



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3317248 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07C 229/34 (2006.01)
A61K 31/221 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.02.22
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.09.16
(86)	European Application Nr.	15744416.7
(86)	European Filing Date	2015.07.02
(87)	The European Application's Publication Date	2018.05.09
(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	Novartis AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Sveits
(72)	Inventor	HOOK, David, Novartis Pharma AGPostfach, 4002 Basel, Sveits HU, Bin, Novartis Pharmaceuticals CorporationOne Health Plaza, East Hanover, New Jersey 07936, USA KLEINBECK, Florian Karl, Novartis Pharma AGPostfach, 4002 Basel, Sveits MEIER, Ulrich, Novartis Pharma AGPostfach, 4002 Basel, Sveits MUELLER, Sibylle, Novartis Pharma AGPostfach, 4002 Basel, Sveits MUTZ, Jean-Paul, Novartis Pharma AGPostfach, 4002 Basel, Sveits SCHLOMACH, Jan, Novartis Pharma AGPostfach, 4002 Basel, Sveits SUTTON, Paul Allen, Novartis Pharmaceuticals CorporationOne Health Plaza, East Hanover, New Jersey 07936, USA WAYKOLE, Liladhar Murlidhar, Novartis Pharmaceuticals CorporationOne Health Plaza, East Hanover, New Jersey 07936, USA WIETFELD, Bernhard, Novartis Pharma AGPostfach, 4002 Basel, Sveits
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54) Title **SACUBITRIL CALCIUM SALTS**

(56) References

Cited:

WO-A1-2007/056546

WO-A1-2008/031567

WO-A2-2008/083967

US-A- 5 217 996

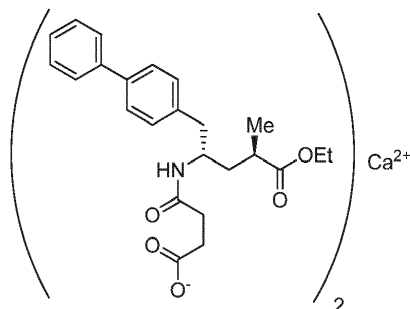
"Calcium bis(4-[[[(2S,4R)-1-(biphenyl-4-yl)-5-ethoxy -4-methyl-5-oxopentan-2-yl]amino]-4-oxobutanoate)", ECHA, 17 January 2012 (2012-01-17), XP002754412, Retrieved from the Internet: URL:<http://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/7287> [retrieved on 2016-02-17]

CAIRA: "Crystalline Polymorphism of Organic Compounds", TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 198, 1998, pages 163-208, XP008166276, ISSN: 0340-1022

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. Kalsiumsalt av *N*-(3-karboksyl-1-oksopropyl)-(4*S*)-(p-fenylfenylmetyl)-4-amino-(2*R*)-metylbutansyreetyler som har formelen (I)



5

(I)

og er i krystallinsk form og omfattende modifikasjon B eller hydratform H_B, hvori

modifikasjon B er karakterisert ved at formen har minst én av de følgende egenskapene:

- i) et røntgenpulverdiffraksjonsmønster omfattende fire eller flere 2θ-verdier ($\pm 0,1^\circ$) (CuKα; 45 kV, 40 mA; $\lambda = 1,540598 \text{ \AA}$) valgt fra gruppen som består av 4,6, 6,0, 12,6, 15,5, 16,6, 19,6 og 22,5 grader ved en temperatur på 20 til 25 °C;
- ii) et smeltepunkt med en begynnelse ved $173 \pm 2,4 \text{ }^\circ\text{C}$;
- iii) et termogram av differensiell termisk analyse (DTA) med en endoterm som starter ved $173 \pm 2,5 \text{ }^\circ\text{C}$;

og

15 modifikasjon H_B er karakterisert ved at formen har minst én av de følgende egenskapene:

- i) et røntgenpulverdiffraksjonsmønster omfattende fire eller flere 2θ-verdier ($\pm 0,1^\circ$) (CuKα; 45 kV, 40 mA; $\lambda = 1,540598 \text{ \AA}$) valgt fra gruppen som består av 3,6, 6,4, 8,4, 14,6, 15,3, 16,8, 17,8, 19,7 og 20,6 grader ved en temperatur på 20 til 25 °C;
- ii) et smeltepunkt med en begynnelse ved $180 \pm 2,4 \text{ }^\circ\text{C}$; og
- 20 iii) et termogram av differensiell termisk analyse (DTA) med en endoterm som starter ved $180 \pm 2,5 \text{ }^\circ\text{C}$.

2. Krystallinsk form av kalsiumsaltet ifølge krav 1 i form av modifikasjon B, karakterisert ved et pulverrøntgendiffraksjonsmønster omfattende 2θ-verdier ($\pm 0,1^\circ$) (CuKα; 45 kV, 40 mA; $\lambda = 1,540598 \text{ \AA}$) valgt fra gruppen som består av 4,6, 6,0, 7,1, 9,3, 11,1, 12,0, 12,6, 14,0, 14,4, 14,7, 15,5, 16,6, 18,1, 19,6, 20,7, 21,1, 21,6, 22,5, 24,6, 25,3, 25,5 og 31,5 ved en temperatur på 20 til 25 °C.

25

3. Farmasøytisk sammensetning omfattende et kalsiumsalt ifølge kravene 1 eller 2, og én eller flere farmasøytisk akseptable bærere eller eksipienser.
- 5 4. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 3, hvori den krystallinske formen velges fra gruppen som består av modifikasjon B, modifikasjon H_B og kombinasjoner derav, fortrinnsvis er det modifikasjon B, mer foretrukket i i det vesentlige ren form.
- 10 5. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 3 eller 4, i kombinasjon med en angiotensinreseptorblokker (ARB), fortrinnsvis en ARB valgt fra gruppen som består av henholdsvis losartan, irbesartan, kandesartan, eprosartan, telmisartan, olmesartan og valsartan, fortrinnsvis valsartan, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.
- 15 6. Kalsiumsalt ifølge et hvilket som helst av kravene 1 eller 2 eller en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 3, 4 eller 5, for anvendelse ved behandling av tilstander eller lidelser valgt fra gruppen som består av hypertensjon, hjertesvikt (akutt og kronisk), kongestiv hjertesvikt, dysfunksjon i venstre ventrikkle, hypertrofisk kardiomyopati, diabetisk hjertemyopati, supraventrikulære og ventrikulære arytmier, atrieflimmer, atrieflutter, skadelig vaskulær remodellering, hjerteinfarkt og dens følgenvirkninger, 20 aterosklerose, angina (ustabil eller stabil), nyresvikt (diabetiker og ikke-diabetiker), hjertesvikt, angina pectoris, diabetes, sekundær aldosteronisme, primær og sekundær pulmonal hypertensjon, diabetisk nefropati, glomerulonefritt, sklerodermi, glomerulær sklerose, proteinuri av primær nyresykdom, renal vaskulær hypertensjon, diabetisk retinopati, migrene, perifer vaskulær sykdom, Raynauds sykdom, luminal hyperplasi, 25 kognitiv dysfunksjon, glaukom og hjerneslag.
7. Fremgangsmåte for fremstilling av kalsiumsaltet av modifikasjon B ifølge krav 1 omfattende trinnene:
- 30 i) å løse opp forbindelsen av formel (I) i etanol;
- ii) å varme opp reaksjonsblandingen til en temperatur mellom 60 °C og tilbakeløp;
- iii) å avkjøle reaksjonsblandingen til 40 til 80 °C, fortrinnsvis 50 til 80 °C, f.eks. 50 ± 5 °C;
- iv) eventuelt tilsette frøkrystaller av modifikasjon B;
- v) å omrøre reaksjonsblandingen, fortrinnsvis i minst 12 timer;

- vi) å filtrere faststoffet oppnådd ved slutten av trinn (iii), (iv) eller (v); og
- vii) eventuelt tørke de oppnådde krystallene.

8. Fremgangsmåte for fremstillingen av modifikasjon H_B ifølge krav 1 omfattende trinnene:

- 5 (a) å konsentrere en løsning av natriumsaltet av AHU377 i et løsningsmiddelsystem ved å varme opp reaksjonsblandingen under redusert trykk, hvori løsningsmiddelsystemet er vann;
- (b) å fortynne reaksjonsblandingen med vann;
- (c) å varme opp reaksjonsblandingen til 65 til 95 °C;
- 10 (d) å tilsette en løsning av kalsiumklorid i vann;
- (e) å omrøre reaksjonsblandingen i minst 4,5 timer ved 65 til 95 °C;
- (f) å avkjøle reaksjonsblandingen til 65 ± 5 °C;
- (g) å varme opp reaksjonsblandingen til 65 til 95 °C;
- (h) å gjenta syklusene minst tre ganger;
- 15 (i) å avkjøle reaksjonsblandingen til minst 40 til 80 °C;
- (j) å filtrere blandingen oppnådd ved slutten av trinn (i);
- (k) eventuelt å tørke krystallene; eller
- å anvende en krystallisasjons- og omkrystallisasjonsfremgangsmåte omfattende trinnene:
- (a) å varme opp løsningen av natriumsaltet av AHU377 i et løsningsmiddelsystem, hvori
- 20 løsningsmiddelsystemet er vann;
- (b) å tilsette isopropylacetat til reaksjonsblandingen;
- (c) å varme opp reaksjonsblandingen til 65 til 95 °C;
- (d) å tilsette en løsning av kalsiumklorid i vann;
- (e) å omrøre reaksjonsblandingen til 50 ± 5 °C;
- 25 (f) å filtrere blandingen oppnådd ved slutten av trinn (e);
- (g) å suspendere faststoffet oppnådd i trinn (f) i løsningsmiddelsystem, hvori løsningsmiddelsystemet er vann og isopropylacetat;
- (h) å omrøre reaksjonsblandingen til 40 til 80 °C;
- (i) å filtrere blandingen oppnådd ved slutten av trinn (h);
- 30 (j) å suspendere faststoffet oppnådd i trinn (i) i løsningsmiddelsystem, hvori løsningsmiddelsystemet er vann;
- (k) å omrøre reaksjonsblandingen i minst 20 minutter til 40 til 80 °C;
- (l) å filtrere blandingen oppnådd ved slutten av trinn (k);
- (m) eventuelt å tørke krystallene.