICLE-SIZE-CONTROLLED CRYSTALLIZATION
(56)	References Cited:	WO-A2-2004/089917 A. COLLET ET AL: "Optical Resolution by Direct crystallization of Enantiomer Mixtures" CHEMICAL REVIEWS, vol. 80, no. 3, 1980, pages 215-230, XP002569446 LORENZ H. ET AL: "Crystallization of enantiomers" CHEMICAL ENGINEERING AND PROCESSING, vol. 45, 2006, pages 863-873, XP002569447

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. Framgangsmåte for isolering av enantiomere komponenter fra en blanding av enantiomerer (R) og (S), hvor blandingen av enantiomerer er en blanding av ((R)-(4-Imino-6-metyl-1,4,5,6-tetrahydro-[1,3,5]triazin-2-yl)-dimetylamin og ((S)-(4-Imino-6-metyl-1,4,5,6-tetrahydro-[1,3,5]triazin-2-yl)-dimetylamin eller tautomerer derav, gjennom partikkel-størrelses-kontrollert krystallisasjon, omfattende trinnene:

(a) tillage en løsning av nevnte blanding av enantiomerer (R) og (S) i et løsningsmiddel i fravær av hvilke som helst ytterligere additiver eller midler;

(b) så løsningen i trinn (a) samtidig eller sekvensielt med podekrystaller av enantiomer (R) og med podekrystaller av enantiomer (S), hvor podekrystallene av enantiomer (R) avviker i størrelse fra podekrystallene av enantiomer (S) for å tillate separasjon av krystaller sammensatt av en blanding anriket med enantiomer (R) fra krystaller sammensatt av en blanding anriket med enantiomer (S);

(c) som fremkaller samtidig krystallisasjon av enantiomer (R) og enantiomer (S); og

(d) isolering av krystaller sammensatt av en blanding anriket med enantiomer (R) fra krystaller sammensatt av en blanding anriket med enantiomer (S) gjennom størrelses separasjon av krystallene.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, ytterligere omfattende trinnene: (e) oppløsning av de isolerte krystaller sammensatt av en blanding anriket med enantiomeren (R) i et løsningsmiddel i fravær av hvilke som helst ytterligere additiver eller midler og, separat defra, oppløsning av de isolerte krystaller sammensatt av en blanding anriket med enantiomeren (S) i et løsningsmiddel i fravær av hvilke som helst ytterligere additiver eller midler;

(f) så løsningen av enantiomer (R) med podekrystaller av enantiomer (R) og, separat derfra, så løsningen av enantiomer (S) med podekrystaller av enantiomer (S);

(g) som fremkaller krystallisering av enantiomer (R) og, separat derfra, som fremkaller krystallisering av enantiomer (S);

(h) isolering av krystallene sammensatt av en blanding ytterligere anriket med enantiomer (R) og, separat derfra, isolering av krystallene sammensatt av en blanding ytterligere anriket med enantiomer (S).

3. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2, hvor blandingen av enantiomerer (R) og (S) er et racemat av enantiomerene (R) og (S).
4. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor blandingen av enantiomerene (R) og (S) er et racemat av enantiomerene (R) og (S) som danner et konglomerat.
5. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvor gjenværende "moderlut" løsning etter trinn (d) og/eller trinn (h) resirkuleres som løsning i trinn (a) og/eller løsning i trinn (a) og suppleres før trinn (b) og hele prosessen gjentas.
6. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvor løsningsmidlet i trinn (a) og/eller trinn (e) er valgt fra gruppen bestående av: vann, organiske løsningsmidler og blandinger derav.
7. Fremgangsmåte ifølge krav 6, hvor løsningsmidlet i trinn (a) og/eller (e) er valgt fra gruppen bestående av: alifatiske og aromatiske hydrokarboner, alkoholer, estere, ketoner og blandinger derav.
8. Fremgangsmåte ifølge krav 7, hvor alkoholene er valgt fra etanol, metanol, propanol, isopropanol, n-butanol og tert-butanol.
9. Fremgangsmåte ifølge krav 7, hvor ketonene er valgt fra aceton og metyletylketon.
10. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvor løsningsmidlet i trinn (a) og/eller trinn (e) er etanol.
11. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 10, hvor ((R)-(4-Imino-6-metyl-1,4,5,6-tetrahydro-[1,3,5]triazin-2-yl)-dimetylamin og ((S)-(4-Imino-6-metyl-1,4,5,6-tetrahydro-[1,3,5]triazin-2-yl)-dimetylamin eller tautomerer derav, er til stede som hydrokloridsalter.
12. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 11, hvor størrelses separasjon av krystallene i trinn (d) utføres ved sikting, smelting eller sedimentering.
13. Fremgangsmåte ifølge krav 12, hvor størrelses separasjonen av krystaller utføres ved sikting.

14. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 13, hvor trinn (c) utføres ved avkjøling av løsningen inneholdende begge enantiomerer under kontrollerte avkjølingsbetingelser.