



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 2914574 B1

NORWAY

(19) NO  
(51) Int Cl.  
**C07C 229/10 (2006.01)**  
**C07C 231/10 (2006.01)**  
**C07C 231/18 (2006.01)**  
**C07C 237/06 (2006.01)**  
**C07C 237/22 (2006.01)**

**Norwegian Industrial Property Office**

---

|      |                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (45) | Translation Published                                                      | 2020.02.10                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| (80) | Date of The European<br>Patent Office Publication of<br>the Granted Patent | 2019.10.02                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| (86) | European Application Nr.                                                   | 13801688.6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| (86) | European Filing Date                                                       | 2013.11.01                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| (87) | The European Application's<br>Publication Date                             | 2015.09.09                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| (30) | Priority                                                                   | 2012.11.01, GB, 201219627                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| (84) | Designated Contracting<br>States:                                          | AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ;<br>IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ;<br>SK ; SM ; TR                                                                                                                                                                                 |
| (73) | Proprietor                                                                 | Cambrex Karlskoga Ab, 691 85 Karlskoga, Sverige<br>Cambrex Profarmaco Milano, Via Curiel 34, 20067 Paullo (MI), Italia                                                                                                                                                                                                                                                            |
| (72) | Inventor                                                                   | RADAELLI, Stefano, Via de Chirico 4, 20900 Monza (MB), Italia<br>ZURLO, Giuseppe, Via Gramsci, 34, 20067 Paullo (MI), Italia<br>EKLUND, Lars, Brinkvägen 51, 903 21 Umeå, Sverige<br>EEK, Margus, Rohuneeme tee 107a, 74012 Viimsi Vald Harjumaa, Estland<br>MAASALU, Ants, Kalevipoja 3-63, Tallinn 13625, Estland<br>SCHMIDT, Malle, E. Vilde tee 92-29, 12914 Tallinn, Estland |
| (74) | Agent or Attorney                                                          | ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

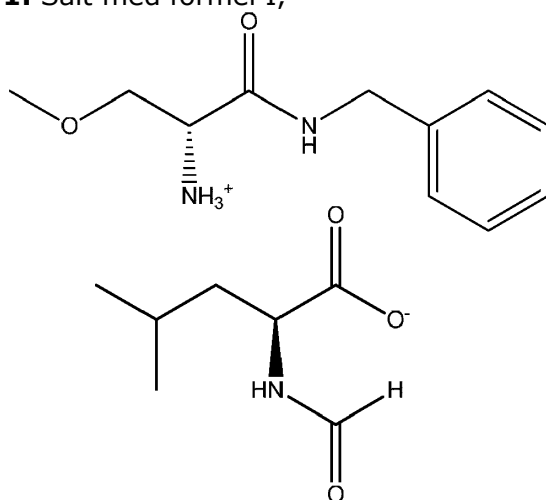
---

|      |                      |                                        |
|------|----------------------|----------------------------------------|
| (54) | Title                | <b>NEW PROCESS</b>                     |
| (56) | References<br>Cited: | WO-A1-2010/052011<br>WO-A2-2011/061610 |

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**

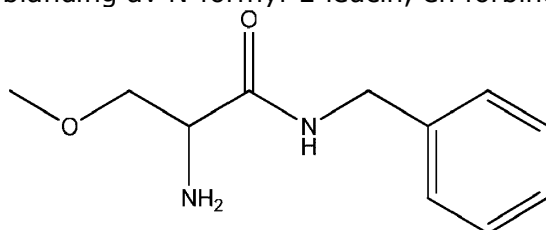
**1.** Salt med formel I,



5 eller et solvat derav.

**2.** Saltet ifølge krav 1, som har et prosentvis diasteromerisk overskudd i prosent på mer enn 90 %.

10 **3.** Fremgangsmåte for isolering av salt med formel I som definert i krav 1 eller krav 2, hvilken fremgangsmåte omfatter utfelling av saltet med formel I fra en blanding av N-formyl-L-leucin, en forbindelse med formel II,



og et løsemiddel for forbindelsen med formel II.

15

**4.** Fremgangsmåten ifølge krav 3, hvori:

N-formyl-L-leucinet har et prosentvis enantiomerisk overskudd av L-enantiomerene på mer enn 95 %; og/eller

fremgangsmåten omfatter tilsetning av N-formyl-L-leucin til en blanding av en forbindelse med formel II og et løsemiddel for forbindelsen med formel II.

20

**5.** Fremgangsmåten ifølge krav 3 eller krav 4, hvori fremgangsmåten utføres i nærvær av en racemiseringspromotor.

**6.** Fremgangsmåten ifølge krav 5, hvori:

racemiseringspromotoren er valgt fra gruppen bestående av 5-nitrosalicylaldehyd, 3,5-diklorsalicylaldehyd, 2-nitrobenzaldehyd, 4-nitrobenzaldehyd, 2,4-dinitrobenzaldehyd, salicylaldehyd og pyridoksal-5'-fosfat; og/eller

racemiseringspromotoren er til stede med 2 til 20 mol-% i forhold til forbindelsen med formel II.

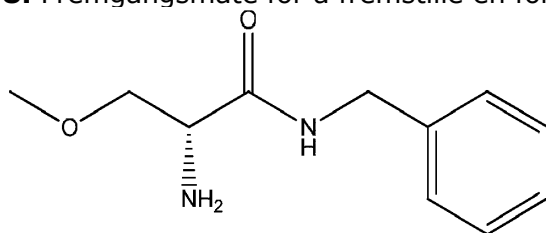
**7.** Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 3 til 6, hvori:

løsemiddelet for forbindelsen med formel II er ett eller flere organiske løsemidler valgt fra gruppen bestående av toluen, et xylen, etylbenzen, et alkylbenzen, et halobenzen, et nitrobenzen, et metoksybenzen, 2-propanol, metylsykloheksan, et heptan, et alkenylacetat og et alkylacetat;

løsemiddelet for forbindelsen med formel II er isopropylacetat, toluen eller en blanding av isopropylacetat og isopropanol; og/eller

fremgangsmåten er utføres ved en temperatur fra 30 °C til 80 °C.

**8.** Fremgangsmåte for å fremstille en forbindelse med formel IIA,



IIA

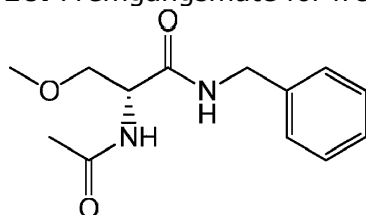
der fremgangsmåten omfatter trinnet med å reagere et salt med formel I, som definert i krav 1 eller krav 2, med en base.

**9.** Fremgangsmåte for å fremstille en forbindelse med formel IIA som definert i krav 8, der fremgangsmåten omfatter trinnene:

(a) å isolere et salt med formel I ifølge en fremgangsmåte som definert i et hvilket som helst av kravene 3 til 7; og

(b) å reagere det isolerte saltet med formel I med en base.

**10.** Fremgangsmåte for fremstilling av lakosamid (formel III):



III

hvilken fremgangsmåte omfatter enten:

(a) en fremgangsmåte som definert i et hvilket som helst av kravene 3 til 7, etterfulgt av reaksjon av saltet med formel I med en acetyldonor, eventuelt i nærvær av en base; eller

(b) en fremgangsmåte som definert i krav 8 eller krav 9, etterfulgt av reaksjon av forbindelsen med formel IIA med en acetyldonor.

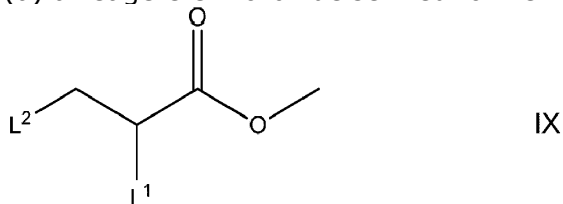
**11.** Fremgangsmåte ifølge krav 10, hvori acetyldonoren er et forgrenet eller lineært C<sub>2-8</sub>-1-alkenylacetat, eventuelt hvori acetyldonoren er isopropenylacetat.

**12.** Fremgangsmåte ifølge krav 10, hvori acetyldonoren er eddiksyreanhydrid.

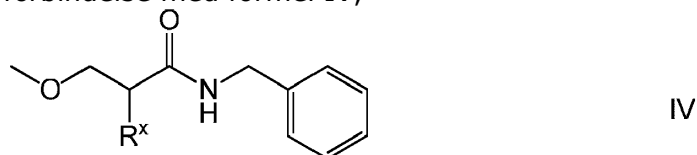
**13.** Fremgangsmåte for å fremstille en polymorf av lakosamid med et røntgenpulverdiffraksjonsmønster inneholdende spesifikke topper med høy intensitet ved 8,4 ° (± 0,1 °), 13,1 ° (± 0,1 °), 20,9 ° (± 0,1 °), 21,5 ° (± 0,1 °), 25,0 ° (± 0,1 °) og 25,4 ° (± 0,1 °) 2θ, hvilken fremgangsmåte omfatter fremgangsmåten med å oppnå lakosamid som definert i et hvilket som helst av kravene 10 til 12 etterfulgt av krystallisering av lakosamidet i et egnet løsemiddel.

**14.** Fremgangsmåte for å fremstille en polymorf av lakosamid med et røntgenpulverdiffraksjonsmønster inneholdende spesifikke topper med høy intensitet ved 8,4 ° (± 0,1 °), 13,1 ° (± 0,1 °), 20,9 ° (± 0,1 °), 21,5 ° (± 0,1 °), 25,0 ° (± 0,1 °) og 25,4 ° (± 0,1 °) 2θ, hvilken fremgangsmåte omfatter følgende trinn:

(a) å reagere en forbindelse med formel IX,



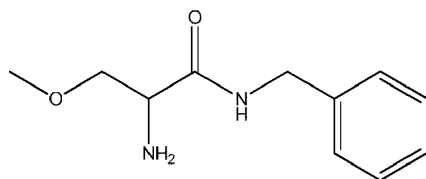
hvori L<sup>1</sup> og L<sup>2</sup> uavhengig representerer et halogenatom, for å frembringe en forbindelse med formel IV,



hvori R<sup>x</sup> representerer en NH-benzylgruppe;

(b) å redusere forbindelsen med formel IV oppnådd i trinn (a) for å frembringe forbindelsen med formel II

4



II

;

(c) å isolere et salt med formel I, som definert i krav 1 eller krav 2, ifølge fremgangsmåten i et hvilket som helst av kravene 3 til 7, ved å anvende forbindelsen med formel II som dannet i trinn (b);

5 (d) å reagere produktet oppnådd i trinn (c) med en acetyldonor, eventuelt i nærvær av en base, for å danne lakosamid; og

(e) å krystallisere produktet oppnådd i trinn (d) i et egnet løsemiddel.

10 **15.** Fremgangsmåte for å fremstille en farmasøytisk formulering omfattende lakosamid, der fremgangsmåten omfatter en fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 10 til 14, etterfulgt av blanding av lakosamidet med én eller flere farmasøytisk akseptable adjuvanser, tynnere og/eller bærere og eventuelt ett eller flere andre farmakologisk aktive midler.