



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3216790 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.02.10
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.10.02
(86)	European Application Nr.	15857844.3
(86)	European Filing Date	2015.10.09
(87)	The European Application's Publication Date	2017.09.13
(30)	Priority	2014.11.05, CN, 201410617808
(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
(73)	Proprietor	Jiangsu Hengrui Medicine Co., Ltd., No. 7 Kunlunshan Road Economic and Technological Development Zone Lianyungang, Jiangsu 222047, Kina
(72)	Inventor	SUN, Piaoyang, No.7 Kunlunshan Road Economic and Technological Development Zone, Lianyungang Jiangsu 222047, Kina WU, Guaili, No.7 Kunlunshan Road Economic and Technological Development Zone, Lianyungang Jiangsu 222047, Kina ZHANG, Quanliang, No.7 Kunlunshan Road Economic and Technological Development Zone, Lianyungang Jiangsu 222047, Kina CHEN, Yongjiang, No.7 Kunlunshan Road Economic and Technological Development Zone, Lianyungang Jiangsu 222047, Kina SHEN, Lingjia, No.7 Kunlunshan Road Economic and Technological Development Zone, Lianyungang Jiangsu 222047, Kina
(74)	Agent or Attorney	Novagraaf Brevets, Bâtiment O2, 2 rue Sarah Bernhardt CS90017, 92665 ASNIÈRES-SUR-SEINE CEDEX, Frankrike

(54)	Title	CRYSTALLINE FORM OF JAK KINASE INHIBITOR BISULFATE AND A PREPARATION METHOD THEREOF
(56)	References Cited:	WO-A1-2012/171863 WO-A1-2014/194741 WO-A1-2013/091539

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. Krystallform II av (3*aR*,5*s*,6*aS*)-*N*-(3-metoksyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl)-5-(metyl(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)amino)heksahydrosyklopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-formamidbisulfat, **karakterisert ved at** krystallet har et røntgenpulverdiffraksjonsspektrum, som skaffes ved å anvende Cu-Ka-stråling og representert med 2θ vinkel og interplanar avstand, hvor det finnes karakteristiske topper ved 8,96 (9,87), 11,80 (7,50), 13,12 (6,74), 13,53 (6,54), 13,89 (6,37), 14,42 (6,14), 14,98 (5,91), 16,52 (5,36), 18,20 (4,87), 18,75 (4,73), 19,15 (4,63), 19,72 (4,50), 20,82 (4,26), 22,05 (4,03), 22,52 (3,95), 22,92 (3,88), 23,58 (3,77) og 27,04 (3,30).

2. Fremgangsmåte ved fremstilling av krystallform II av (3*aR*,5*s*,6*aS*)-*N*-(3-metoksyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl)-5-(metyl(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)amino)heksahydrosyklopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-formamidbisulfat ifølge krav 1, omfattende følgende trinn:

1) løse opp en hvilken som helst krystallform eller amorfform av (3*aR*,5*s*,6*aS*)-*N*-(3-metoksyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl)-5-(metyl(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)amino)heksahydrosyklopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-formamid til en passende mengde organisk solvens, deretter tilsette konsentrert svovelsyre dråpevis for å utfelle et krystall, eller tilsette en anti-solvens for å utfelle et krystall; eller løse opp et fast stoff med (3*aR*,5*s*,6*aS*)-*N*-(3-metoksyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl)-5-(metyl(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)amino)heksahydrosyklopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-formamidbisulfat i en hvilken som helst krystallform eller amorfform i en passende mengde organisk solvens under oppvarming, deretter kjøle ned løsningen for å utfelle et krystall, hvori den organiske solvensen velges fra hvilke som helst av alkoholer, ketoner, estere med 3 eller færre karbonatomer, eller blandet solvens av én eller flere solvenser nevnt

ovenfor og halogenisert hydrokarbon med 3 eller færre karbonatomer;

2) filtrere krystallet, deretter vaske og tørke det.

- 5 **3.** Fremgangsmåten for å fremstille ifølge krav 2, **karakterisert ved at** den organiske solvensen i trinn 1) er metanol, etanol, isopropanol, aceton, etylacetat eller diklorometan/metanol, diklorometan/metanol/etanol, diklorometan/metanol/isopropanol, diklorometan/metanol/etylacetat, diklorometan/metanol/aceton, fortrinnsvis er den enkle solvensen metanol
10 og den blandede solvensen er diklorometan/metanol/etanol, mer foretrukket med volumforholdet 12:3:10.

- 15 **4.** Farmasøytisk sammensetning omfattende krystallform II av (3*aR*,5*s*,6*aS*)-*N*-(3-metoksyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl)-5-(metyl(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)amino)heksahydrosyklopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-formamidbisulfat ifølge krav 1 og minst én farmasøytisk akseptabel bærer.

- 20 **5.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 4, **karakterisert ved at** innholdet til krystallform II av (3*aR*,5*s*,6*aS*)-*N*-(3-metoksyl-1,2,4-tiadiazol-5-yl)-5-(metyl(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)amino)heksahydrosyklopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-formamidbisulfat er 0,5 mg~200 mg.

- 25 **6.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 4, **karakterisert ved at** den farmasøytiske akseptable bæreren velges fra minst én av laktose, mannitol, mikrokrySTALLincellulose, croscarmellose-natrium, natriumkarboksymetyl stivelse, hydroksypropylmetylcellulose, povidon og magnesiumstearat.

7. Krystallform II som definert i krav 1 eller en farmasøytisk sammensetning som definert i hvilket som helst av kravene 4 til 6 til anvendelse i behandling av revmatisk og revmatoid artritt.