



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3116854 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07C 405/00 (2006.01)
B01D 15/32 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.06.20
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.01.26
(86)	European Application Nr.	15715811.4
(86)	European Filing Date	2015.03.11
(87)	The European Application's Publication Date	2017.01.18
(30)	Priority	2014.03.13, HU, P1400140
(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
	Designated Validation States:	MA
(73)	Proprietor	EUROAPI Hungary Limited Liability Company, To u. 1-5., 1045 Budapest, Ungarn
(72)	Inventor	VAJDA, Ervin, c/o Chinoin Gyógyszer És Vegyészeti Termékek Gyára Zrt. Iparjog Tó u. 1-5., 1045 Budapest, Ungarn HORTOBÁGYI, Irén, c/o Chinoin Gyógyszer És Vegyészeti Termékek Gyára Zrt. Iparjog Tó u. 1-5., 1045 Budapest, Ungarn LÁSZLÓFI, István, c/o Chinoin Gyógyszer És Vegyészeti Termékek Gyára Zrt. Iparjog Tó u. 1-5., 1045 Budapest, Ungarn BUZDER-LANTOS, Péter, c/o Chinoin Gyógyszer És Vegyészeti Termékek Gyára Zrt. Iparjog Tó u. 1-5., 1045 Budapest, Ungarn HAVASI, Gábor, c/o Chinoin Gyógyszer És Vegyészeti Termékek Gyára Zrt. Iparjog Tó u. 1-5., 1045 Budapest, Ungarn TAKÁCS, László, c/o Chinoin Gyógyszer És Vegyészeti Termékek Gyára Zrt. Iparjog Tó u. 1-5., 1045 Budapest, Ungarn KARDOS, Zsuzsanna, c/o Chinoin Gyógyszer És Vegyészeti Termékek Gyára Zrt. Iparjog Tó u. 1-5., 1045 Budapest, Ungarn
(74)	Agent or Attorney	PLOUGMANN VINGTOFT, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

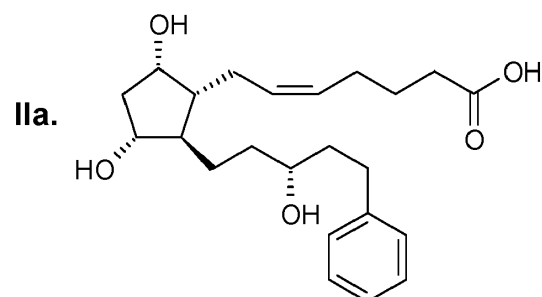
(54)	Title	NEW PROCESS FOR THE PREPARATION OF HIGH PURITY PROSTAGLANDINS
(56)	References Cited:	WO-A2-2006/112742, WO-A1-93/00329, JP-A- H01 221 331, WO-A2-2011/095990, US-A1- 2005 209 337, WO-A2-01/55101

WANG Y ET AL: "DESIGN AND SYNTHESIS OF 13,14-DIHYDRO PROSTAGLANDIN FIALPHA ANALOGUES AS POTENT AND SELECTIVE LIGANDS FOR THE HUMAN FP RECEPTOR", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 43, no. 5, 1 January 2000 (2000-01-01), pages 945-952, XP000929157, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM990542V
DATABASE WPI Week 198941 Thomson Scientific, London, GB; AN 1989-297802 & JP H01 221331 A (DAICEL CHEM IND LTD) 4 September 1989 (1989-09-04)
Lloyd R. Snyder ET AL: "NORMAL-PHASE CHROMATOGRAPHY" In: "Introduction to Modern Liquid Chromatography", 14 January 2010 (2010-01-14), John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA, XP055191770, pages 361-402, DOI: 10.1002/9780470508183.ch8, section 8.3.5 "Isomer Separations"; page 366, paragraph 3

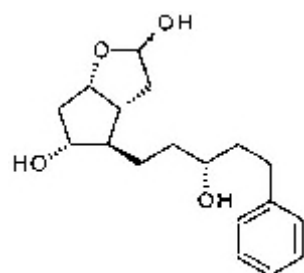
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters 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. Framgangsmåte for å framstille latanoprostsyre på formelen II a med høy renhet.

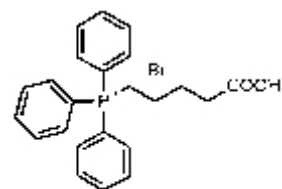


der mengden av de isomere urenhetene enkeltvis ikke er mer enn 0,15 %, ved å reagere laktolen på formelen III



Formel III

med fosforanet som er oppnådd fra trifenyl(karboksybutyl)fosfoniumbromidet på formelen IV



Formel IV,

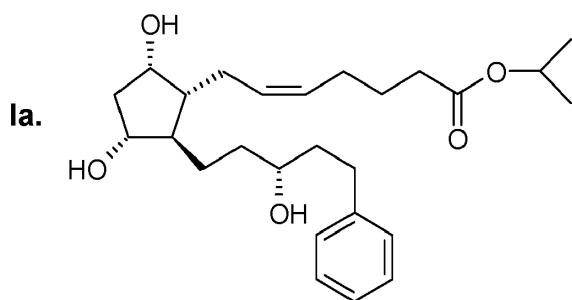
i en Wittig-reaksjon i nærvær av KOBu^t og THF;

karakterisert ved å rense den rå latanoprostsyren på formelen II a. ved hjelp av normalfase-tyngdekraft-silikagelkromatografi,

der heksan : isopropanol : eddiksyre-blanding blir benyttet som eluent i et forhold på (91–73 %) : (24–8,7 %) : (0,1–4,3 %); og den benyttede silikagelen er en sfærisk silikagel som har en gjennomsnittlig partikkelstørrelse i et intervall på 75–150 mikrometer.

2. Framgangsmåte ifølge krav 1, karakterisert ved at forholdet i eluentblandingen er 10 : 1 : 0,11.

3. Framgangsmåte for å framstille latanoprost på formelen I a med høy renhet.



der renheten av latanoprostet på formelen Ia med høy renhet er høyere enn 99,5, og mengden av dets isomere urenheter enkeltvis ikke er mer enn 0,15 %, karakterisert ved at latanoprostsyre på formelen IIa blir framstilt ifølge krav 1, der mengden av dets isomere urenheter enkeltvis ikke er mer enn 0,15 %, der latanoprostsyren blir esterisert for å oppnå rått latanoprost på formelen Ia, og det rå latanoprostet blir rensset ved hjelp av normalfase-tyngdekraft-silikagelkromatografi.

4. Framgangsmåte ifølge krav 3, karakterisert ved at det som silikagel blir benyttet en irregulær silikagel som har en gjennomsnittlig partikkelstørrelse på 60–200 mikrometer.

5. Framgangsmåte ifølge krav 3, karakterisert ved at det som eluent blir benyttet en eluentblanding med flere komponenter.

6. Framgangsmåte ifølge krav 5, karakterisert ved at eluenten er en gradientblanding som inneholder heksan, diklormetan og isopropanol, der sammensetningen av blandingen periodisk blir endret med tiden.