



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2968294 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 471/14 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.09.30
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.05.01
(86)	European Application Nr.	14775569.8
(86)	European Filing Date	2014.03.13
(87)	The European Application's Publication Date	2016.01.20
(30)	Priority	2013.03.13, US, 201361779828 P 2013.11.15, US, 201361904718 P
(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	Oncoceutics, Inc., 3675 Market Street Suite 200, Philadelphia, PA 19104, USA
(72)	Inventor	STOGNIEW, Martin, 1870 Ferguson Ln., Blue Bell, PA 19422, USA ALLEN, Joshua, E., 129 Tremont St, Cambridge, MA 02139, USA NALLAGANCHU, Bhaskara, Rao, 99 Norstrand Road, Hillsborough, NJ 08852, USA POTTORF, Richard, S., 7550 Prairie View Dr., Indianapolis, IN 46526, USA OLSON, Gary, L., 7 Deer Park Drive Suite D, Monmouth Junction, NJ 08852, USA
(74)	Agent or Attorney	Novagraaf Brevets, Bâtiment O2, 2 rue Sarah Bernhardt CS90017, 92665 ASNIÈRES-SUR-SEINE CEDEX, Frankrike

(54)	Title	7-BENZYL-10-(2-METHYLBENZYL)-2,6,7,8,9,10-HEXAHYDROIMIDAZO[1,2-A]PYRIDO[4,3-D]PYRIMIDIN-5(3H)-ON FOR USE IN THE TREATMENT OF CANCER
(56)	References Cited:	US-A1- 2012 276 088 US-A1- 2011 287 001 DE-A1- 2 150 062 US-A1- 2008 254 040 NICHOLAS T. JACOB ET AL: "Pharmacophore Reassignment for Induction of the Immunosurveillance Cytokine TRAIL", ANGEWANDTE CHEMIE INTERNATIONAL EDITION,

vol. 53, no. 26, 23 June 2014 (2014-06-23) , pages 6628-6631, XP55259380, DE ISSN: 1433-7851, DOI: 10.1002/anie.201402133

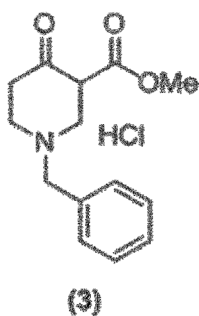
ALLEN, JOSHUA E. ET AL: "Dual inactivation of Akt and ERK by TIC10 signals Foxo3a nuclear translocation, TRAIL gene induction, and potent antitumor effects", SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE , 5(171), 171RA17, 14 PP. CODEN: STMCBQ; ISSN: 1946-6242, 6 February 2013 (2013-02-06), XP002761508, DOI: 10.1126/SCITRANSLMED.3004828

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/>

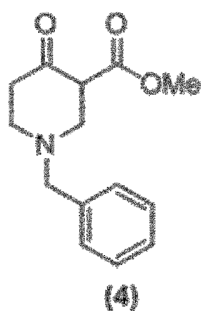
Patentkrav

1. Di-hydrokloridsalt til et antikreftmiddel, skaffet med eller skaffbart med en fremgangsmåte omfattende følgende trinn:

5 Trinn 1: nøytralisere N-benzyl-3-karbometoksy-4-piperidonhydroklorid (forbindelse (3))



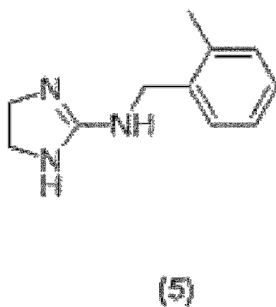
med en base for å danne N-benzyl-3-karbometoksy-4-piperidonfri base (forbindelse (4))



10

;

Trinn 2: reagere forbindelsen (4) med forbindelsen (5)



for å danne et antikreftmiddel; og

Trinn 3: danne et di-hydrokloridsalt av antikreftmidlet dannet i trinn 2, til anvendelse ved behandling av kreft.

- 2.** Di-hydrokloridsaltet til et antikreftmiddel til anvendelse ifølge krav 1, hvori fremgangsmåten

5

10

Trinn 1 omfatter nøytralisering av forbindelsen (3) med en uorganisk base eller en organisk base; nøytralisere forbindelsen (3) med en base med tilstedeværelse av en alkohol eller et organisk løsemiddel; eller nøytralisere forbindelsen (3) med en base med tilstedeværelse av n-butanol og/eller etylacetat, med tilstedeværelse av NaHCO_3 og n-butanol, eller med tilstedeværelse av n-butanol og trietylamin (Et_3N), og/eller

15

Trinn 2 omfatter oppvarming av forbindelsen (4) med forbindelsen (5), f.eks. refluxoppvarming av forbindelsen (4) og forbindelsen (5) med tilstedeværelse av et løsemiddel, og/eller

Trinn 3 omfatter behandling av antikreftmidlet dannet i trinn 2 med HCl i dioksan, f.eks. med 4N HCl i dioksan.

- 3.** Di-hydrokloridsaltet til et antikreftmiddel til anvendelse ifølge krav 1, hvori fremgangsmåten

20

25

Trinn 1 omfatter nøytralisering av forbindelsen (3) med tilstedeværelse av NaHCO_3 og n-butanol eller etylacetat;

Trinn 2 omfatter refluxoppvarming av forbindelsen (4) og forbindelsen (5) med tilstedeværelse av n-butanol; og

Trinn 3 omfatter behandling av antikreftmidlet dannet i trinn 2, med HCl.

4. Di-hydrokloridsaltet til et antikreftmiddel til anvendelse ifølge krav 1, hvori fremgangsmåten videre omfatter trinnet for å rekrystallisere di-hydrokloridsaltet til antikreftmidlet dannet i trinn 3.

- 5 5. Di-hydrokloridsaltet til en antikreftmiddel til anvendelse ifølge krav 1, hvori trinn 1 og 2 omfatter følgende trinn:

- tilsette forbindelsen (3) (239,7 g, 0,845 mol, 1,6 ekviv) i porsjoner til en omrørt 800 ml mettet NaHCO_3 i en 2 l flaske med rund bunn;
- 10 tilsette n-Butanol (500 ml) til den resulterende blandingen, røre blandingen i 30 minutter, og deretter overføre den til en separeringstrakt. separere den organiske fasen som inneholder forbindelsen (4) og overføre den til en 2 l trehalset flaske med rund bunn utstyrt med mekanisk omrøring, N_2 -innløp, termokobling, kondensator og Dean-Stark-felle;
- 15 Tilsette forbindelsen (5) (100 g, 0,528 mol, 1 ekviv) og pyridinium p-toluensulfonat (PPTS) (6,63 gm 0,026 mol, 5 mol%) til innholdet i flasken. varme opp den resulterende blanding til reflux i 6 timer; separere vann i reaksjonsblanding inn i Dean-Stark-fellen etter behov; øke refluksringstemperaturen fra 93 °C til 118 °C; og
- 20 overvåke reaksjonsfremdriften med HPLC, og stoppe reaksjonen når toppområdet til antikreftmidlet på HPLC blir værende konstant med reaksjonstiden.

og hvori trinn 3 omfatter følgende trinn;

- 25 uten isolasjon av antikreftmidlet, vaske reaksjonsmidlet med 500 ml vann og fortynne det med metyltert-butyleter (MTBE) (800 ml);

vaske den organiske fasen med vann (500 ml x 2) og overføre den til en 3 l trehalset flaske med rund bunn utstyrt med mekanisk omrøring, N₂-innløp, termokobling, kondensator og Dean-Stark-felle;

under agitasjon av reaksjonsblandingen, tilsett 1 N HCl i dioksan-MTBE-løsning dråpevis (4 N HCl i dioksan:

300 ml, 1,2 mol, 2,27 ekviv; MTBE: 1200 ml) til det ikke er noe mer fast bunnfall fra reaksjonsblandingen når HCl tilsettes;

varme opp den resulterende blandingen reflux ved 60–65 °C i 2 timer;

separere vann inn i Dean-Stark-fellen etter behov;

ved nedkjøling til romtemperatur, filtrere fast bunnfall gjennom en sintreert glasstrakt og vaske det med henholdsvis n-butanol-MTBE (1: 2, 600 ml) og MTBE (600 ml); og

tørke det faste stoffet i en vakuumovn ved 65 °C over natten (16 timer) for å gi 200 g fast gult stoff.

6. Di-hydrokloridsaltet til et antikreftmiddel til anvendelse ifølge krav 5, hvori di-hydrokloridsaltet til antikreftmidlet som dannes i trinn 3, renses på følgende måte:

tilsette det gule faste stoffet (200 g) til en 2 trehalset flaske med rund bunn utstyrt med mekanisk omrøring, N₂-innløp, termokobling og kondensator, etterfulgt av etanol (1000 ml);

varme opp blandingen til reflux ved 78 °C i 2 timer;

ved nedkjøling til romtemperatur, filtrere fast bunnfallet gjennom en sintreert glasstrakt og vaske det med etanol (200 ml x 3); og

tørke det våte faststoffet i vakuumovnen ved 85 °C i 3 dager til spesifisert restløsemiddel er oppfylt.

dermed skaffe 120 g di-hydrokloridsalt av antikreftmidlet som hvitt faststoff med et resultat på 49 %, med 99.7 % HPLC-renhet.

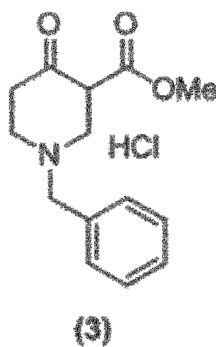
7. Di-hydrokloridsaltet til en antikreftmiddel til anvendelse ifølge hvilket som helst krav 1–6, hvori behandlingen av kreft videre omfatter å administrere et antikreftmiddel i tillegg.

5

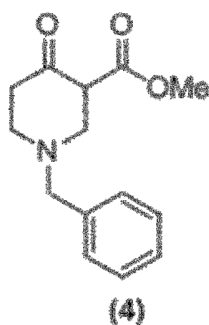
8. Farmasøytisk sammensetning omfattende et di-hydrokloridsalt til et antikreftmiddel, skaffet med eller skaffbart med en fremgangsmåte omfattende følgende trinn:

10

Trinn 1: nøytralisere N-benzyl-3-karbometoksy-4-piperidonhydroklorid (forbindelse (3))



med en base for å danne N-benzyl-3-karbometoksy-4-piperidonfri base (forbindelse (4))

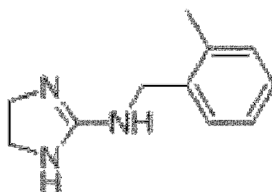


15

;

Trinn 2: reagere forbindelsen (4) med forbindelsen (5)

6



(5)

for å danne et antikreftmiddel; og

Trinn 3: danne et di-hydrokloridsalt av antikreftmidlet dannet i trinn 2,

5 antikreftmiddel i tillegg, og
farmasøytisk akseptabel bærer.

9. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 8, hvori fremgangsmåten

10 Trinn 1 omfatter nøytralisering av forbindelsen (3) med en uorganisk base eller en organisk base; nøytralisere forbindelsen (3) med en base med tilstedeværelse av en alkohol eller et organisk løsemiddel; eller nøytralisere forbindelsen (3) med en base med tilstedeværelse av n-butanol og/eller etylacetat, med tilstedeværelse av NaHCO₃ og n-butanol, eller med tilstedeværelse av n-butanol og trietylamin (Et₃N),
15 og/eller

Trinn 2 omfatter oppvarming av forbindelsen (4) med forbindelsen (5), f.eks. refluksoppvarming av forbindelsen (4) og forbindelsen (5) med tilstedeværelse av et løsemiddel, og/eller

Trinn 3 omfatter behandling av antikreftmidlet dannet i trinn 2 med HCl i dioksan,
20 f.eks. med 4N HCl i dioksan.

10. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 8, hvori fremgangsmåten

Trinn 1 omfatter nøytralisering av forbindelsen (3) med tilstedeværelse av NaHCO_3 og n-butanol eller etylacetat;

Trinn 2 omfatter refluxoppvarming av forbindelsen (4) og forbindelsen (5) med tilstedeværelse av n-butanol; og

5 Trinn 3 omfatter behandling av antikreftmidlet dannet i trinn 2, med HCl.

- 11.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 8, hvori fremgangsmåten videre omfatter trinn for å rekrystallisere di-hydrokloridsaltet til antikreftmidlet dannet i trinn 3.

10

- 12.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 8, hvori trinn 1 og 2 omfatter følgende trinn:

15

tilsette forbindelsen (3) (239,7 g, 0,845 mol, 1,6 ekv) i porsjoner til en omrørt 800 ml mettet NaHCO_3 i en 2 l flaske med rund bunn;

tilsette n-Butanol (500 ml) til den resulterende blandingen, røre blandingen i 30 minutter, og deretter overføre den til en separeringstrakt.

separere den organiske fasen som inneholder forbindelsen (4) og overføre den til en 2 l trehalset flaske med rund bunn utstyrt med mekanisk

20

omrøring, N_2 -innløp, termokobling, kondensator og Dean-Stark-felle;

tilsette forbindelsen (5) (100 g, 0,528 mol, 1 ekv) og pyridinium p-toluensulfonat (PPTS) (6,63 gm 0,026 mol, 5 mol%) til innholdet i flasken.

varme opp den resulterende blanding til reflux i 6 timer;

separere vann i reaksjonsblanding inn i Dean-Stark-fellen etter behov;

25

øke refluksringstemperaturen fra 93 °C til 118 °C; og

overvåke reaksjonsfremdriften med HPLC, og stoppe reaksjonen når toppområdet til antikreftmidlet på HPLC blir værende konstant med reaksjonstiden.

og hvori trinn 3 omfatter følgende trinn;

- 5 uten isolasjon av antikreftmidlet, vaske reaksjonsmidlet med 500 ml vann og fortynne det med metyltert-butyleter (MTBE) (800 ml);
- vaske den organiske fasen med vann (500 ml x 2) og overføre den til en 3 l trehalset flaske med rund bunn utstyrt med mekanisk omrøring, N₂-innløp, termokobling, kondensator og Dean-Stark-felle;
- 10 under agitasjon av reaksjonsblandingen, tilsett 1 N HCl i dioksan-MTBE-løsning dråpevis (4 N HCl i dioksan: 300 ml, 1,2 mol, 2,27 ekviv; MTBE: 1200 ml) til det ikke er noe mer fast bunnfall fra reaksjonsblandingen når HCl tilsettes;
- varme opp den resulterende blandingen reflux ved 60–65 °C i 2 timer;
- separere vann inn i Dean-Stark-fellen etter behov;
- 15 ved nedkjøling til romtemperatur, filtrere fast bunnfall gjennom en sintreert glasstrakt og vaske det med henholdsvis n-butanol-MTBE (1: 2, 600 ml) og MTBE (600 ml); og
- tørke det faste stoffet i en vakuumovn ved 65 °C over natten (16 timer) for å gi 200 g fast gult stoff.

20

- 13.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 12, hvori di-hydrokloridsaltet til antikreftmidlet som dannes i trinn 3, renses på følgende måte:

- 25 tilsette det gule faste stoffet (200 g) til en 2 trehalset flaske med rund bunn utstyrt med mekanisk omrøring, N₂-innløp, termokobling og kondensator, etterfulgt av etanol (1000 ml);
- varme opp blandingen til reflux ved 78 °C i 2 timer;

ved nedkjøling til romtemperatur, filtrere fast bunnfallet gjennom en
sintrert glasstrakt og vaske det med etanol (200 ml x 3); og
tørke det våte faststoffet i vakuumovnen ved 85 °C i 3 dager til spesifisert
restløsemiddel er oppfylt.

5 dermed skaffe 120 g di-hydrokloridsalt av antikreftmidlet som hvitt
faststoff med et resultat på 49 %, med 99.7 % HPLC-renhet.

14. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge hvilket som helst krav 8–13 til
anvendelse som medikament.

10

15. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge hvilket som helst krav 8–13 til
anvendelse ved behandling av kreft.