



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3012255 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 403/06 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/7072 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.01.31
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.10.13
(86)	European Application Nr.	14814354.8
(86)	European Filing Date	2014.06.17
(87)	The European Application's Publication Date	2016.04.27
(30)	Priority	2013.06.17, JP, 2013126567
(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	Taiho Pharmaceutical Co., Ltd., 1-27 Kandnishiki-cho, Chiyoda-ku Tokyo 101-8444, Japan
(72)	Inventor	KAZUNO, Hideki, c/o TAIHO PHARMACEUTICAL CO. LTD. 3 Okubo, Tsukuba-shi Ibaraki 300-2611, Japan MUTSUMI, Tomonobu, c/o TAIHO PHARMACEUTICAL CO. LTD. 200-22 Aza Toyohara Oaza Motohara Kamikawamachi, Kodama-gun Saitama 3670241, Japan
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54)	Title	STABLE CRYSTAL FORM OF TIPIRACIL HYDROCHLORIDE AND CRYSTALLIZATION METHOD FOR THE SAME
(56)	References Cited:	CN-A- 103 788 075, WO-A1-96/30346, EP-A1- 0 763 529, RICHARD J BASTIN ET AL: "Salt Selection and Optimisation Procedures for Pharmaceutical New Chemical Entities", ORGANIC PROCESS RESEARCH AND DEVELOP, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 4, no. 5 19 July 2000 (2000-07-19), pages 427-435, XP008154792, ISSN: 1083-6160, DOI: 10.1021/OP000018U [retrieved on 2000-07-19] CAIRA: "Crystalline Polymorphism of Organic Compounds", TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 198, 1 January 1998 (1998-01-01), pages 163-208, XP008166276, ISSN: 0340-1022 YANO, S. ET AL.: 'Synthesis and evaluation of 6-methylene-bridged uracil derivatives. Part 2: Optimization of inhibitors of human thymidine phosphorylase and their selectivity with uridine phosphorylase' BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY vol. 12, no. ISS.13, 01 July 2004, pages 3443 - 3450, XP055300501 NORIAKI HIRAYAMA YUKI KAGOBUTSU KESSHO SAKUSEI HANDBOOK 2008, pages 10 - 11 , 57 - 72, 78 - 81, XP008182621

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. Krystall av 5-klor-6-(2-iminopyrrolidin-1-yl)metyl-2,4(1H,3H)-pyrimidindion-hydroklorid som fremviser topper ved to eller flere vinkler valgt fra gruppen bestående av 11,6°, 17,2°, 17,8°, 23,3°, 27,1° og 29,3° som en diffraksjonsvinkel ($2\theta \pm 0.1^\circ$) ved pulver-røntgendiffraksjon.
2. Krystall ifølge krav 1, som fremviser topper ved vinkler på 11,6°, 17,2°, 17,8°, 23,3°, 27,1° og 29,3° som en diffraksjonsvinkel ($2\theta \pm 0.1^\circ$) ved pulver-røntgendiffraksjon.
3. Krystall ifølge krav 1 eller 2, som fremviser en endoterm topp, bestemt gjennom termogravimetri-differensialtermisk analyse, ved en temperatur på rundt 262°C.
4. Krystall ifølge ethvert av kravene 1 til 3, som fremviser, ved enkeltkrystall-analyse, følgende krystalldata:
Krystallsystem: monoklinisk system
Romgruppe P2₁/n (Nr. 14)
Gitterkonstant:
a = 11,6006 (9) Å
b = 10,3106 (11) Å
c = 10,3036 (10) Å
α = 90°
β = 101,951 (7)°
γ = 90°
Enhetsgittervolum: 1205,7 (2) Å³.
5. Krystall ifølge ethvert av kravene 1 til 4, i en vannfri form.
6. Krystall ifølge ethvert av kravene 1 til 5, som har en renhet på 90 masse% eller mer.
7. Krystall ifølge ethvert av kravene 1 til 6, som fremviser topper ved to eller flere vinkler valgt fra gruppen bestående av 11,6°, 17,2°, 17,8°, 23,3°, 27,1° og 29,3° som en diffraksjonsvinkel ($2\theta \pm 0.1^\circ$) ved pulver-røntgendiffraksjon.

3012255

2

27,1° og 29,3° som en diffraksjonsvinkel ($2\theta \pm 0.1^\circ$) ved pulver-røntgendiffraksjon etter 6 måneders oppbevaring ved 40°C i en stabilitetstest.

- 5 8. Fremgangsmåte ved produksjon av krystallet ifølge ethvert av kravene 1 til 7, omfattende å
- oppløse 5-klor-6-(2-iminopyrrolidin-1-yl)metyl-2,4(1H,3H)-pyrimidindion-hydroklorid i en vann-etanol-løsemiddelblanding med oppvarming, og
- la løsningen gjennomgå krystallisering ved en temperatur på 40°C eller høyere, etterfulgt av kjøling.
- 10 9. Farmasøytisk sammensetning omfattende krystallet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7 og en farmasøytisk akseptabel bærer.