



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2632934 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 7/23 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2017.02.20
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.11.30
(86)	European Application Nr.	11776156.9
(86)	European Filing Date	2011.10.26
(87)	The European Application's Publication Date	2013.09.04
(30)	Priority	2010.10.27, EP, 10189011
(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	Ferring B.V., Polaris Avenue 144, 2132 JX Hoofddorp, NL-Nederland
(72)	Inventor	KALITA, Dipak, Sai Kiran ApartmentFlat No.: 201House No.: 4-7-15/16Raghavendra NagarNacharam, Hyderabad, Andhra Pradesh 500076, IN-India LAYEK, Mohosin, Rasikpur (Layek Para), BurdwanWest Bengal 713101, IN-India RAO, Atmakuri Venkata Dhanunjaya, S/O-Krishna RaoBurada villageGuravamRajamSrikakulam, Andhra Pradesh, IN-India POTULA, Venkat Aravinda, Flat No.: 402Vasista EnclaveOppositeKavya Nurssing HomeA.S. Raju NagarKPHBHyderabad, Andhra Pradesh 500062, IN-India GAJARE, Vikas, G-1, plot no. 70Prasanna AnjaneyaNilayamOpposite Orange Model SchoolASR NagarMiyapurHyderabad, Andhra Pradesh 500049, IN-India BALAKUMARAN, Kesavan, 5-1/276J. P NagarMiyapurHyderabad, Andhra Pradesh 500049, IN-India NILSSON, Anders, Korsakersvagen 37, 226 50 Lund, SE-Sverige JIANG, Guangcheng, 13330 Kibblings Road, San Diego, California 92130, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

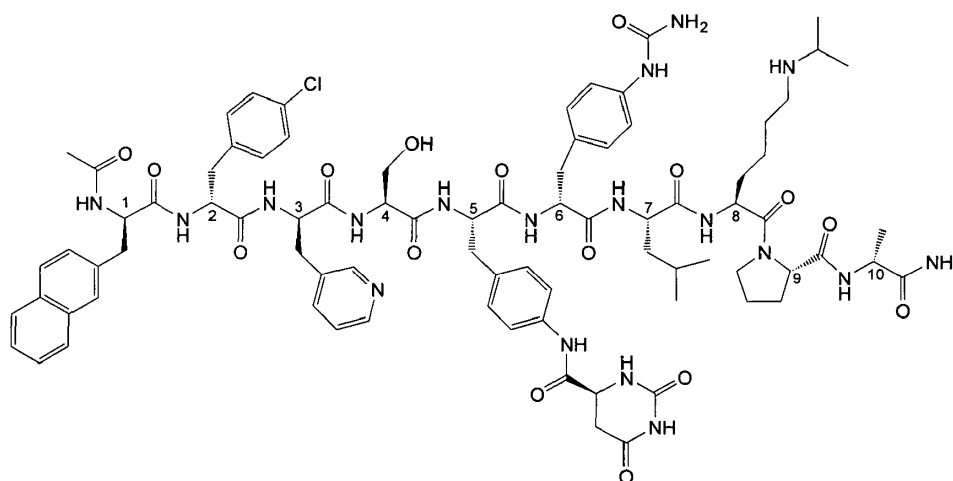
(54)	Title	PROCESS FOR THE MANUFACTURE OF DEGARELIX AND ITS INTERMEDIATES
------	-------	---

(56)	References Cited:	EP-A2- 1 630 169 WO-A1-97/34923 WO-A1-98/46634 WO-A1-99/26964 ABDEL-MAGID ET AL: "Hydrolysis of polypeptide esters with tetrabutylammonium hydroxide", TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 39, no. 21, 21 May 1998 (1998-05-21), pages 3391-3394, XP005024887, ISSN: 0040-4039, DOI: DOI:10.1016/S0040-4039(98)00511-5 FRAMPTON JAMES E ET AL: "Degarelix", DRUGS, ADIS INTERNATIONAL LTD, NZ, vol. 69, no. 14, 1 October 2009 (2009-10-01), pages 1967-1976, XP009144636, ISSN: 0012-6667, DOI: DOI:10.2165/10484080-000000000-00000
------	-------------------	---

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/>

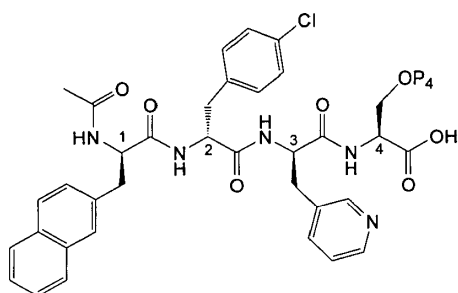
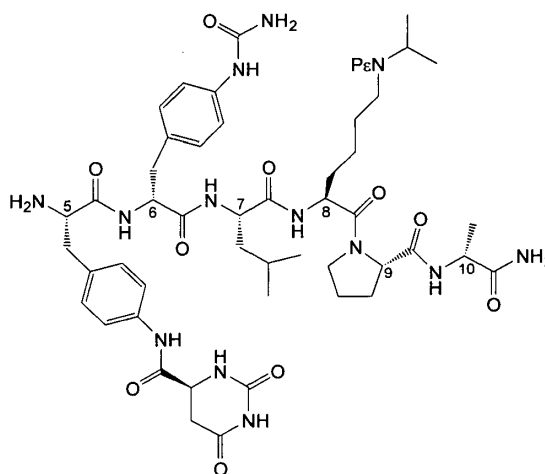
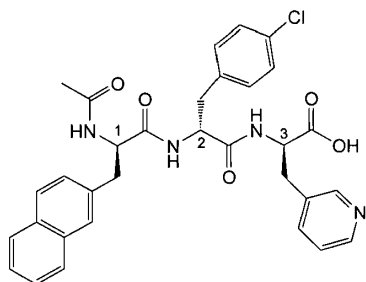
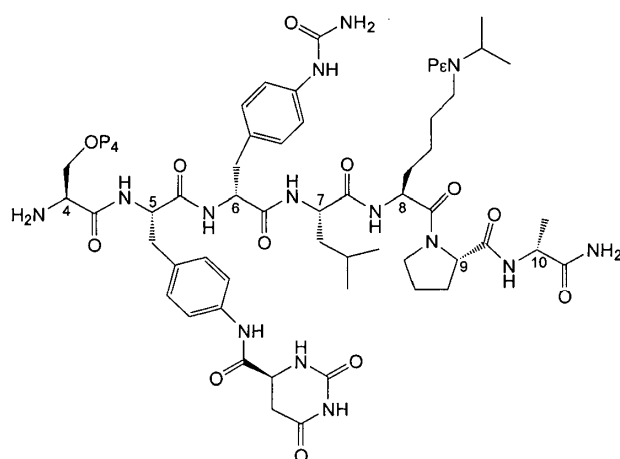
PATENTKRAV

- 5 1. Flytende-fase fremgangsmåte for fremstilling av Degarelix med formelen Ac-AA₁-AA₁₀-NH₂:

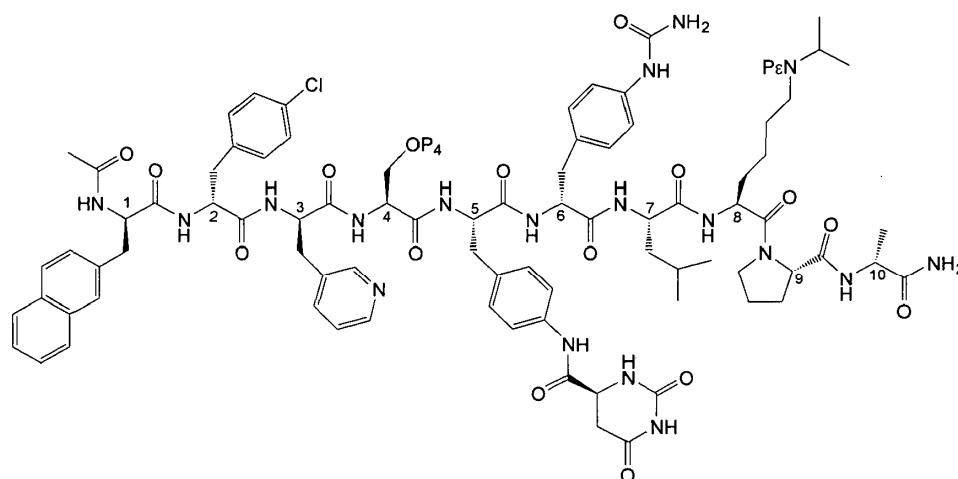
Ac-AA₁-AA₁₀-NH₂

- 10 eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav;
 som omfatter trinnet med kobling av (P₄)Ac-AA₁-AA₄ med (Pε)AA₅-AA₁₀NH₂ eller
 kobling av Ac-AA₁-AA₃ med (P₄)(Pε)AA₄-AA₁₀NH₂ i et organisk løsningsmiddel som
 omfatter de to peptidene, et peptidkoblingsreagens og en organisk aminbase oppløst
 deri, hvori Pε er en ε-aminobeskyttende gruppe og P₄ er en hydroksyl-beskyttende
 15 gruppe eller hydrogen, hvori peptidkoblingsmiddelet i tilfellet av kobling av (P₄)Ac-
 AA₁-AA₄ med (Pε)AA₅-AA₁₀NH₂ er valgt fra en eller flere av o-(7-azabenzotriazol-1-yl)-
 1,1,3,3-tetrametyluronium-heksafluorofosfat (HATU) og 2-(benzotriazol-1-yl)oksy-1,3-
 dimetylimidazolidin-heksafluorofosfat (BOP),
 og peptidene representert nedenfor:

2

(P₄)Ac-AA₁-AA₄(P_ε)AA₅-AA₁₀NH₂Ac-AA₁-AA₃(P₄)(P_ε)AA₄-AA₁₀NH₂

- 5 for å gi en beskyttet Degarelix forløper med formelen (P₄)(P_ε) Ac-AA₁-AA₁₀-NH₂:

(P₄)(P_ε)Ac-AA₁-AA₁₀-NH₂

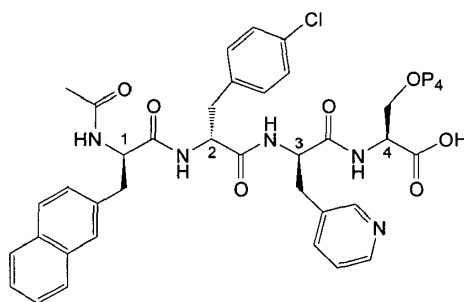
og

- 5 omfattende trinnet med spalting av den ε-aminobeskyttende gruppen P_ε fra en Degarelix forløper i henhold til formel (P₄)(P_ε)Ac-AA₁-AA₁₀-NH₂ i et organisk løsningsmiddel som omfatter forløperen og et spaltingsmiddel oppløst deri for å tilveiebringe Degarelix.
- 10 2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvori spaltingsmiddelet er trifluoreddiksyre og/eller piperidin.
3. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 2, hvori P_ε er valgt fra gruppen bestående av t-butoksykarbonyl (Boc), 9-fluorenylmetyloksykarbonyl (Fmoc)
- 15 og allyloksykarbonyl (Alloc).
4. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori den P_ε beskyttende gruppen er Fmoc, og/eller hvori det organiske løsningsmiddelet er DMF.
- 20 5. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori, i tilfellet med kobling av Ac-AA₁-AA₃ med (P₄)(P_ε)AA₄-AA₁₀NH₂, er peptid-koblingsreagenset valgt fra en eller flere av o-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluronium-heksafluorofosfat (HATU), o-(benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluronium-heksafluorofosfat (HBTU) og o-(benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-
- 25 tetrametyluroniumtetrafluorborat (TBTU) og 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)-karbodiimidhydroklorid (EDC.HCl), (2-(6-klor-1-H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametylaminium)heksafluorofosfat (HCTU), 2-(benzotriazol-1-yl)oksy-1,3-

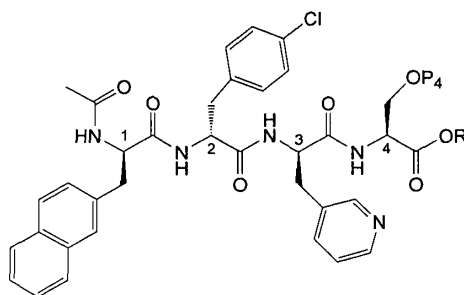
dimetylimidazolidin-heksfluorofosfat (BOP) og diisopropylkarbodiimid (DIC).

- 5 6. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1 eller 5, hvori den organiske aminbasen er valgt fra én eller flere av N,N'-diisopropyletylamin (DIPEA), N-metylmorfolin (NMM), trietylamin (TEA) eller 2,4,6-trimetylpyridin.
- 10 7. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori oppløsningen videre omfatter et koblingsadditiv valgt fra 3,4-dihydro-3-hydroksy-4-okso-1,2,3-benzotriazin (HOOBt), 1-hydroksy-7-aza-benzotriazol (HOAt) eller 1-hydroksybenzotriazol (HOBt) oppløst deri.
- 15 8. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvori den organiske aminbasen er DIPEA og peptidkoblingsreagenset er HATU, og/eller hvori den organiske aminbasen er DIPEA og peptidkoblingsadditivet er HOAt, og/eller hvori peptidkoblingsreagenset er HATU og peptidkoblingsadditivet er HOAt, og/eller hvori den organiske aminbasen er DIPEA, peptidkoblingsreagenset er HATU og peptidkoblingsadditivet er HOAt.
- 20 9. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvori den organiske aminbasen anvendes i en mengde på 2,5 til 3,5, foretrukket omtrent 3, molekvivalenter AA5-AA10 heksapeptid.
- 25 10. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvori det organiske løsningsmiddelet avkjøles til en temperatur på -10 °C eller lavere, foretrukket -15 °C eller lavere, og hvori reaksjonen deretter utføres ved denne temperaturen.
- 30 11. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 10, hvori peptidene og koblingsadditivet først oppløses i det organiske løsningsmiddelet før tilsetning av koblingsmiddelet og det organiske aminet.
12. Flytende-fase fremgangsmåte for fremstilling av et Degarelix mellomprodukt med formel (P₄)Ac-AA₁-AA₄:

5

(P₄)Ac-AA₁-AA₄

5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, som omfatter trinnet med å
hydrolysere en forbindelse med formel (P₄)Ac-AA₁-AA₄-R med et alkalisk hydroksyd,
hvor R representerer en karboksylbeskyttende gruppe, foretrukket en C-1-C₄
alkylgruppe eller benzyllgruppe, P₄ representerer hydrogen eller en
hydroksylbeskyttende gruppe:

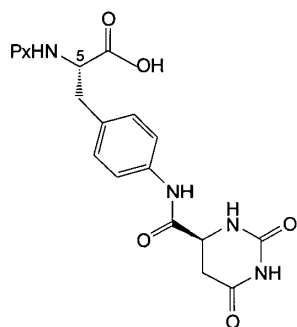
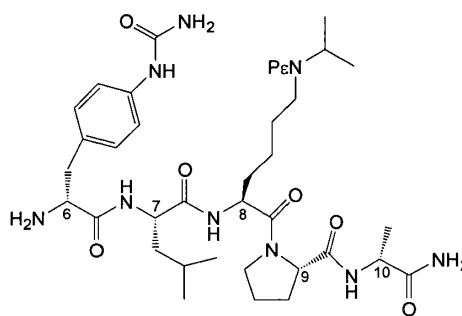
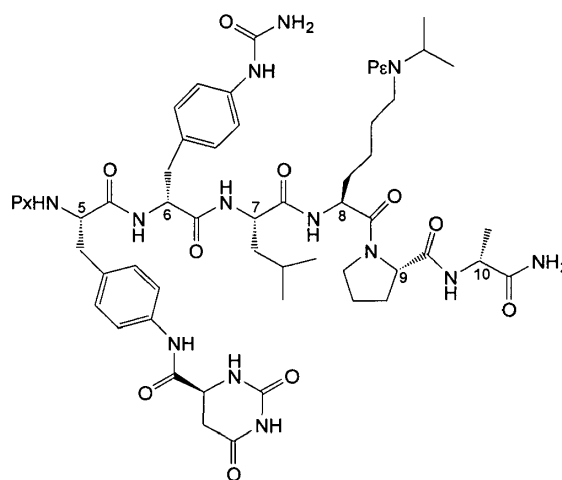
(P₄)Ac-AA₁-AA₄-R

10

og hvori det alkaliske hydroksydet er LiOH.

13. Flytende-fase fremgangsmåte for fremstilling av heksapeptidet (P_E)AA₅-
15 AA₁₀NH₂ som omfatter kobling av (P_E)AA₆-AA₁₀NH₂ og (P_X)AA₅, hvor P_X er en
aminobeskyttende gruppe og AA₅ til AA₁₀ og P_E har den samme betydning som i krav
1, for å gi (P_X)(P_E)AA₅-AA₁₀NH₂ og spalting av P_X med TFA for å gi (P_E)AA₅-AA₁₀NH₂,
hvor (P_X)(P_E)AA₅-AA₁₀NH₂, (P_E)AA₆-AA₁₀NH₂ og (P_X)AA₅ har de følgende strukturer:

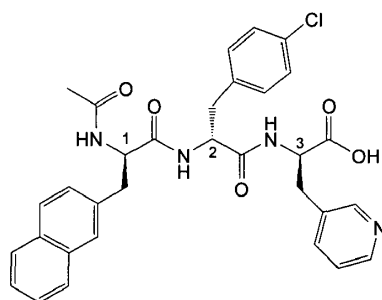
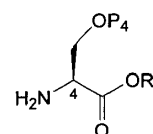
6

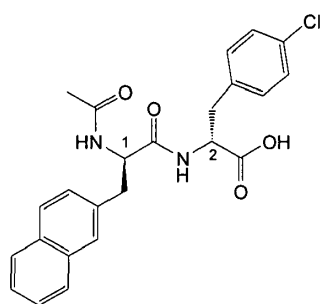
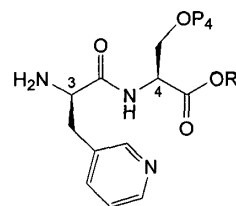
 $(P_X)AA_5$  $(P_E)AA_6-AA_{10}NH_2$  $(P_X)(P_E)AA_5-AA_{10}NH_2$

5

14. Fremgangsmåte ifølge krav 12 og/eller 13 etterfulgt av en hvilken som helst av fremgangsmåtene i krav 1 til 13.

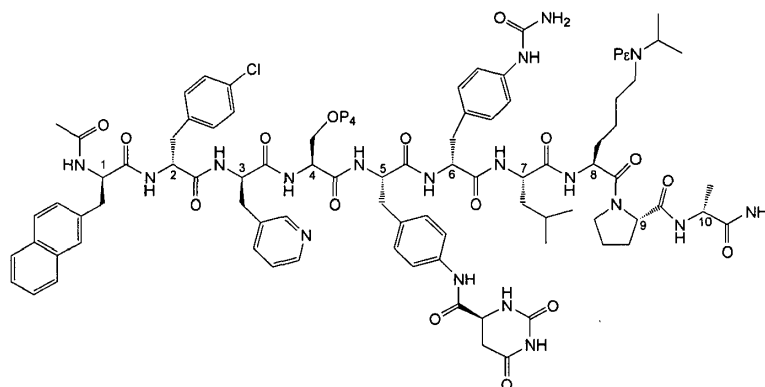
15. Fremgangsmåte ifølge krav 12 eller 14, hvori forbindelsen med formelen Ac-AA₁-AA₄-R først fremstilles ved å koble Ac-AA₁-AA₃ med (P₄)AA₄-R eller koble Ac-AA₁-AA₂ med (P₄)AA₃-AA₄-R, hvori peptidene er representert nedenfor

Ac-AA₁-AA₃ $(P_4)AA_4-R$

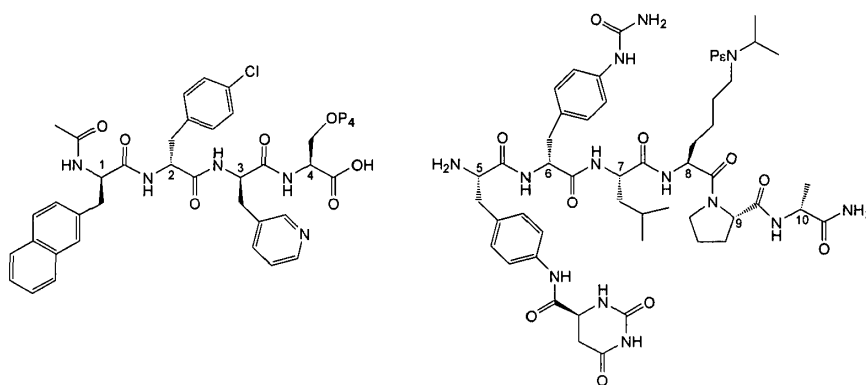
Ac-AA₁-AA₂(P₄)AA₃-AA₄-R

16. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 12 og 14 til 15, hvori R er metyl eller benzyl.

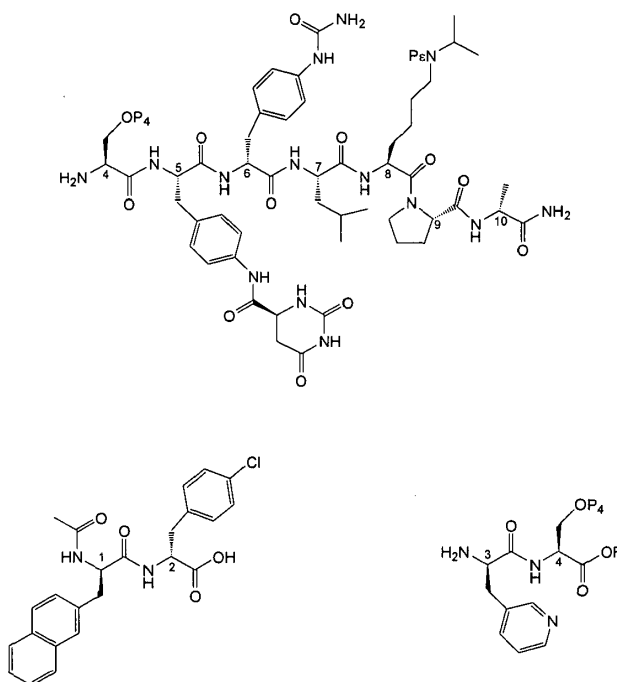
17. Mellomproduktpolypeptider med formlene:



10

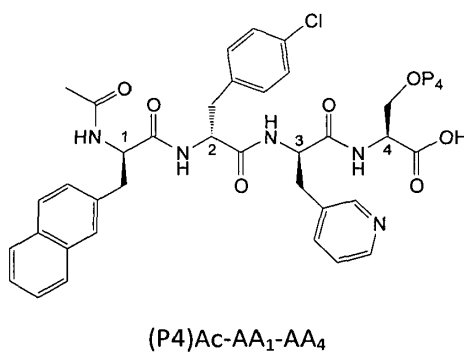


8



- 5 hvori R er en karboksylbeskyttende gruppe, foretrukket en C₁-C₄ alkylgruppe eller
benzylgruppe, P_ε er en aminobeskyttende gruppe og P₄ er hydrogen eller en
hydroksyl-beskyttende gruppe.

18. Fast-fase fremgangsmåte for fremstilling av et Degarelix mellomprodukt med
10 formelen (P₄)Ac-AA₁-AA₄:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, som omfatter trinnene:

- 15 a) omsetning av (PN)AA₂ med (P₄)AA₃-AA₄-RESIN til å gi (P₄,PN)AA₂-AA₄-
RESIN;

- b) fjerning av PN fra (P₄, PN)AA₂-AA₄-RESIN til å gi (P₄)AA₂-AA₄-RESIN;

c) omsetning av (PN)AA₁ med (P₄)AA₂-AA₄-RESIN til å gi (P₄,PN)AA₁-AA₄-RESIN;

d) hvis PN ikke er acetyl, fjerning av PN fra (P₄,PN)AA₁-AA₄-RESIN til å gi (P₄)AA₁-AA₄-RESIN og deretter acetylering av (P₄)AA₁-AA₄-RESIN til å gi (P₄)Ac-AA₁-AA₄-RESIN; og

e) spalting av (P₄)Ac-AA₁-AA₄-RESIN til å gi (P₄)Ac-AA₁-AA₄.

hvor P₄ er H eller en hydroksylbeskyttende gruppe på AA₄ og PN er en aminobeskyttende gruppe.

- 10 19. Flytende-fase fremgangsmåte for fremstilling av heksapeptidet (P_ε)AA₅-AA₁₀NH₂ ved kobling av (P₅)AA₅-AA₇ med (P_ε)AA₈-AA₁₀NH₂ til å gi (P₅,P_ε)AA₅-AA₁₀NH₂, og deretter spalting av P₅ til å gi (P_ε)AA₅-AA₁₀NH₂ (hvor P₅ er en aminobeskyttende gruppe på AA₅ og P_ε er en sidekjede-aminobeskyttende gruppe på AA₆), hvori fremgangsmåten eventuelt etterfølges av kobling av (P₄)Ac-AA₁-AA₄ til (P_ε)AA₅-AA₁₀NH₂, hvori AA₁ til AA₁₀ har den samme betydning som angitt i krav 1.
- 15