



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2580225 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 309/10 (2006.01)
A61K 31/70 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

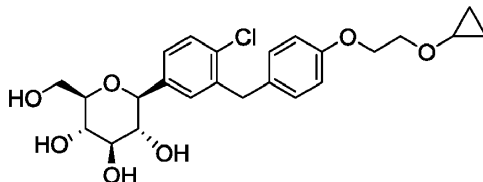
(21)	Translation Published	2018.11.19
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.07.18
(86)	European Application Nr.	11791943.1
(86)	European Filing Date	2011.06.10
(87)	The European Application's Publication Date	2013.04.17
(30)	Priority	2010.06.12, WO, PCT/CN10/073865
(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
	Designated Extension States:	BA ME
(73)	Proprietor	Theracos Sub, LLC, 225 Cedar Hill Street, Suite 200, Marlborough, MA 01752, USA
(72)	Inventor	CAI, Mengzhuang, Room 1302No. 3Lane 31Lan Cun RdPudong, Shanghai 200127, Kina LIU, Qian, Room 701No.7Lane 999Ding Xiang RdPudong, Shanghai 200135, Kina XU, Ge, Room 301Building 36No. 1155Guanglan RoadZhangjiang TownPudong New District, Shanghai 201203, Kina LV, Binhua, Room 1303Building 42No. 825Chenhui RoadPudong New District, Shanghai 201203, Kina SEED, Brian, 2 Hawthorne PlaceApt. 2JBoston, Massachusetts 02114, USA ROBERGE, Jacques Y., 57 Southern WayPrinceton, New Jersey 08540, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	CRYSTALLINE FORM OF BENZYL BENZENE SGLT2 INHIBITOR
(56)	References Cited:	WO-A1-01/27128, WO-A1-2009/026537, WO-A2-2010/022313, 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, ISSN: 0340-1022, DOI: 10.1007/3-540-69178-2_5 ISBN: 978-3-540-36760-4, WO-A2-2008/144346, CN-A- 1 407 990, WO-A1-2010/009243

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 forbindelsen med formel:



karakterisert ved

5 (a) et røntgenpulverdiffraksjonsmønster (XRPD-mønster) som omfatter topper ved 11,2, 12,9, 15,5, 17,8, 19,1, 20,0, 20,6, 20,7, 21,2 og 22,8 grader 2θ ($\pm 0,1$ grader 2θ), hvori XRPD lages ved hjelp av $\text{CuK}\alpha_1$ -stråling; eller

(b) et Raman-spekter som omfatter topper ved 353, 688 og 825 cm^{-1} ; eller

(c) Raman-toppene i samsvar med de i figur 4.

10 2. Den krystallinske formen ifølge krav 1, karakterisert ved et XRPD-mønster som omfatter topper ved 11,2, 12,9, 15,5, 17,8, 19,1, 20,0, 20,6, 20,7, 21,2 og 22,8 grader 2θ ($\pm 0,1$ grader 2θ), hvori XRPD lages ved hjelp av $\text{CuK}\alpha_1$ -stråling.

3. Den krystallinske formen ifølge krav 2, karakterisert ved:

15 (a) et XRPD-mønster som videre omfatter en eller flere topper ved 5,4, 11,3, 11,9, 16,3, 23,0, 23,4, 23,6, 23,9, 24,7, 25,4, 25,8, 27,8 og 28,2 grader 2θ ($\pm 0,1$ grader 2θ), hvori XRPD lages ved hjelp av $\text{CuK}\alpha_1$ -stråling; eller

(b) XRPD-toppene ifølge de i figur 2.

4. Den krystallinske formen ifølge krav 1, karakterisert ved:

20 (a) et Raman-spekter som omfatter topper ved 353, 688, 825, 1178, 1205, 1212, 1608, 2945, 3010 og 3063 cm^{-1} ; eller

(b) Raman-toppene ifølge de i figur 4.

5. Den krystallinske formen ifølge krav 1, karakterisert ved

25 (a) et røntgenpulverdiffraksjonsmønster (XRPD-mønster) som omfatter topper ved 11,2, 12,9, 15,5, 17,8, 19,1, 20,0, 20,6, 20,7, 21,2 og 22,8 grader 2θ ($\pm 0,1$ grader 2θ), hvori XRPD lages ved hjelp av $\text{CuK}\alpha_1$ -stråling; og

et Raman-spekter som omfatter topper ved 353, 688 og 825 cm^{-1} ;

fortrinnsvis

- (b) et røntgenpulverdiffraksjonsmønster (XRPD-mønster) som omfatter topper ved 5,4, 11,2, 11,3, 11,9, 12,9, 15,5, 16,3, 17,8, 19,1, 20,0, 20,6, 20,7, 21,2, 22,8, 23,0, 23,4, 23,6, 23,9, 24,7, 25,4, 25,8, 27,8 og 28,2 grader 2θ ($\pm 0,1$ grader 2θ), hvori
- 5 XRPD fremstilles ved hjelp av $\text{CuK}\alpha_1$ -stråling; og

et Raman-spekter som omfatter topper ved 353, 688, 825, 1178, 1205, 1212, 1608, 2945, 3010 og 3063 cm^{-1} .

6. Den krystallinske formen ifølge krav 1, karakterisert ved:

- (a) en DSC-endoterm ved ca. 136°C ; eller
- 10 (b) enhetscelldataene ifølge figur 7.

7. Farmasøytisk sammensetning som omfatter en farmasøytisk akseptabel eksipiens og en krystallinsk form av forbindelsen (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-klor-3-(4-(2-syklopropoksyetoksy)benzyl)fenyl)-6-(hydroksymetyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol som definert i et hvilket som helst av kravene 1 til 6.

- 15 8. Krystallinsk form av en forbindelse ifølge krav 1, som er isotopmerket.

9. Fremgangsmåte for fremstilling av en krystallinsk form av forbindelsen ifølge krav 1, idet fremgangsmåten omfatter trinnene:

- (a) å kombinere (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-klor-3-(4-(2-syklopropoksyetoksy)benzyl)fenyl)-6-(hydroksymetyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-
- 20 triol bis(L-prolin)-kompleks og et egnet løsningsmiddel med blanding for å danne en løsning;
- (b) å tilsette et utfellende løsningsmiddel til løsningen for å tilveiebringe en blanding; og
- (c) å isolere den krystallinske formen fra blandingen.

- 25 10. Fremgangsmåten ifølge krav 9, hvori:

- (a) løsningsmidlet i trinn (a) er valgt fra gruppen som består av metanol og etanol; eller
- (b) løsningsmidlet i trinn (a) er metanol; eller
- (c) det utfellende løsningsmidlet er vann; eller

- (d) løsningsmidlet i trinn (a) er metanol og det utfellende løsningsmidlet er vann, fortrinnsvis hvori;
- (i) forholdet mellom metanol og vann i blandingen i trinn (b) er fra 1:1 til 1:9 i volum; eller
- 5 (ii) forholdet mellom metanol og vann i blandingen i trinn (b) er ca. 1:5 i volum; eller
- (e) forholdet mellom kompleks og løsningsmiddel og utfellende løsningsmiddel i blandingen i trinn (b) er fra 1:10 til 1:25 (vekt/volum); eller
- (f) blandingen i trinn (b) videre omfatter en base; eller
- (g) blandingen i trinn (b) videre omfatter et salt; eller
- 10 (h) blandingen i trinn (b) videre omfatter et frøkrystall av forbindelsen ifølge krav 1.
11. Fremgangsmåte for fremstilling av en krystallinsk form av forbindelsen ifølge krav 1, idet fremgangsmåten omfatter trinnene:
- (a) å kombinere (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-klor-3-(4-(2-syklopropoksyetoksy)benzyl)fenyl)-6-(hydroksymetyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-
- 15 triol og et egnet løsningsmiddel med blanding for å danne en løsning; og
- (b) å isolere den krystallinske formen fra løsningen.
12. Fremgangsmåten ifølge krav 11, idet fremgangsmåten omfatter trinnene:
- (a) å kombinere amorf (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-klor-3-(4-(2-syklopropoksyetoksy)benzyl)fenyl)-6-(hydroksymetyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-
- 20 triol og et egnet løsningsmiddel med blanding for å danne en løsning; og
- (b) å tilsette et utfellende løsningsmiddel til løsningen for å danne en blanding; og
- (c) å isolere den krystallinske formen fra blandingen.
13. Fremgangsmåten ifølge krav 11, som videre omfatter å tilsette et utfellende løsningsmiddel til løsningen, fortrinnsvis hvori:
- 25 (a) løsningsmidlet i trinn (a) er valgt fra gruppen som består av metanol og etanol; eller
- (b) løsningsmidlet i trinn (a) er metanol; eller
- (c) det utfellende løsningsmidlet er vann; eller

(d) løsningsmidlet i trinn (a) er metanol og det utfellende løsningsmidlet er vann, fortrinnsvis hvori:

(i) forholdet mellom metanol og vann i blandingen i trinn (b) er fra ca. 1:1 til 1:9 i volum; eller

5 (ii) forholdet mellom metanol og vann i blandingen i trinn (b) er ca. 1:5 i volum; eller

(e) forholdet mellom kompleks og løsningsmiddel og utfellende løsningsmiddel i blandingen i trinn (b) er fra 1:1 til 1:9 i volum; eller

(f) løsningen videre omfatter et frøkrystall av forbindelsen ifølge krav 1.

14. Fremgangsmåten ifølge krav 13, hvori (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-klor-3-(4-(2-syklopropoksyetoksy)benzyl)fenyl)-6-(hydroksymetyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-
10 triol er amorft (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-klor-3-(4-(2-syklopropoksyetoksy)benzyl)fenyl)-6-(hydroksymetyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol.

15. Fremgangsmåten ifølge krav 14, hvori det amorge (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-klor-3-(4-(2-syklopropoksyetoksy)benzyl)fenyl)-6-(hydroksymetyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triolet fremstilles fra (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-klor-3-(4-(2-syklopropoksyetoksy)benzyl)fenyl)-6-(hydroksymetyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol bis(L-prolinet) ved

(a2) å kombinere (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-klor-3-(4-(2-syklopropoksyetoksy)benzyl)fenyl)-6-(hydroksymetyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol bis(L-prolin)-komplekset og en egnet løsningsmiddelblanding med blanding for å danne en løsning; og

(a3) å isolere amorft (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-klor-3-(4-(2-syklopropoksyetoksy)benzyl)fenyl)-6-(hydroksymetyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol fra løsningen i trinn (a2), fortrinnsvis hvori:

(a) løsningsmiddelblanding i trinn (a2) omfatter et organisk løsningsmiddel og et vandig løsningsmiddel; eller

(b) løsningsmiddelblanding i trinn (a2) omfatter etylacetat og vann.

16. Krystallinsk form av forbindelsen ifølge krav 1 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en sykdom eller tilstand berørt av å hemme
30

SGLT2, idet fremgangsmåten omfatter å administrere til et individ med behov derav, en terapeutisk effektiv mengde av en sammensetning som omfatter en krystallinsk form av forbindelsen ifølge krav 1, eventuelt hvori sykdommen eller tilstanden er valgt fra gruppen som består av diabetes mellitus type 1, diabetes mellitus type 2, 5 hyperglykemi, diabetiske komplikasjoner, insulinresistens, metabolsk syndrom, hyperinsulinemi, hypertensjon, hyperurikemi, fedme, ødem, dyslipidemi, kronisk hjertesvikt, aterosklerose og kreft.