



(12) Translation of new
European patent specification
After opposition procedure

(11) NO/EP 2579902 B2

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.

A61K 51/04 (2006.01)
A61K 51/12 (2006.01)
A61K 101/02 (2006.01)
C07B 59/00 (2006.01)
C07C 213/08 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2017.12.11
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.07.12
(45)	Decision of the opposition in EPO	2019.08.14
	Decision of the opposition in NIPO	2019.11.18
(86)	European Application Nr.	11723431.0
(86)	European Filing Date	2011.05.30
(87)	The European Application's Publication Date	2013.04.17
(30)	Priority	2010.06.04, EP, 10164949
(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
(73)	Proprietor	Piramal Imaging SA, Route de l'Ecole 13, 1753 Matran, Sveits
(72)	Inventor	BERNDT, Mathias, Lepsiusstr. 42, 12163 Berlin, Tyskland FRIEBE, Matthias, Räuschstr. 8, 13509 Berlin, Tyskland SAMSON, Fabrice, 301, 3rd Fl. Plus III124-13 Itaewon-dongYongsan-gu, Seoul 140-858, Sør-Korea BRAUN, Rainer, Fasanenstr. 58, 10719 Berlin, Tyskland GARKE, Gunnar, Wiesengrundstr. 4, 42781 Haan, Tyskland PATT, Marianne, Dresdner Str. 17 D, 04103 Leipzig, Tyskland SCHILDAN, Andreas, Kieler Str. 33, 04357 Leipzig, Tyskland SMUDA, Christoph, Hangstr. 3, CH-8952 Schlieren, Sveits
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	METHOD FOR PRODUCTION OF F-18 LABELED AMYLOID BETA LIGANDS
(56)	References Cited:	WO-A1-2011/003591 WO-A2-2006/066104 WO-A1-2009/059977 WO-A1-2004/043497

WO-A1-2008/009444

US-A1- 2010 113 763

SERDONS, K. ET AL: JNM -THE JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE, vol. 48, 2008, page 2071,

Letter - Department of Health & Human Services - NDA 21-870

BRETTSCHEIDER ET AL: J. CHROMATOGR. B, vol. 878 , pages 763-768, XP026933291,

PAOLILLO ET AL: J. LABEL. COMPD. RADIOPHARM, vol. 52 , pages 553-558, XP055136164,

ALAUDDIN ET AL: J. LABEL. COMPD. RADIOPHARM, vol. 48, 2005, pages 941-950, XP055481321,

ZHANG ET AL: NUCLEAR MEDICINE AND BIOLOGY, vol. 34, 2007, pages 89-97,

Declaration, filed March7,2016 + Curriculum Vitae Santiago Bullich Roig

BOURGEOIS ET AL: J. PHARM. BIOMED. ANAL., vol. 45, 2007, pages 154-157,

XP022241833,

JACOBSON, M. ET AL: APPLIED RADIATION AND ISOTOPES, vol. 67, 2009, pages 990-995,

Springer Science + Business Media, LLC: Basics of PET Imaging Physics, Chemistry and Regulations, 2010, pages 151-178,

KATSIFIS ET AL: APPL. RADIAT. ISOT, vol. 64, 2006, pages 27-31, XP005134387,

KUMAR ET AL: J. PHARM. PHARM. SCI, vol. 10, 2007, pages 256s-265s, XP055481274,

KÄMÄRÄINEN ET AL: J. OF LABELLED COMPOUNDS AND RADIOPHARMACEUTICALS, vol. 47, 2004, pages 37-45, XP055481316,

PATT ET AL: J RADIOANAL NUCL CHEM, vol. 284, 2010, pages 557-562,

LISTER-JAMES, J. ET AL: SEMINARS IN NUCLEAR MEDICINE, 2011, pages 557-562,

GRIERSON ET AL: J. NUCL. MED., vol. 30, no. 3, March 1989 (1989-03), pages 343-350,

XP000033832,

DUCHARME, J. ET AL: JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE TECHNOLOGY, vol. 37, no. 3, September 2009 (2009-09), pages 164-169,

LEHEL ET AL: J. LABEL. COMPD. RADIOPHARM, vol. 52, 15 May 2009 (2009-05-15), pages 177-181, XP055481264,

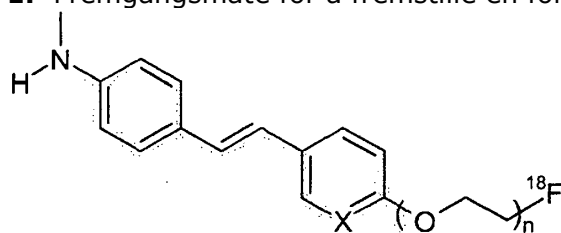
ZHANG ET AL: "F-18 Polyethyleneglycol stilbenes as PET imaging agents targeting Abeta aggregates in the brain", NUCLEAR MEDICINE AND BIOLOGY, ELSEVIER, NY, US, vol. 32, no. 8, 1 November 2005 (2005-11-01), pages 799-809, XP005129336, ISSN: 0969-8051, DOI: 10.1016/J.NUCMEDBIO.2005.06.001 cited in the application

S. R. CHOI ET AL: "Preclinical Properties of 18F-AV-45: A PET Agent for A Plaques in the Brain", THE JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE, vol. 50, no. 11, 16 October 2009 (2009-10-16), pages 1887-1894, XP55007729, ISSN: 0161-5505, DOI: 10.2967/jnumed.109.065284 cited in the application

HUNG ET AL: "Comparison of various requirements of the quality assurance procedures for 18F-FDG injection", J. NUCL. MED, vol. 43, no. 11, 2002, pages 1495-1506, XP002678504,

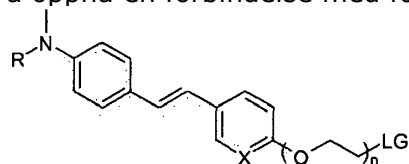
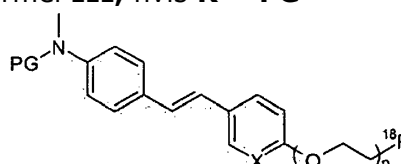
SCOTT, P. ET AL: APPLIED RADIATION AND ISOTOPES, vol. 67, 2009, pages 88-94, XP025686472,

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 fremstille en forbindelse med formel **I****I**

5 omfattende trinnene med:

Trinn 1: Radiomerking av en forbindelse med formel **II** med et F-18 fluoriseringsmiddel for å oppnå en forbindelse med formel **I**, hvis **R** = H eller for å oppnå en forbindelse med formel **III**, hvis **R** = **PG**

**II****III**

10 **Trinn 2:** Hvis **R** = **PG**, spalting av den beskyttende gruppen **PG** for å oppnå en forbindelse med formel **I**

Trinn 3: Rensing og formulering av en forbindelse med formel **I** hvori:

n = 1-6,

15 **X** er valgt fra gruppen bestående av

a) CH,

b) N,

R er valgt fra gruppen bestående av

a) H,

20 b) **PG**,

PG er en "amin-beskyttende gruppe",

LG er en fraspaltelig gruppe,

hvor det i trinn 3 anvendes en HPLC-fremgangsmåte, hvori HPLC-løsemiddelet eller løsemiddelblandingen er del av en injiserbar formulering av forbindelse **I** egnet for injisering i mennesker, hvori HPLC-løsemiddelet er valgt fra gruppen

25 bestående av etanol, en vandig buffer eller en blanding av etanol / vandig buffer.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvori **PG** er valgt fra gruppen bestående av:

- a) Boc,
- b) trityl og
- c) 4-metoksytrityl.

5 **3.** Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2, hvori **LG** er valgt fra gruppen bestående av:

- a) halogen og
 - b) sulfonyloksy,
- halogen er klor, brom eller jod.

10

4. Fremgangsmåte ifølge krav 3, hvori sulfonyloksy er valgt fra gruppen omfattende:

- a) metansulfonyloksy,
- b) *p*-toluensulfonyloksy,
- c) (4-nitrofenyl)sulfonyloksy,
- d) (4-bromfenyl)sulfonyloksy.

15

5. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvori $n = 3$ og $X = CH$.

20

6. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvori $n = 3$, $X = CH$, $R = Boc$ og $LG = metansulfonyloksy$.

7. Fremgangsmåte ifølge kravene 1-6, hvori den vandige bufferen er valgt fra gruppen av oppløsninger av natriumklorid, natriumfosfatbuffer, askorbinsyre, askorbatbuffer eller blandinger derav.

25

8. Fremgangsmåte ifølge kravene 1-7, hvori HPLC-løsemiddelet er en blanding av etanol og en vandig buffer omfattende askorbinsyre eller askorbatbuffer eller blandinger derav.

30

9. Fremgangsmåte ifølge kravene 1-8, hvori 10-50 μmol av en forbindelse med formel II anvendes.

10. Fremgangsmåte ifølge kravene 1-9, hvori fremgangsmåten utføres som en fullstendig automatisert prosess.

35