



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3218351 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07C 211/06 (2006.01)
A61K 31/216 (2006.01)
C07C 211/07 (2006.01)
C07C 211/17 (2006.01)
C07C 211/35 (2006.01)
C07C 233/47 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.10.28
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.06.19
(86)	European Application Nr.	15808087.9
(86)	European Filing Date	2015.11.11
(87)	The European Application's Publication Date	2017.09.20
(30)	Priority	2014.11.14, CZ, 20140792 2015.10.27, CZ, 20150758
(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	Zentiva K.S., u Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Den tsjekkiske republikk
(72)	Inventor	HALAMA, Ales, K Olsine 329, 530 09 Pardubice, Den tsjekkiske republikk ZVATORA, Pavel, Rude armady 300, 798 03 Plumlov, Den tsjekkiske republikk DAMMER, Ondrej, Novotneho 975, 253 01 Hostivice, Den tsjekkiske republikk STACH, Jan, Slitrova 2006, 190 16 Praha 9, Den tsjekkiske republikk ZAPADLO, Michal, Lanska 746, CZ-549 41 Cerveny Kostelec, Den tsjekkiske republikk KREJCIK, Lukas, Moravska 474, 190 17 Praha 9, Den tsjekkiske republikk VOSLAR, Michal, Vasova 12, 103 00 Praha 10, Den tsjekkiske republikk
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	A METHOD FOR THE PREPARATION, ISOLATION AND PURIFICATION OF PHARMACEUTICALLY APPLICABLE FORMS OF AHU-377
------	-------	---

(56)	References Cited:	EP-A1- 0 555 175 WO-A1-03/059345 WO-A1-2007/056546
------	----------------------	--

WO-A1-2008/031567

CN-A- 105 168 205

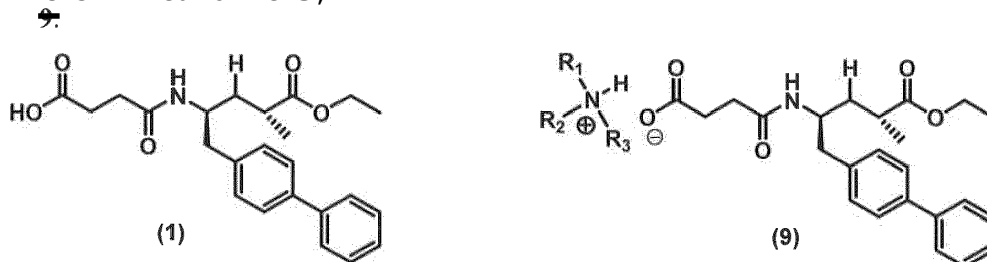
WO-A2-2008/083967

"Definition of Alkyl", 12 October 2018 (2018-10-12), Wikipedia

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. Fremgangsmåte for fremstilling av krystallinske salter av AHU-377 med aminer med den generelle formelen 9, hvori R_1 , R_2 , R_3 uavhengig betyr et C1-C6-alkyl eller hydrogen, **karakterisert ved at** AHU-377-syren beskrevet med formel **1**, reageres med det respektive aminet i minst ett organisk løsemiddel eller i en blanding derav, etterfulgt av isolering av det krystallinske saltet til aminet med AHU-377 med formel **9**,



og hvori det anvendte aminet er valgt fra gruppen omfattende *tert*-butylamin, *iso*-propylamin, sykloheksylamin, *n*-propylamin og disykloheksylamin.

2. Fremgangsmåten ifølge krav 1, **karakterisert ved at** fremstillingen av de krystallinske saltene av AHU-377 med aminer omfatter de følgende trinnene:

- reaksjon av aminer med AHU-377-karboksytsyre med formel 1 i en løsning av minst ett organisk løsemiddel eller i en blanding derav,
- etterfølgende isolering av krystallinske salter med formel 9, hvori aminet inneholdt deri er valgt fra gruppen omfattende *tert*-butylamin, *iso*-propylamin, sykloheksylamin, *n*-propylamin og disykloheksylamin, og
- rekkrystallisering.

3. Fremgangsmåten ifølge kravene 1 eller 2, **karakterisert ved at** minst ett organisk løsemiddel anvendes, valgt fra gruppen omfattende estere av organiske C1-C5-syrer med C1-C6-alkoholer, C1-C6-alkoholer, C3-C6-ketoner, C4-C6-etere, C1-C6-klorerte hydrokarboner, flytende aromatiske hydrokarboner, C1-C7-alkaner, C1-C7-sykloalkaner eller blandinger derav, foretrukket etylacetat, *iso*-propylacetat, metanol, etanol, *iso*-propylalkohol, aceton, metyletylketon, dietyleter, tetrahydrofuran, 2-metyltetrahydrofuran, *tert*-butylmetyleter, diklormetan, toluen, xylener, heksan, heptan, sykloheksan eller blandinger derav.

4. Fremgangsmåte for rekkrystallisering av de krystallinske saltene av AHU-377 med aminer med den generelle formelen 9 ifølge kravene 1 eller 2, **karakterisert ved at** minst ett organisk løsemiddel anvendes, valgt fra gruppen omfattende

estere av organiske C1-C5-syrer med C1-C6-alkoholer, C1-C6-alkoholer, C3-C6-ketoner, C4-C6-etere, C1-C6-klorerte hydrokarboner, flytende aromatiske hydrokarboner, C1-C7-alkaner, C1-C7-sykloalkaner eller blandinger derav, foretrukket etylacetat, *iso*-propylacetat, metanol, etanol, *iso*-propylalkohol, aceton, metyletylketon, dietyleter, tetrahydrofuran, 2-metyltetrahydrofuran, *tert*-butylmetyleter, diklormetan, toluen, xylener, heksan, heptan, sykloheksan eller blandinger derav.

5. Krystallinske salter av AHU-377 med aminer med formel 9 som definert i krav 1, hvori dette saltet omfatter et primært amin valgt fra gruppen omfattende sykloheksylamin, *iso*-propylamin og *tert*-butylamin, *n*-propylamin og disykloheksylamin.

6. Det krystallinske saltet av AHU-377 ifølge krav 5 med sykloheksylamin, **karakterisert ved** de følgende refleksjonene i XRPD: 7,4, 15,0, 18,0, 19,9, 21,6 ($^{\circ} \pm 0,2^{\circ} 2\theta$).

7. Det krystallinske saltet av AHU-377 ifølge krav 5 med *iso*-propylamin, **karakterisert ved** de følgende refleksjonene i XRPD: 3,1, 9,5, 12,6, 18,5, 24,6 ($^{\circ} \pm 0,2^{\circ} 2\theta$).

8. Det krystallinske saltet av AHU-377 ifølge krav 5 med *tert*-butylamin, **karakterisert ved** de følgende refleksjonene i XRPD: 8,0, 9,8, 16,1, 17,8, 20,2 ($^{\circ} \pm 0,2^{\circ} 2\theta$).

9. Fremgangsmåte for fremstilling og isolering av de krystallinske saltene av AHU-377 med aminer definert i kravene 5, 6, 7 eller 8, **karakterisert ved at** den omfatter de følgende trinnene:

- (a) å løse opp AHU-377-syren i et organisk løsemiddel,
- (b) å legge til aminet i løsningen fra trinn (a),
- (c) å omrøre løsningen fra trinn (b),
- (d) å filtrere den utfelte faste formen og
- (e) å tørke det krystallinske saltet.

10. Fremgangsmåten ifølge krav 9, **karakterisert ved at** minst ett organisk løsemiddel anvendes, valgt fra gruppen omfattende estere av organiske C1-C5-syrer med C1-C6-alkoholer, C1-C6-alkoholer, C3-C6-ketoner, C4-C6-etere, C1-

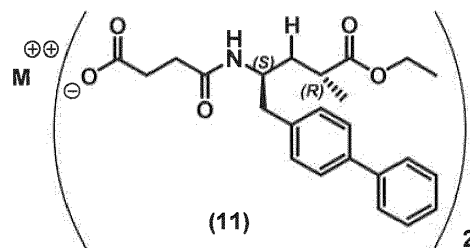
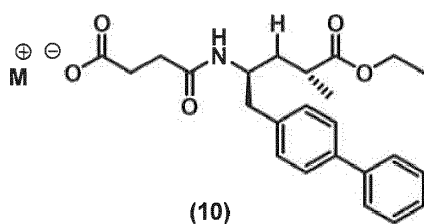
C6-klorerte hydrokarboner, flytende aromatiske hydrokarboner, C1-C7-alkaner, C1-C7-sykloalkaner eller blandinger derav, foretrukket etylacetat, *iso*-propylacetat, metanol, etanol, *iso*-propylalkohol, aceton, metyletylketon, dietyleter, tetrahydrofuran, 2-metyltetrahydrofuran, tert-butylmetyleter, diklormetan, toluen, xylener, heksan, heptan, sykloheksan eller blandinger derav.

11. Fremgangsmåten ifølge kravene 9 eller 10 som omfatter de følgende trinnene:

- (a) å løse opp AHU-377-syren i etylacetat eller *iso*-propylacetat,
- (b) å legge til 0,9 til 1,2 ekvivalenter av et amin valgt fra gruppen omfattende sykloheksylamin, *iso*-propylamin eller *tert*-butylamin i løsningen fra trinn (a),
- (c) å omrøre løsningen fra trinn (b),
- (d) å filtrere den utfelte faste formen og
- (e) å tørke det krystallinske saltet *i vakuum*.

12. Fremgangsmåte for fjerning av kjemiske urenheter fra de krystallinske saltene av AHU-377 med aminer oppnådd ifølge kravene 9, 10 eller 11 som er **karakterisert ved** rekrystallisering av råsalter fra en organisk løsning, foretrukket fra etylacetat eller *iso*-propylacetat.

13. Fremgangsmåte for fremstilling av farmasøytisk akseptable faste former av substansene med formel 10, hvori M står for et alkalimetall, og 11, hvori M står for et jordalkalimetall avledet fra substansen AHU-377 med formel 1, **karakterisert ved at** salter av AHU-377 med aminer oppnådd ifølge hvilke som helst av kravene 1-4 og 9-11 er reagert med det respektive uorganiske eller organiske saltet, foretrukket et alkoholat eller hydroksid av et metall fra gruppen av alkalimetaller eller jordalkalimetaller.



14. Fremgangsmåten ifølge krav 13, **karakterisert ved at** den farmasøytisk akseptable formen er natriumsaltet av AHU-377 med formel 10, hvori M står for natrium eller kalsiumsaltet av AHU-377 med formel 11, hvori M står for kalsium.

5 **15.** Fremgangsmåten ifølge kravene 13 eller 14, **karakterisert ved at** de krystallinske saltene av AHU-377 med aminer valgt fra gruppen av *tert*-butylamin, *iso*-propylamin, sykloheksylamin er kjemisk omdannet til natriumsaltet med formel 10, hvori M står for natrium eller til kalsiumsaltet med formel 11, hvori M står for kalsium.

10 **16.** Fremgangsmåte for fremstilling av det amorfe natriumsaltet av AHU-377 med formel 10, hvori M står for natrium ifølge kravene 13, 14 eller 15, **karakterisert ved at** de krystallinske saltene av AHU-377 med aminer med formel 9 behandles med et middel valgt fra gruppen av uorganiske eller organiske natriumsalter, foretrukket natriumalkoholater eller natriumhydroksid.

15 **17.** Fremgangsmåten ifølge kravene 13 til 16, **karakterisert ved at** en natriumkildeforbindelse anvendes som er natriummetanolat, natriummetanolat, natrium-*iso*-propoksid eller natrium-*tert*-butylat.

20 **18.** Fremgangsmåte for fremstilling av det krystallinske eller semikrystallinske kalsiumsaltet av AHU-377 med formel 11, hvori M står for kalsium ifølge kravene 13 til 17, **karakterisert ved at** de krystallinske saltene av AHU-377 med aminer med formel 9, behandles med et middel valgt fra gruppen av uorganiske eller organiske kalsiumsalter, foretrukket kalsiumalkoholater eller kalsiumhydroksid.

25 **19.** Fremgangsmåten ifølge kravene 13 til 18, **karakterisert ved at** en kalsiumkildeforbindelse anvendes som er kalsiumklorid, kalsiumkarbonat eller kalsiumacetat.