



(12) Oversettelse av
europeisk patentskrift

(11) NO/EP 2344465 B1

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.

C07D 277/54 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2015.05.18
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2015.01.07
(86)	Europeisk søknadsnr	09741441.1
(86)	Europeisk innleveringsdag	2009.10.19
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2011.07.20
(30)	Prioritet	2008.10.20, GB, 0819182
(84)	Utpekte stater	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
(73)	Innehaver	Actelion Pharmaceuticals Ltd., Gewerbestrasse 16, 4123 Allschwil, CH-Sveits
(72)	Oppfinner	BONHAM, Nicholas, 18 St. Christophers Place, Oxford, OX4 2HS, GB-Storbritannia BUCHMANN, Stephan, c/o Actelion Pharmaceuticals LtdGewerbestrasse 16, CH-4123 Allschwil, CH-Sveits EBERLIN, Alex, Stanley Road, Cambridge Cambridgeshire CB5 8LW, GB-Storbritannia IMBODEN, Christoph, Römerstrasse 12, 4114 Hofstetten, CH-Sveits VON RAUMER, Markus, c/o Actelion Pharmaceuticals LtdGewerbestrasse 16, CH-4123 Allschwil, CH-Sveits
(74)	Fullmektig	Plougmann & Vingtoft, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	KRYSTALLINSKE FORMER AV (R) -5- [3-KLOR-4-(2, 3-DIHYDROKSY-PROPOKSY)-BENZ [Z] YLIDEN]-2- [Z]-PROPYLIMINO) -3-O-T0LYL-TIAZOLIDIN-4-ON
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A1-2005/054215 CAIRA M R: "CRYSTALLINE POLYMORPHISM OF ORGANIC COMPOUNDS" TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 198, 1 January 1998 (1998-01-01), pages 163-208, XP001156954

KRYSTALLINSKE FORMER AV (R) -5- [3-KLOR-4-(2, 3-DIHYDROKSY-PROPOKSY)-BENZ [Z]YLIDEN]-2- [Z]-PROPYLIMINO) -3-O-TOLYL-TIAZOLIDIN-4-ON

5 Patentkrav

- 1.** Krystallinsk form av forbindelsen (R)-5-[3-klor-4-(2,3-dihydroksy-propoksy)-benz[Z]yliden]-2-([Z]-propylimino)-3-o-tolyl-tiazolidin-4-on inneholdende fra 0 til 0,5 ekvivalenter av H₂O per ekvivalent av (R)-5-[3-klor-4-(2,3-dihydroksy-propoksy)-benz[Z]yliden]-2-([Z]-propylimino)-3-o-tolyl-tiazolidin-4-on,
- 10 **10 karakterisert ved** nærværet av topper i røntgenpulverdiffraksjonsdiagrammet ved følgende refraksjonsvinkler 2θ : 7,0°, 11,2°, og 12,6°, hvori røntgenpulverdiffraksjonsdiagrammet oppnås ved anvendelse av Cu K α 1-stråling ($\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$) og hvori nøyaktigheten ved 2θ -verdier er i området +/- 0,1-0,2°.
- 15 **2.** Krystallinsk form ifølge krav 1, **karakterisert ved** nærværet av topper i røntgenpulverdiffraksjonsdiagrammet ved følgende refraksjonsvinkler 2θ : 7,0°, 11,2°, 12,6°, 16,6°, 18,8°, 21,3°, 23,6°, og 26,0°, hvori røntgenpulverdiffraksjonsdiagrammet oppnås ved anvendelse av Cu K α 1-stråling ($\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$) og hvori nøyaktigheten ved 2θ -verdier er i området +/- 0,1-0,2°.
- 20 **3.** Krystallinsk form ifølge krav 1 eller 2, hvilken har et smeltepunkt på $113 \pm 5 \text{ }^\circ\text{C}$ som bestemt ved differensialskannekalorimetri ved anvendelse av en oppvarmingshastighet på $10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$.
- 25 **4.** Krystallinsk form ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, oppnåelig ved:
- i) oppløsning av amorft (R)-5-[3-klor-4-(2,3-dihydroksy-propoksy)-benz[Z]yliden]-2-([Z]-propylimino)-3-o-tolyl-tiazolidin-4-on (251,1 g) i acetonitril (1,25 l) ved oppvarming;
- ii) utbalansering av den interne temperaturen ved $58 \text{ }^\circ\text{C}$ med omrøring
- 30 med rørepinne 350 o/min;

iii) tilsetning av deionisert vann (1,0 l) i 250 ml alikvoter (minste intern temperatur = 45 °C) for å gi en klar løsning ved blanding;

iv) tillate den interne temperaturen å nå 55 °C og tilsette én ytterligere alikvot vann (250 ml) for å gi en klar løsning ved blanding;

5 v) tillate løsningens temperatur å utbalanseres ved 59,5-60 °C;

vi) avkjøling av løsningen til 12 °C over ca. 2 timer (avkjølingshastighet = 0,4 °C/min); og

vii) omrøring av suspensjonen ved 12 °C i 18 timer.

10

5. Krystallinsk form ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, inneholdende 0,5 ekvivalenter av H₂O per ekvivalent av (R)-5-[3-klor-4-(2,3-dihydroksy-propoksy)-benz[Z]yliden]-2-([Z]-propylimino)-3-o-tolyl-tiazolidin-4-on.

15 **6.** Krystallinsk form av forbindelsen (R)-5-[3-klor-4-(2,3-dihydroksy-propoksy)-benz[Z]yliden]-2-([Z]-propylimino)-3-o-tolyl-tiazolidin-4-on inneholdende fra 0 til 0,5 ekvivalenter av H₂O per ekvivalent av (R)-5-[3-klor-4-(2,3-dihydroksy-propoksy)-benz[Z]yliden]-2-([Z]-propylimino)-3-o-tolyl-tiazolidin-4-on, **karakterisert ved** nærværet av topper i røntgenpulverdiffraksjonsdiagrammet

20 ved følgende refraksjonsvinkler 2θ: 10,5°, 22,2°, og 23,4°, hvori røntgenpulverdiffraksjonsdiagrammet oppnås ved anvendelse av Cu Kα1-stråling (λ = 1,5406 Å) og hvori nøyaktigheten ved 2θ-verdier er i området +/- 0,1-0,2°.

7. Krystallinsk form ifølge krav 6, **karakterisert ved** nærværet av topper i

25 røntgenpulverdiffraksjonsdiagrammet ved følgende refraksjonsvinkler 2θ: 10,5°, 11,1°, 11,4°, 13,6°, 13,9°, 16,3°, 20,8°, 22,2°, 23,4°, 24,1°, 25,7°, 27,7°, 27,9°, 28,7°, og 29,3°, hvori røntgenpulverdiffraksjonsdiagrammet oppnås ved anvendelse av Cu Kα1-stråling (λ = 1,5406 Å) og hvori nøyaktigheten ved 2θ-verdier er i området +/- 0,1-0,2°.

30

8. Krystallinsk form ifølge krav 6 eller 7, hvilken har et smeltepunkt på 133 ± 5 °C som bestemt ved differensialskanekalorimetri ved anvendelse av en oppvarmingshastighet på 10 °C min⁻¹.

5 **9.** Krystallinsk form ifølge et hvilket som helst av kravene 6 til 8, oppnåelig ved:

i) suspendering av 20,0 g av krystallinsk form ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5 i tert-butylmetyleter (100 ml);

10 ii) omrøring med en mekanisk omrører ved romtemperatur, hvilket gir en svært tyktflytende pasta som forvandles til en tynn fluidsuspensjon med tydelig gul farge etter omrøring i 40 timer; og

iii) avfiltrering av faststoffet og tørking av samme i 4 timer under vakuum ved romtemperatur.

15 **10.** Krystallinsk form ifølge et hvilket som helst av kravene 6 til 9, hvori forbindelsen (R)-5-[3-klor-4-(2,3-dihydroksy-propoksy)-benz[Z]yliden]-2-([Z]-propylimino)-3-o-tolyl-tiazolidin-4-on er i vannfri form.

20 **11.** Farmasøytisk sammensetning omfattende en krystallinsk form ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10 og en farmasøytisk akseptabel bærer.

12. Krystallinsk form ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, eller en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 11, for anvendelse som et medikament.

25 **13.** Krystallinsk form ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, eller en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 11, til anvendelse for forebyggelsen eller behandlingen av sykdommer eller lidelser valgt fra gruppen bestående av avstøtning av transplanterte organer, slik som nyre, lever, hjerte, lunge, pankreas, kornea og hud, transplantat-mot-vert-sykdommer fremkalt av
30 stamcelletransplantasjon; autoimmune syndromer, inklusiv revmatoid artritt, multippel sklerose, inflammatorisk tarmsykdom, slik som Crohns sykdom og ulcerøs kolitt, psoriasis, psoriatisk artritt, tyroiditt, slik som Hashimotos tyroiditt,

uveo-retinititt; atopiske sykdommer, slik som rhinitt, konjunktivitt, dermatitt; astma; type-1-diabetes; autoimmune post-infeksjonssykdommer inklusive revmatisk feber og postinfeksiøs glomerulonefritt; faste tumorer og tumormetastaser.

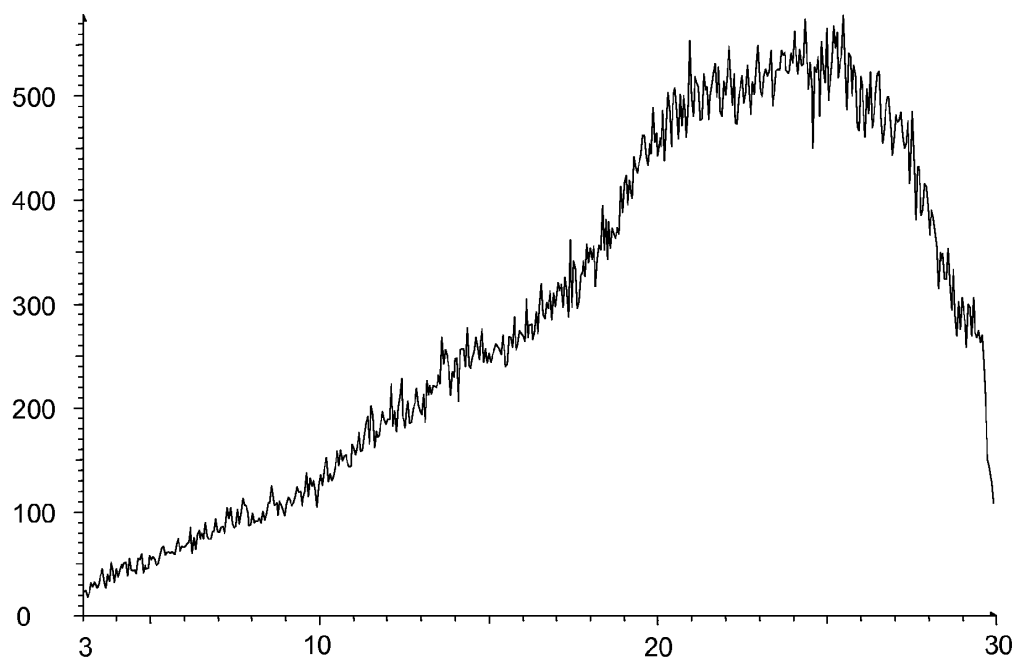
5

14. Krystallinsk form ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, eller en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 11, til anvendelse ved forebyggingen eller behandlingen av sykdommer eller lidelser som er valgt fra gruppen som omfatter avstøtning av transplanterte organer valgt fra nyre, lever, hjerte og lunge; transplantat-mot-vert-sykdommer forårsaket av stamcelletransplantasjon; autoimmune syndromer valgt fra revmatoid artritt, multippel sklerose, psoriasis, psoriatisk artritt, Crohns sykdom og Hashimotos tyroiditt og atopisk dermatitt.

15. Krystallinsk form ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, eller en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 11, til anvendelse i forebyggingen eller behandlingen av sykdommer eller lidelser valgt fra multippel sklerose og psoriasis.

1/3

Fig. 1



2/3

Fig. 2

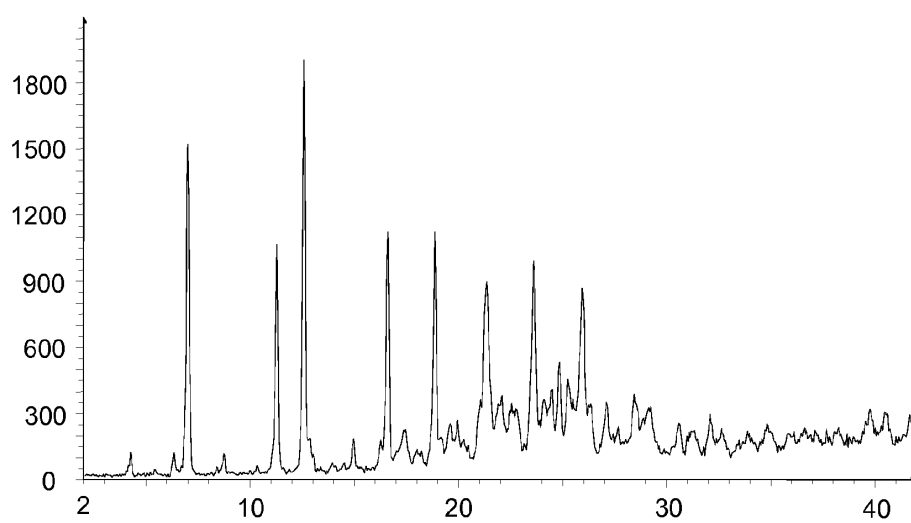
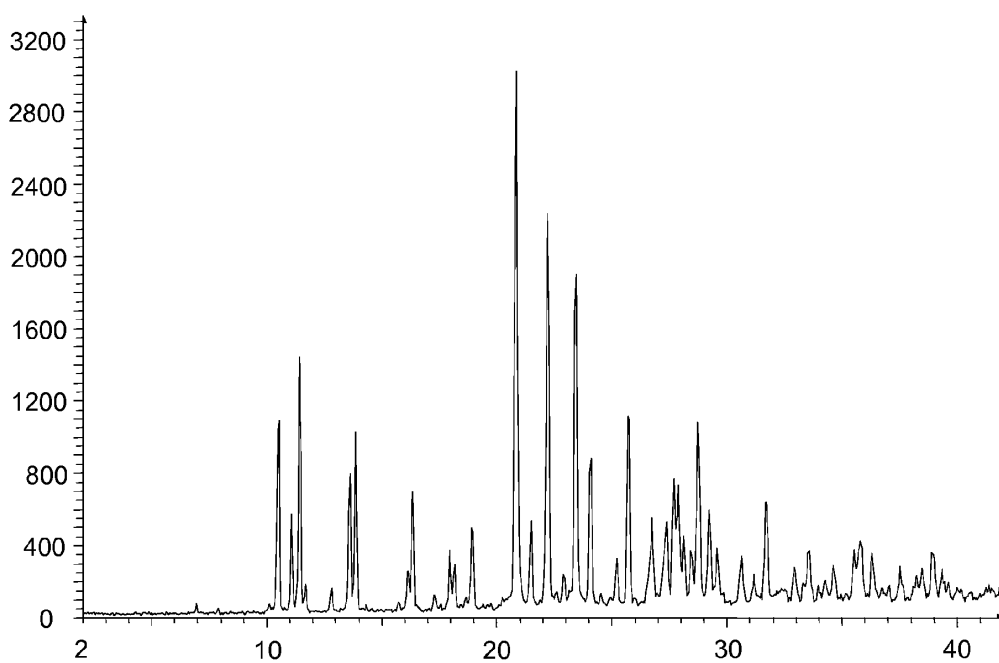


Fig. 3



3/3

Fig. 4

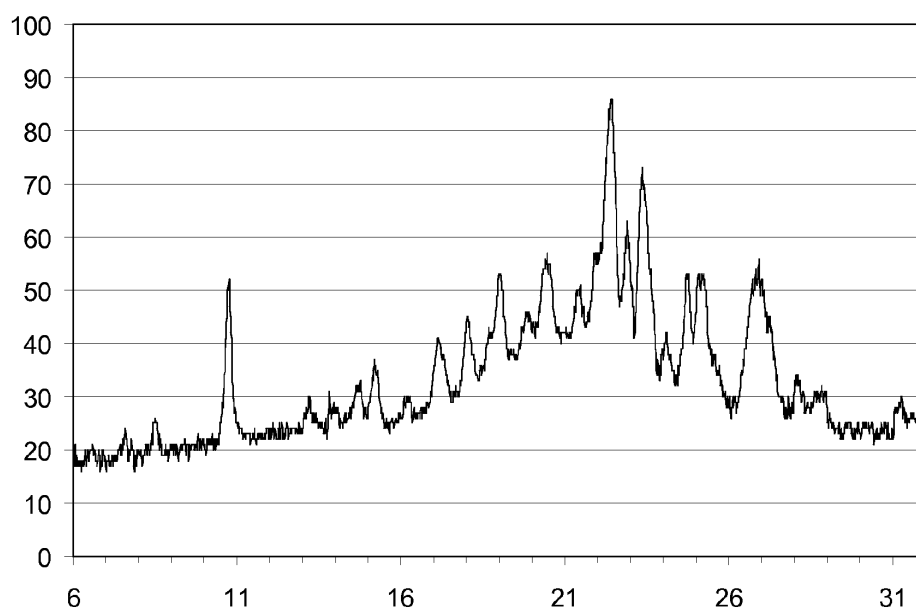


Fig. 5

