



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3334726 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 403/06 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.06.07
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.03.16
(86)	European Application Nr.	16824996.9
(86)	European Filing Date	2016.07.11
(87)	The European Application's Publication Date	2018.06.20
(30)	Priority	2015.07.13, US, 201562191990 P
(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	Beyondspring Pharmaceuticals, Inc., 28 Liberty Street, 39th Floor, New York, NY 10005, USA
(72)	Inventor	HUANG, Lan, 28 Liberty Street 39th Floor, New York, NY 10005, USA SINGH, Aniruddh, 63 Essex Street Apartment 5206, Carteret, NJ 07008, USA
(74)	Agent or Attorney	PLOUGMANN VINGTOFT, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54) Title **PLINABULIN COMPOSITIONS**

(56) References
Cited: WO-A1-2005/077940
WO-A1-2015/051543
WO-A1-2012/035436
YAMAZAKI, Y. ET AL.: 'Synthesis and Structure-Activity Relationship Study of Antimicrotubule
Agents Phenylahistin Derivatives with a Didehydropiperazine-2,5- dione Structure' JOURNAL OF
MEDICINAL CHEMISTRY vol. 55, no. 3, 2012, pages 1056 - 1071, XP055346201

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. Plinabulinmonohydrat i krystallin form, som oppviser et diffraksjonsmønster i røntgenpulver som omfatter minst tre karakteristiske topper valgt fra gruppen som består av topper ved 8,1°, 13,1°, 16,3°, 23,9°, 24,2°, 24,5° og 26,6° 2 θ , og fortrinnsvis minst topper ved 8,1°, 13,1°, 16,1°, 16,3°, 19,8°, 22,9°, 23,9°, 24,2°, 24,5°, 26,6° og 29,3° 2 θ basert på en kobber-K-alfakilde.
2. Plinabulinmonohydrat ifølge krav 1, der den krystalline formen har et smeltepunkt ved 267 °C.
3. Plinabulinmonohydrat ifølge krav 1, som har et termogram fra differensiell sveip-kalorimetri med endoterme topper ved 141 °C og 267 °C.
4. Plinabulin-sammensetning, som omfatter mer enn 50 %, 75 %, fortrinnsvis mer enn 90 %, 95 %, 98 %, og mer foretrukket mer enn 99 % (m/m) av plinabulinmonohydrat ifølge et av kravene 1 til 3, basert på den totale vekten av sammensetningen.
5. Steril beholder som omfatter et plinabulinmonohydrat ifølge et av kravene 1 til 3 i fast form.
6. Framgangsmåte for å framstille et plinabulinmonohydrat ifølge et av kravene 1 til 3 eller en plinabulin-sammensetning ifølge krav 4, som omfatter:
 - å kombinere plinabulin og et første løsemiddelsystem slik at de danner en første blanding;
 - å varme opp den første blandingen til en temperatur i intervallet fra 50 °C til 90 °C;
 - og
 - å avkjøle den første blandingen slik at den danner et første bunnfall.
7. Framgangsmåte ifølge krav 6, som ytterligere omfatter filtrering før den første blandingen blir avkjølt, og å tilsette vann til den første blandingen før oppvarming.
8. Framgangsmåte ifølge krav 6 eller 7, der det første løsemiddelsystemet er:
 - vann,
 - alkohol, fortrinnsvis valgt blant metanol, etanol, isopropylalkohol, tert-butylalkohol og n-butylalkohol eller blanding av dette; og mer foretrukket etanol; eller
 - en blanding av vann og alkohol.

9. Framgangsmåte ifølge et av kravene 6 til 8, som ytterligere omfatter:

- å kombinere det første bunnfallet og et andre løsemiddel slik at de danner en andre blanding;
- å varme opp den andre blandingen til en temperatur i intervallet fra 50 °C til 90 °C;
- å avkjøle den andre blandingen slik at den danner et andre bunnfall; og
- å filtrere det andre bunnfallet og vaske det andre bunnfallet.

10. Framgangsmåte ifølge krav 9, der det andre løsemiddelet er vann,

- alkohol, fortrinnsvis valgt blant metanol, etanol, isopropylalkohol, tert-butylalkohol og n-butylalkohol; eller blanding av dette, mer foretrukket etanol, eller en blanding av vann og alkohol.

11. Framgangsmåte ifølge krav 9 eller 10, som ytterligere omfatter:

- å holde den første blandingen ved en temperatur i intervallet fra 70 °C til 78 °C i 1 time før den første blandingen blir avkjølt;
- å tilsette vann til den første blandingen og avkjøle den første blandingen til fra 50 °C til 60 °C; å filtrere og vaske det første bunnfallet;
- å varme opp den andre blandingen til fra 70 °C til 78 °C;
- å holde den andre blandingen ved en tilbakestrømningstemperatur i 1 time før den andre blandingen blir avkjølt; og
- å avkjøle den andre blandingen ved å tilsette vann, og der det første løsemiddelet er etanol, og det andre løsemiddelet er etanol.

12. Framgangsmåte for å framstille et plinabulinmonohydrat ifølge et av kravene 1 til 3 eller en plinabulin-sammensetning ifølge krav 4, som omfatter:

- å blande plinabulin, etanol og vann slik at de danner en blanding, der forholdet mellom etanol og vann ligger i intervallet fra 15 : 1 til 20 : 1 (v/v) og blandingen blir rørt i minst to timer.