



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3237378 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 207/12 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.02.11
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.09.26
(86)	European Application Nr.	15808368.3
(86)	European Filing Date	2015.12.04
(87)	The European Application's Publication Date	2017.11.01
(30)	Priority	2014.12.24, EP, 14382569
(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	Laboratorios Lesvi, S.L., Avda. Barcelona 69, 08970 Sant Joan Despí - Barcelona, Spania
(72)	Inventor	DALMASES BARJOAN, Pere, Laboratorios Lesvi S.L. Avda. Barcelona 69, E-08970 Sant Joan Despí (Barcelona), Spania HUGUET CLOTET, Joan, Laboratorios Lesvi S.L. Avda. Barcelona 69, E-08970 Sant Joan Despí (Barcelona), Spania CONDE MARTÍNEZ, M ^a Ángeles, Rúa das Silvas 1, E-15171 Iñás-Oleiros A Coruña, Spania POZA SOTO, Javier Jesús, C/ Cantábrico 1 2º A, E-15002 A Coruña A Coruña, Spania
(74)	Agent or Attorney	PLOUGMANN VINGTOFT, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

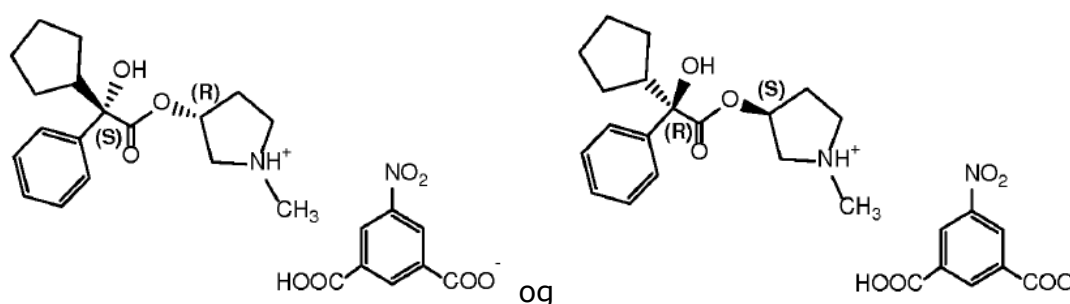
(54)	Title	PROCESS FOR PREPARING (3RS)-3-[(2SR)-(2-CYCLOPENTYL-2-HYDROXY-2-PHENYLACETYL)OXY]-1,1-DIMETHYLPYRROLIDINIUM BROMIDE
(56)	References Cited:	FI-B- 49 713, US-B1- 6 307 060, US-A- 2 956 062

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 glykopyrroniumbromid, eller et annet farmasøytisk akseptabelt salt av glykopyrronium, hvori fremgangsmåten omfatter i det minste de følgende trinn:

a) Å bringe 1-metylpyrrolidin-3-yl-2-syklopentyl-2-hydroksy-2-fenylacetat i kontakt med 5-nitroisofthalsyre i en blanding av organisk løsningsmiddel/vann for å danne (RS/SR) 1-metylpyrrolidin-3-yl-2-syklopentyl-2-hydroksy-2-fenylacetat-5-nitroisofthalsyresalt (forbindelse III);



Forbindelse III

hvor forholdet mellom organisk løsningsmiddel og vann er høyst 10:1 (volum/volum) og mengden av 5-nitroisofthalsyre er minst 0,5 mol per 1 mol 1-metylpyrrolidin-3-yl-2-syklopentyl-2-hydroksy-2-fenylacetat.

b) Å isolere (RS/SR) 1-metylpyrrolidin-3-yl-2-syklopentyl-2-hydroksy-2-fenylacetat-5-nitroisofthalsyresaltet oppnådd i trinn a) ved filtrering.

c) Eventuelt, å rense (RS/SR) 1-metylpyrrolidin-3-yl-2-syklopentyl-2-hydroksy-2-fenylacetat-5-nitroisofthalsyresaltet fra trinn b) ved bruk av konvensjonelle renseteknikker.

d) Å behandle (RS/SR) 1-metylpyrrolidin-3-yl-2-syklopentyl-2-hydroksy-2-fenylacetat-5-nitroisofthalsyresaltet fra trinn b) eller c) med en base for å danne (RS/SR) 1-metylpyrrolidin-3-yl-2-syklopentyl-2-hydroksy-2-fenylacetat (forbindelse II).

e) Å bringe (RS/SR) 1-metylpyrrolidin-3-yl-2-syklopentyl-2-hydroksy-2-fenylacetat fra trinn d) i kontakt med metylbromid for å danne glykopyrroniumbromid (forbindelse I).

f) Eventuelt, å rense glykopyrroniumbromidet fra trinn d) ved bruk av konvensjonelle renseteknikker.

g) Eventuelt, å omdanne glykopyrroniumbromidet oppnådd i trinn d) eller e) til et annet farmasøytisk akseptabelt salt eller co-krystall.

2. Fremgangsmåte for fremstilling av glykopyrroniumbromid ifølge krav 1, hvori det organiske løsningsmiddelet som er blandet med vann i trinn a), er et polart løsningsmiddel.

3. Fremgangsmåte for fremstilling av glykopyrroniumbromid ifølge krav 1, hvori det organiske løsningsmiddelet som er blandet med vann i trinn a), er valgt fra gruppen som består av metanol, isopropanol og aceton.

4. Fremgangsmåte for fremstilling av glykopyrroniumbromid ifølge krav 3, hvori det organiske løsningsmiddelet som er blandet med vann i trinn a), er aceton.

5. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvori forholdet mellom organisk løsningsmiddel og vann er høyst 7:1 (volum/volum) og mengden av 5-nitroisofthalsyre er minst 0,5 mol per 1 mol 1-metylpyrrolidin-3-yl-2-syklopentyl-2-hydroksy-2-fenylacetat.

6. Fremgangsmåte ifølge krav 5, hvori forholdet mellom organisk løsningsmiddel og vann er høyst 5:1 (volum/volum).

7. Fremgangsmåte ifølge krav 6, hvori forholdet mellom organisk løsningsmiddel og vann er høyst 4:1 (volum/volum).

8. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvori rensingen av (RS/SR) 1-metylpyrrolidin-3-yl-2-syklopentyl-2-hydroksy-2-fenylacetat-5-nitro-isofthalsyresaltet fra trinn c) blir utført ved en temperatur på mellom 0 °C og 50 °C.

9. Fremgangsmåte ifølge krav 8, hvori rensingen i trinn c) blir utført ved en temperatur på mellom 15 °C og 25 °C.

- 10.** Fremgangsmåte for fremstilling av glykopyrroniumbromid ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvori basen i trinn d) er valgt blant metallkarbonater, metallhydroksider og trietylamin.
- 11.** Fremgangsmåte for fremstilling av glykopyrroniumbromid ifølge krav 10, hvori basen i trinn d) er valgt blant kaliumkarbonat og kaliumhydroksid.
- 12.** Fremgangsmåte for fremstilling av glykopyrroniumbromid ifølge krav 11, hvori basen i trinn d) er kaliumkarbonat.
- 13.** Fremgangsmåte for fremstilling av glykopyrroniumbromid ifølge krav 10 til 12, hvori basen i trinn d) er i vandig løsning.
- 14.** Fremgangsmåte for fremstilling av glykopyrroniumbromid ifølge kravene 1 til 13, hvori etylacetat blir brukt som et løsningsmiddel i trinn e).