



(12) Translation of
european patent specification

(11) NO/EP 2440543 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 401/10 (2006.01)
A61K 31/4412 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
C07D 213/64 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2015.07.20
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2015.04.15
(86)	European Application Nr.	10784021.7
(86)	European Filing Date	2010.06.02
(87)	The European Application's Publication Date	2012.04.18
(30)	Priority	2009.06.03, US, 183588 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 SE SI SK SM TR
	Designated Extension States:	BA ME RS
(73)	Proprietor	Intermune, Inc., 3280 Bayshore Boulevard, Brisbane, CA 94005-1021, US-USA
(72)	Inventor	RADHAKRISHNAN, Ramachadran, 40623 Palatino Street, Fremont, CA 94539, US-USA CYR, Mike, 2034 Pembroke Bay Drive, League City, TX 77573, US-USA BOUTET, Sabine Marie-Francoise Brigitte, 6210 Waltway Drive, Houston, TX 77008, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	IMPROVED METHOD FOR SYNTHESIZING PIRFENIDONE
(56)	References Cited:	WO-A1-02/085858 WO-A1-03/014087 WO-A1-2008/147170 CN-A- 1 817 862 KR-A- 20040 022 232 WU ET AL.: "Tissue distribution and plasma binding of a novel antifibrotics drug pirfenidone in rats", ASIAN JOURNAL OF PHARMADYNAMIS AND PHARMACOKINETICS, vol. 6, no. 4, 2006, pages 351-356, XP002684997,

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. Fremgangsmåte for å syntetisere pirfenidon, omfattende
5 å blande brombenzen, 5-metyl-2-pyridon, kobberoksid og et organisk løsemiddel
under betingelser som er tilstrekkelige til å danne pirfenidon,
hvor i brombenzenet omfatter mindre enn ca. 0,15 vekt-% eller molforhold
dibrombenzen.
2. Fremgangsmåten ifølge krav 1, ytterligere omfattende å vaske pirfenidonen
10 med en saltløsning.
3. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-2, ytterligere
omfattende å ekstrahere pirfenidonen med et ekstraherende organisk
løsemiddel.
15
4. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvor i blandingen
utføres ved høye temperaturer.
5. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, ytterligere
20 omfattende å blande en base med brombenzenet, 5-metyl-2-pyridonen,
kobberoksidet og det organiske løsemiddelet.
6. Fremgangsmåten ifølge krav 5, hvor i basen er en uorganisk base.
- 25 7. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6, hvor i det
organiske løsemiddelet omfatter dimetylformamid.
8. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7, ytterligere
omfattende å krystallisere pirfenidonen fra en løsemiddelblanding omfattende
30 heptaner og toluen for å danne rensset pirfenidon.
9. Fremgangsmåten ifølge krav 8, ytterligere omfattende å rekrystallisere den
rensedet pirfenidonen ved å
løse opp minst en del av den rensede pirfenidonen i en sur vandig løsning,
35 eventuelt omfattende saltsyre, ved en temperatur på minst 35 °C for å danne en
pirfenidonløsning;
å tilsette en basisk løsning, eventuelt omfattende natriumhydroksid, til

pirfenidonløsningen inntil pH-en er minst ca. 11; og
å avkjøle den basiske pirfenidonløsningen til en temperatur under ca. 20 °C,
eventuelt under 10 °C, for å danne rekrystallisert pirfenidon.

- 5 10. Fremgangsmåten ifølge krav 8 eller 9, omfattende å utføre rensingen i
fravær av etylacetat og butanol.
- 10 11. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-10, hvori
brombenzenet omfatter mindre enn ca. 0,1 vekt-% eller molforhold
dibrombenzen.
12. Fremgangsmåten ifølge krav 15, hvori brombenzenet omfatter mindre enn
ca. 0,05 vekt-% eller molforhold dibrombenzen.
- 15 13. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-12
ytterligere omfattende å formulere pirfenidonen til en farmasøytisk
sammensetning ved å kombinere den med en farmasøytisk akseptabel eksipient.
- 20 14. Fremgangsmåten ifølge krav 13
, hvori den farmasøytiske sammensetningen er i form av et faststoff, en flytende
løsning, en emulsjon, en suspensjon, et pulver, en sirup, en eliksir, en krem, en
salve, en tablett, en kapsel, en pastill, en sugetablett eller et granulat.
- 25 15. Fremgangsmåten ifølge krav 13
, hvori den farmasøytiske sammensetningen er egnet for oral administrering.
16. Fremgangsmåten ifølge krav 15
, hvori den farmasøytiske sammensetningen er i form av et granulat, en kapsel
eller en tablett.