



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3214083 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61P 33/02 (2006.01)
C07D 215/56 (2006.01)
C07D 401/02 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.12.14
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.09.16
(86)	European Application Nr.	17163383.7
(86)	European Filing Date	2009.09.23
(87)	The European Application's Publication Date	2017.09.06
(30)	Priority	2008.09.24, US, 194083 P
(84)	Designated Contracting States:	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 ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
	Designated Extension States:	AL ; BA ; RS
(73)	Proprietor	Melinta Subsidiary Corp., 44 Whippany Road, Suite 280, Morristown, NJ 07960, USA
(72)	Inventor	HANSELMANN, Roger, 311 Field Point Road, Branford, CT Connecticut 06405, USA REEVE, Maxwell, M, 465 Goose Lane, Guilford, CT Connecticut 06437, USA JOHNSON, Graham, 57 Bridle Path Lane, Madison, CT Connecticut 06443, USA
(74)	Agent or Attorney	PROTECTOR IP AS, Pilestredet 33, 0166 OSLO, Norge

(54)	Title	PROCESS FOR MAKING QUINOLONE COMPOUNDS
(56)	References Cited:	WO-A2-2006/015194 WO-A1-2006/110815 ANTHONY R HAIGHT ET AL: "Synthesis of the Quinolone ABT-492: Crystallizations for Optimal Processing", ORGANIC PROCESS RESEARCH AND DEVELOPMENT, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 10, no. 4, 1 July 2006 (2006-07-01), pages 751-756, XP008146957, ISSN: 1083-6160, DOI: 10.1021/OP060054E [retrieved on 2006-06-23]

DAVID M BARNES ET AL: "Chlorination at the 8-Position of a Functionalized Quinolone and the Synthesis of Quinolone Antibiotic ABT-492", ORGANIC PROCESS RESEARCH AND DEVELOPMENT, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 10, no. 4, 1 July 2006 (2006-07-01), pages 803-807, XP008146959, ISSN: 1083-6160, DOI: 10.1021/OP0600557 [retrieved on 2006-06-21]

ROGER HANSELMANN ET AL: "Identification and Suppression of a Dimer Impurity in the Development of Delafloxacin", ORGANIC PROCESS RESEARCH & DEVELOPMENT, vol. 13, no. 1, 16 January 2009 (2009-01-16), pages 54-59, XP055028113, ISSN: 1083-6160, DOI: 10.1021/op800238q

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. En fremgangsmåte for fremstilling av en kinolon forbindelse
innbefattende trinnet med å reagere en des-klor kinolon forbindelse
5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller ester derav med et
kloreringsmiddel og en syre, hvor molforholdet av syren til des-klor
kinolon er fra ca. 0,008 til ca. 0,012, hvor syren er svovelsyre og
kloreringsmiddelet er N-klorsuccinamid, og hvor det dannes mindre
10 enn ca. 0,40 % dimere urenheter på en arealprosentbasis av
kinolonet som produseres, hvor kinolon forbindelsen er 1-(6-amino-3,
5-difluorpyridin-2-yl)-8-klor-6-fluor-7-(3-hydroksyazetidin-1-yl)-4-okso-
1,4-dihydrokinolin-3-karboksytsyre eller et farmasøytisk akseptabelt
salt eller ester derav, og des-klor kinolon forbindelsen er 1-(6-amino-
3,5-difluorpyridin-2-yl)-6-fluor-7-(3-hydroksy-azetidin-1-yl)-4-okso-1,4-
15 dihydrokinolin-3-karboksytsyre eller et farmasøytisk akseptabelt salt
eller ester derav, og hvor den dimere urenheten er 1-amino-3-
(azetidin-3-yloksy)-propan-2-ol-bis(*N,N'*-kinolon karboksytsyre) eller et
farmasøytisk akseptabelt salt eller ester derav.
2. Fremgangsmåte i henhold til krav 1, hvor reaksjonen utføres ved en
20 temperatur på fra 0 °C til 30 °C, eventuelt hvor reaksjonen utføres ved
en temperatur på fra ca. 13 °C til ca. 21 °C.
3. Fremgangsmåte i henhold til krav 1 eller 2, hvor molforholdet av N-
klorsuccinamid til des-klor kinolon er større enn ca. 1.
4. Fremgangsmåte i henhold til hvilke som helst av kravene 1 til 3, hvor
25 molforholdet av N-klorsuccinamid til des-klor kinolon er fra ca. 1,05 til
ca. 1,2, eller fra ca. 1,04 til ca.1,07.
5. Fremgangsmåte i henhold til hvilke som helst av kravene 1 til 4, ved
bruk av en acetatester som løsningsmiddel.
6. Fremgangsmåte i henhold til krav 5, hvor acetatesteren er valgt fra
30 gruppen bestående av metylacetat, etylacetat og blandinger derav.

7. Fremgangsmåte i henhold til krav 6, hvor acetatesteren er metylacetat.
- 5 8. Fremgangsmåte i henhold til hvilke som helst av kravene 1 til 7, videre innbefattende trinnet med å reagere kinolon forbindelsen med en base.
9. Fremgangsmåte i henhold til krav 8, hvor basen er en hydroksidbase, eventuelt hvor hydroksidbasen er valgt fra gruppen bestående av natrium hydroksid, kalium hydroksid, litium hydroksid, barium hydroksid, og blandinger derav.
- 10 10. Fremgangsmåte i henhold til krav 9, hvor hydroksidbasen er kalium hydroksid.
11. Fremgangsmåte i henhold til hvilke som helst av kravene 1 til 10, ved anvendelse av en blanding av en C1-C6 alkohol og vann som et løsningsmiddel.
- 15 12. Fremgangsmåte i henhold til krav 11, hvor nevnte C1 – C6 alkohol er isopropanol.
13. Fremgangsmåte i henhold til hvilke som helst av kravene 1 til 12, hvor fremgangsmåten er en kommersiell prosess.
- 20 14. En sammensetning innbefattende kinolon forbindelsen 1-(6-amino-3, 5-difluorpyridin-2-yl)-8-klor-6-fluor-7-(3-hydroksyazetidin-1-yl)-4-okso-1,4-dihydrokinolin-3-karboksytsyre eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller ester derav, med mindre enn 0,40% av forbindelsen 1-amino-3-(azetidin-3-yloksy)-propan-2-ol-bis(*N,N'*-kinolon karboksytsyre) eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller ester derav.
- 25 15. En sammensetning i henhold til krav 14, hvor det farmasøytisk akseptable saltet er N-metyl-D-glukamin.
16. En sammensetning i henhold til krav 14 eller 15, med mindre enn ca. 0,35% av forbindelsen er 1-amino-3-(azetidin-3-yloksy)-propan-2-ol-

bis(*N,N'*-kinolon karboksylsyre) eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller ester derav, eventuelt mindre enn ca. 0,30%, eventuelt mindre enn ca. 0,25%, eventuelt mindre enn ca. 0,20%.

- 5
17. En sammensetning i henhold til krav 14, hvor nevnte sammensetning er en sammensetning i kommersiell skala.
18. En farmasøytisk sammensetning innbefattende sammensetningen i henhold til hvilke som helst av kravene 14 til 17 og en farmasøytisk akseptabel bærer.