



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3290405 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 215/48 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61P 19/10 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.06.21
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.02.17
(86)	European Application Nr.	16786581.5
(86)	European Filing Date	2016.04.28
(87)	The European Application's Publication Date	2018.03.07
(30)	Priority	2015.04.30, JP, 2015092815
(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	Taiho Pharmaceutical Co., Ltd., 1-27 Kandanishiki-cho, Chiyoda-kuTokyo 101-8444, Japan
(72)	Inventor	SATO, Ayako, c/o TAIHO PHARMACEUTICAL CO. LTD. 3 Okubo, Tsukuba-shi Ibaraki 300-2611, Japan
(74)	Agent or Attorney	TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	MESYLIC ACID SALT OF ACYLTHIOUREA COMPOUND, CRYSTAL THEREOF, AND PRODUCTION PROCESSES THEREFOR
(56)	References Cited:	WO-A1-2009/125597, WO-A1-2013/100014, WO-A1-2015/046484 KAZUhide ASHIZAWA: Iyakuhin no Takei Gensho to Shoseki no Kagaku, 2002, pages 273 , 278 , 305-17, XP009507201, CAIRA, M.R.: "Crystalline Polymorphism of Organic Compounds", Topics in Current Chemistry, 1998, pages 163-208, XP001156954, DOI: doi:10.1007/3-540-69178-2_5 BERGE, S.M. et al.: "Pharmaceutical salts", Journal of Pharmaceutical Sciences, vol. 66, no. 1, 1977, pages 1-19, XP002675560, BRADLEY D. ANDERSON; KARL P. FLORA: "[Preparation of water-soluble organic compound by salt formation]", SAISHIN SOYAKU KAGAKU LAST VOLUME [The practice of medicinal chemistry], 1999, pages 347-365, XP009508529, JAPAN ISBN: 4-924746-80-0 BYRN ET AL.: "Pharmaceutical Solids: A strategic Approach to Regulatory Considerations", PHARMACEUTICAL RESEARCH, vol. 12, no. 7, 1 January 1995 (1995-01-01), pages 945-954, XP055399407, US ISSN: 0724-8741, DOI: 10.1023/A:1016241927429

"Chapter 12: Monographs on Acids and Bases" In: Stahl; Wermuth: "Handbook of Pharmaceutical Salts", 2002, VERL. HELVETICA CHIMICA ACTA, WILEY-VCH, Zürich, Weinheim, XP008145189, ISBN: 978-3-906390-26-0 pages 265-327, * Pages 294-295, entry "methanesulfonic acid". Cited as common general knowledge. *

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. Mesylsyresalt av 4-(2-fluor-4-(3-(2-fenylacetyl)tioureido)fenoksy)-7-metoksy-N-metylkinolin-6-karboksamid,
5 som gir et røntgenpulverdiffraksjonsspektrum som har karakteristiske topper ved diffraksjonstopper ($2\theta \pm 0,2^\circ$) på $6,7^\circ$, $7,9^\circ$, $9,6^\circ$, $12,5^\circ$, $13,8^\circ$, $19,8^\circ$, $21,2^\circ$ og $26,1^\circ$.
2. Saltet ifølge krav 1,
10 som viser en endoterm topp ved $217 \pm 5^\circ \text{C}$ i differensiell termal analyse.
3. Medisinsk sammensetning
som inneholder saltet ifølge krav 1 eller 2.
- 15 4. Medisinsk sammensetning for oral administrering
som inneholder saltet ifølge krav 1 eller 2.
5. Fremgangsmåte for å fremstille et mesylsyresalt av 4-(2-fluor-4-(3-(2-fenylacetyl)tioureido)fenoksy)-7-metoksy-N-metylkinolin-6-karboksamid eller for å
20 fremstille en krystall av saltet, fremgangsmåten omfattende:
trinn (1), som er et trinn der 4-(2-fluor-4-(3-(2-fenylacetyl)tioureido)fenoksy)-7-metoksy-N-metylkinolin-6-karboksamid og mesylsyre tilsettes til et løsningsmiddel; og
trinn (2), som er et trinn der løsningsmidlet oppnådd i trinn (1) ovenfor omrøres for å
felle ut et mesylsyresalt av 4-(2-fluor-4-(3-(2-fenylacetyl)tioureido)fenoksy)-7-metoksy-
25 N-metylkinolin-6-karboksamid,
hvor i mesylsyresaltet av 4-(2-fluor-4-(3-(2-fenylacetyl)tioureido)fenoksy)-7-metoksy-N-metylkinolin-6-karboksamid eller krystallen av saltet gir et
røntgenpulverdiffraksjonsspektrum som har karakteristiske topper ved diffraksjonsvinkler ($2\theta \pm 0,2^\circ$) på $6,7^\circ$, $7,9^\circ$, $9,6^\circ$, $12,5^\circ$, $13,8^\circ$, $19,8^\circ$, $21,2^\circ$ og $26,1^\circ$.
30
6. Fremgangsmåten for produksjon ifølge krav 5,
hvor i mesylsyresaltet av 4-(2-fluor-4-(3-(2-fenylacetyl)tioureido)fenoksy)-7-metoksy-N-metylkinolin-6-karboksamid eller krystallen av saltet viser en endoterm topp ved $217 \pm 5^\circ \text{C}$ i differensiell termal analyse.
35
7. Fremgangsmåten for produksjon ifølge krav 5 eller 6
hvor i løsningsmidlet i trinn (1) er vann, en alkohol, en alifatisk karboksylsyreester, et keton, en eter, et hydrokarbon, et apriotisk polart løsningsmiddel, eller et blandet

løsningsmiddel sammensatt av to eller flere av disse.

- 5 **8.** Fremgangsmåten for produksjon ifølge et hvilket som helst av kravene 5 til 7, hvori løsningsmidlet i trinn (1) er vann, en alkohol, en alifatisk karboksylsyreester, et keton eller et blandet løsningsmiddel som består av to eller flere av disse.

- 10 **9.** Fremgangsmåten for produksjon ifølge et hvilket som helst av kravene 5 til 8, hvori løsningsmidlet i trinn (1) er etanol, isopropanol, etylacetat, aceton, metyletylketon, metylisobutylketon eller et blandet løsningsmiddel av aceton/vann.

- 15 **10.** Fremgangsmåten for produksjon ifølge et hvilket som helst av kravene 5 til 9, hvori i trinn (1), tilsettes mesylsyre i en mengde på 1–10 ganger mengden av 4-(2-fluor-4-(3-(2-fenylacetyl)tioureido)fenoksy)-7-metoksy-N-metylkinolin-6-karboksamid i form av molforhold.

- 11.** Fremgangsmåten for produksjon ifølge et hvilket som helst av kravene 5 til 10, hvori omrøringsperioden i trinn (2) for å felle ut mesylsyresaltet er 3 til 48 timer.