



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2632935 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 5/083 (2006.01)
C07K 1/02 (2006.01)
C07K 5/087 (2006.01)
C07K 5/09 (2006.01)
C07K 7/23 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

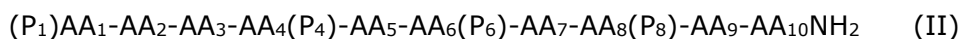
(21)	Translation Published	2016.12.12
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.09.21
(86)	European Application Nr.	11776745.9
(86)	European Filing Date	2011.10.26
(87)	The European Application's Publication Date	2013.09.04
(30)	Priority	2010.10.27, EP, 10189032
(84)	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	RASMUSSEN, Jon Holbech, Buddingevej 69C, DK-2800 Lyngby, DK-Danmark FOMSGAARD, Jens, Vinkelvej 27, DK-3520 Farum, DK-Danmark HANSEN, Stefan, Matthaeusgaden 48Cno. 422, DK-1666 Copenhagen V, DK-Danmark RASMUSSEN, Palle Hedengran, Kaermindevej 7, DK-2630 Taastrup, DK-Danmark WACHS, Wolfgang Oliver, Aebble Alle 29, DK-4500 Nykoebing Sjaelland, DK-Danmark
(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 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

1. Fremgangsmåte for væskefasefremstilling av et decapeptid som er representert ved formel (II)



hvor AA₁ er D-2Nal, AA₂ er D-4Cpa, AA₃ er D-3Pal, AA₄ er Ser, AA₅ er 4Aph (L-Hor), AA₆ er D-Aph (Cbm), AA₇ er Leu, AA₈ er Lys (IPR), AA₉ er Pro, AA₁₀ er D-Ala;

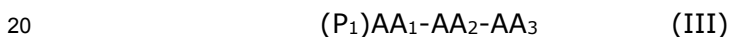
P₁ er en aminobeskyttende grupper eller acetyl;

P₄ er hydrogen eller en hydroksylbeskyttende gruppe, fortrinnsvis en hydroksylbeskyttende gruppe;

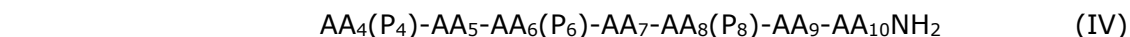
P₆ er hydrogen eller en aminobeskyttende grupper, fortrinnsvis en aminobeskyttende grupper; og

P₈ er en aminobeskyttende gruppe;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, som omfatter trinnet med kopling av et første polypeptid som er representert ved formel (III)



eller et salt derav, med et andre polypeptid som er representert ved formel (IV)



eller et salt derav, i et flytende reagensmedium i nærvær av et peptidkopplingsreagens.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvori P₁ er acetyl, P₄ er en hydroksylbeskyttende gruppe, P₆ er hydrogen eller en aminobeskyttende grupper og P₈ er en aminobeskyttende gruppe.

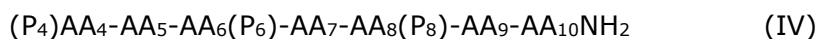
3. Flytende prosess for fremstilling av Degarelix som omfatter en fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2, etterfulgt av en fremgangsmåte som omfatter det trinn å utsette decapeptidet representert ved formel II eller et salt eller solvat derav for en

behandling med et spaltingsmiddel for fjerning av beskyttelsesgruppene P_4P_6 og P_8 .

4. Fremgangsmåte ifølge kravene 1, 2 eller 3, hvori P_1 er acetyl, P_4 er en tBu, P_6 er hydrogen eller tBut og P_8 er Boc.

5

5. Fremgangsmåte for fremstilling av et polypeptid som er representert ved formel (IV)



10

hvor

P_4 er hydrogen eller en hydroksylbeskyttende gruppe, fortrinnsvis en hydroksylbeskyttende gruppe;

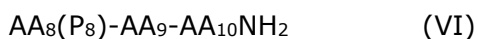
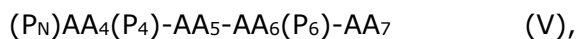
15

P_6 er hydrogen eller en aminobeskyttende grupper, fortrinnsvis en aminobeskyttende gruppe; og

P_8 er en aminobeskyttende gruppe;

ved kopling av et polypeptid som er representert ved formel (V), eller et salt eller solvat derav, sammen med et polypeptid som er representert ved formel (VI), eller et salt eller solvat derav,

20



25

og med påfølgende fjerning av avbeskyttelsesgruppen P_N , hvori AA_4 til AA_{10} , P_4P_6 og P_8 er de samme som i krav 1, og P_N er en beskyttende gruppe som kan fjernes ved hydrogenering.

30

6. Fremgangsmåte ifølge krav 5, hvori P_N er benzyloksykarbonyl som fjernes ved hydrogenering av forbindelsen $(P_N)AA_4(P_4)-AA_5-AA_6(P_6)-AA_7-AA_8(P_8)-AA_9-AA_{10}NH_2$ i nærvær av en Pd/C-katalysator.

7. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 5 eller 6, etterfulgt av fremgangsmåten ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 3.

35

8. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse $(P_N)AA_4(P_4)-AA_5-AA_6(P_6)-AA_7$, hvori AA_4 til AA_7 , P_4 og P_6 har samme betydning som i krav 1 og P_N er en beskyttende gruppe som kan fjernes ved hydrogenering, som omfatter de følgende trinn:

- (a) tilveiebringelse av $(P_{N2})AA_5-AA_6(P_6)-AA_7(P_C)$, hvor P_6 har den samme betydning som nevnt ovenfor, (P_{N2}) er en N-terminal aminobeskyttende gruppe eller hydrogen og (P_C) er en C-terminal karboksylbeskyttende gruppe som kan spaltes ved hydrogenering;
- (b) fjerning av den aminobeskyttende gruppen (P_{N2}) , hvis tilstede;
- (c) hydrogenering av $H-AA_5-AA_6(P_6)-AA_7(P_C)$ under dannelse av $H-AA_5-AA_6(P_6)-AA_7$; og
- (d) reaksjon av $H-AA_5-AA_6(P_6)-AA_7$ med en aktivert ester av $(P_N)AA_4(P_4)$ for å tilveiebringe $(P_N)AA_4(P_4)-AA_5-AA_6(P_6)-AA_7$, hvori AA_4 har den samme betydning som ovenfor, (P_4) er en hydroksylbeskyttende gruppe eller hydrogen, og P_N er en beskyttende gruppe som fortrinnsvis kan fjernes ved hydrogenering.

9. Fremgangsmåte for fremstilling av en Degarelix løsning som omfatter fremgangsmåten ifølge krav 8 etterfulgt av fremgangsmåten ifølge hvilket som helst av kravene 3 til 4.

10. Fremgangsmåte ifølge ett eller flere av de foregående krav, hvori pH holdes lavere enn 9, fortrinnsvis lavere enn 8.

11. Polypeptidforbindelser som er representert ved de følgende formler:

$AA_4(P_4)-AA_5-AA_6(P_6)-AA_7-AA_8(P_8)-AA_9-AA_{10}NH_2$,
 $(P_N)AA_4(P_4)-AA_5-AA_6(P_6)-AA_7-AA_8(P_8)-AA_9-AA_{10}NH_2$
 $(P_N)AA_4(P_4)-AA_5-AA_6(P_6)-AA_7$,
 eller salter eller solvater,

hvor AA_1 er D-2Nal, AA_2 er D-4Cpa, AA_3 er D-3Pal, AA_4 er Ser, AA_5 er 4Aph (L-Hor), AA_6 er D-Aph (Cbm), AA_7 er Leu, AA_8 er Lys (IPR), AA_9 er Pro, AA_{10} er D-Ala;

P_1 er en aminobeskyttende gruppe eller acetyl;

P_4 er hydrogen eller en hydroksylbeskyttende gruppe, fortrinnsvis en hydroksylbeskyttende gruppe;

P_6 er hydrogen eller en aminobeskyttende gruppe, fortrinnsvis en aminobeskyttende gruppe, og

P_8 er en aminobeskyttende gruppe, og P_N er en beskyttende gruppe.