



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2970123 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 213/75 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.12.02
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.08.14
(86)	European Application Nr.	14720369.9
(86)	European Filing Date	2014.03.14
(87)	The European Application's Publication Date	2016.01.20
(30)	Priority	2013.03.14, US, 201361785763 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	Amgen Inc., One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, California 91320-1799, USA Cytokinetics, Inc., 280 East Grand Avenue, South San Francisco, CA 94080, USA
(72)	Inventor	CUI, Sheng, 391 Lincoln Street, Lexington, MA 02421, USA MORRISON, Henry, 10789 Inspiration Cir., Dublin, CA 94568-5556, USA NAGAPUDI, Karthik, 594 Yarrow Drive, Simi Valley, CA 93065, USA WALKER, Shawn, 6710 Eton Avenue Unit 135, Woodland Hills, CA 91303, USA BERNARD, Charles, 14466 Laurel Lane, Moorpark, CA 93021, USA HANSEN, Karl, Bennett, 35 Pond Street, Cohasset, MA 02025, USA LANGILLE, Neil, Fred, 9 Willard Grant Road, Sudbury, MA 01776, USA ALLGEIER, Alan, Martin, 1407 N. Grant Avenue, Wilmington, DE 19806, USA MENNEN, Steven, 167 Warren Avenue Apt.4, Boston, MA 02116, USA WOO, Jacqueline, 211 Ascott Crescent, Sherwood Park, Alberta T8H 0A6, Canada MORGAN, Bradley, Paul, 1206 Rimer Drive, Moraga, CA 94556, USA MUCI, Alex, 2025 Stockton Street 3, San Francisco, CA 94133, USA
(74)	Agent or Attorney	TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	SALT OF OMECANTIV MECARBIL AND PROCESS FOR PREPARING SALT
(56)	References Cited:	WO-A2-2007/070683, US-A1- 2006 014 761, WO-A1-2009/138438

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. Dihydrokloridhydratsalt av omecamtiv mecarbil.

5 **2.** Saltet ifølge krav 1, hvori dihydrokloridsaltet er et monohydrat.

3. Saltet ifølge krav 1 eller 2, hvori saltet er krystallinsk.

10 **4.** Saltet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori saltet er **karakterisert ved** et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter topper ved 6,6, 14,9, 20,1, 21,4 og 26,8 ± 0,2° 2θ under anvendelse av Cu Kα-stråling.

15 **5.** Saltet ifølge krav 4, hvor røntgenpulverdiffraksjonsmønsteret videre omfatter topper ved 8,4, 24,2, 26,0 og 33,3 ± 0,2° 2θ under anvendelse av Cu Kα-stråling.

20 **6.** Saltet ifølge krav 4 eller 5, hvori røntgenpulverdiffraksjonsmønsteret videre omfatter topper ved 6,2, 9,7, 13,2, 14,3, 15,4, 16,3, 16,9, 18,9, 19,5, 20,7, 21,8, 22,8, 23,6, 25,1, 27,3, 27,7, 28,4, 29,4, 30,2, 31,2, 31,5, 31,9, 33,9, 34,5, 34,9, 36,1, 36,8, 37,7, 38,5, og 39,7± 0,2° 2θ ved anvendelse av Cu Kα-stråling.

25 **7.** Saltet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster i det vesentlige som vist i figur 2.

30 **8.** Saltet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, som har en endotermisk overgang ved 230 °C til 240 °C, målt ved hjelp av differensiell skanningskalorimetri for eksempel, hvori overgangen er ved 235 °C.

35 **9.** Fremgangsmåte for å fremstille omecamtiv mecarbil-dihydrokloridhydratsalt omfattende

å blande metyl-4-(3-amino-2-fluorbenzyl)piperazin-1-karboksylat og fenyl-(6-metylpyridin-3-yl)karbamat i nærvær av en trialkylaminbase for å danne omecamtiv mecarbil; og videre omfattende å krystallisere omecamtiv mecarbil i nærvær av vandig saltsyre og et alkoholoppløsningsmiddel for å danne omecamtiv mecarbil-dihydrokloridhydratsaltet, for eksempel hvori alkoholoppløsningsmidlet omfatter isopropylalkohol.

10. Fremgangsmåten ifølge krav 9, hvori omecamtiv mecarbil-dihydrokloridhydratsaltet har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster (XRPD) omfattende topper ved 6,6, 14,9, 20,1,

21,4 og $26,8 \pm 0,2^\circ 2\theta$ under anvendelse av Cu K α -stråling, eventuelt hvori røntgenpulverdiffraksjonsmønsteret videre omfatter topper ved 8,4, 24,2, 26,0 og $33,3 \pm 0,2^\circ 2\theta$ ved anvendelse av Cu K α -stråling, og/eller eventuelt hvori røntgenpulverdiffraksjonsmønsteret videre omfatter topper ved 6,2, 9,7, 13,2, 14,3,

5 15,4, 16,3, 16,9, 18,9, 19,5, 20,7, 21,8, 22,8, 23,6, 25,1, 27,3, 27,7, 28,4, 29,4, 30,2, 31,2, 31,5, 31,9, 33,9, 34,5, 34,9, 36,1, 36,8, 37,7, 38,5, og $39,7 \pm 0,2^\circ 2\theta$ ved anvendelse av Cu K α -stråling.

11. Fremgangsmåte ifølge krav 9, som omfatter:

- 10 (a) å hydrogenere metyl-4-(2-fluor-3-nitrobenzyl)piperazin-1-karboksylat i nærvær av en hydrogeneringskatalysator for å danne metyl-4-(3-amino-2-fluorbenzyl)piperazin-1-karboksylat;
- (b) å blande metyl-4-(3-amino-2-fluorbenzyl)piperazin-1-karboksylat og fenyl-(6-metylpyridin-3-yl)karbamat i nærvær av en trialkylaminbase for å danne omecamtiv
- 15 mecarbil som en fri base; og
- (c) å krystallisere den omecamtiv mecarbil-frie basen i nærvær av vandig saltsyre og et alkoholoppløsningsmiddel for å danne omecamtiv mecarbil-dihydrokloridhydratsaltet.

12. Fremgangsmåten ifølge krav 11, hvori hydrogeneringskatalysatoren omfatter

20 palladium, fortrinnsvis palladium på karbon.

13. Fremgangsmåten ifølge krav 11 eller 12, hvori trialkylaminbasen er trietylamin, diisopropyletylamin eller en kombinasjon derav, fortrinnsvis hvori trialkylaminbasen omfatter diisopropyletylamin.

25

14. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 11 til 13, hvori alkoholoppløsningsmidlet omfatter isopropylalkohol.

15. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 11 til 14, hvori omecamtiv mecarbil-dihydrokloridhydratsaltet har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster (XRPD)

30 omfattende topper ved 6,6, 14,9, 20,1, 21,4 og $26,8 \pm 0,2^\circ 2\theta$ under anvendelse av Cu K α -stråling, eventuelt hvori røntgenpulverdiffraksjonsmønsteret videre omfatter topper ved 8,4, 24,2, 26,0 og $33,3 \pm 0,2^\circ 2\theta$ ved anvendelse av Cu K α -stråling, og/eller eventuelt hvori røntgenpulverdiffraksjonsmønsteret videre omfatter topper ved 6,2, 9,7,

35 13,2, 14,3, 15,4, 16,3, 16,9, 18,9, 19,5, 20,7, 21,8, 22,8, 23,6, 25,1, 27,3, 27,7, 28,4, 29,4, 30,2, 31,2, 31,5, 31,9, 33,9, 34,5, 34,9, 36,1, 36,8, 37,7, 38,5, og $39,7 \pm 0,2^\circ 2\theta$ ved anvendelse av Cu K α -stråling.