



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3478670 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 303/46 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.05.15
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.04.05
(86)	European Application Nr.	17740179.1
(86)	European Filing Date	2017.06.29
(87)	The European Application's Publication Date	2019.05.08
(30)	Priority	2016.06.29, US, 201662356287 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
	Designated Extension States:	BA ; ME
(73)	Proprietor	Kezar Life Sciences, 4000 Shoreline Court, Ste. 300, South San Francisco, CA 94080, USA
(72)	Inventor	JOHNSON, Henry, 360 Hazel Avenue, San Bruno, CA 94066, USA LEWIS, Evan, 687 Calabasas Road, Watsonville, CA 95076, USA DALZIEL, Sean, 1220 Balboa Avenue, Burlingame, CA94010, USA MCMINN, Dustin, 255 Kent Road, Pacifica, CA 94044, USA
(74)	Agent or Attorney	Cosmovici Intellectual Property, Rue du Commerce 4, 1204 GENÈVE, Sveits

(54)	Title	CRYSTALLINE SALTS OF PEPTIDE EPOXYKETONE IMMUNOPROTEASOME INHIBITOR
(56)	References Cited:	WO-A1-2014/152134 "THE COMPLETE BLOG FOR THE PREPARATION OF PHARMACEUTICAL SALTS", INTERNET CITATION, 11 February 2008 (2008-02-11), pages 1-10, XP002513555, Retrieved from the Internet: URL: http://kilommentor.chemicalblogs.com/55_kilommentor/archive/552_the_complete_blog_for_the_preparation_of_pharmaceutical_salts.html [retrieved on 2009-02-04] STEPHEN M BERGE ET AL: "Pharmaceutical salts", JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY AND AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION , vol. 66, no. 1 1 January 1977 (1977-01-01), pages 1-19, XP002675560, ISSN: 0022-3549, DOI: 10.1002/JPS.2600660104 Retrieved from the Internet: URL: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jps.2600660104/abstract [retrieved on 2006-09-18] WERMUTH CAMILLE ET AL: "Chapter 11 : Selected procedures for the preparation of pharmaceutically acceptable salts", 1 January 2008 (2008-01-01), HANDBOOK OR PHARMACEUTICAL S, VERL. HELVETICA CHIMICA ACTA, ZÜRICH, CH, PAGE(S) 219 - 263, XP008153319, ISBN: 978-3-906390-58-1 page 254 - page 255

Harry G. Brittain: "Developing an Appropriate Salt Form for an Active Pharmaceutical Ingredient | American Pharmaceutical Review - The Review of American Pharmaceutical Business & Technology", American Pharmaceutical Review, 1 December 2009 (2009-12-01), XP055109646, Retrieved from the Internet: URL:<http://www.americanpharmaceuticalreview.com/Featured-Articles/117788-Developing-an-Appropriate-Salt-Form-for-an-Active-Pharmaceutical-Ingredient/> [retrieved on 2014-03-24]

"Pharmaceutical Salts", , 1 May 1958 (1958-05-01), pages 334-345, XP55136472, Retrieved from the Internet: URL:http://phoenix.tuwien.ac.at/pdf/pharmaceutical_salts/Pharmaceutical_salts.pdf [retrieved on 2014-08-26]

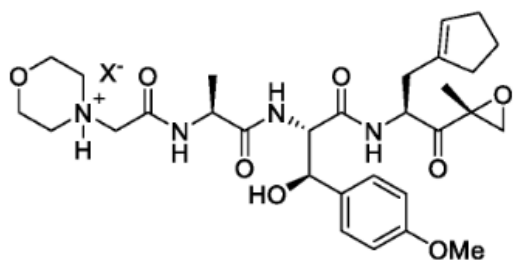
SAAL C ET AL: "Pharmaceutical salts: A summary on doses of salt formers from the Orange Book", EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, vol. 49, no. 4, 5 June 2013 (2013-06-05), pages 614-623, XP028676562, ISSN: 0928-0987, DOI: 10.1016/J.EJPS.2013.05.026

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/>

EP 3 478 670 B1

Patentkrav

1. Kystallinsalt med strukturen:



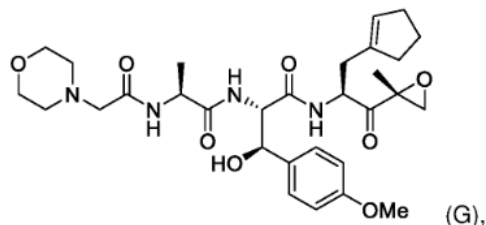
5

hvor X^- er monomaleat og har et røntgenpulverdiffraksjon («XRPD»)-mønster omfattende topper ved $6,9$, $17,3$ og $17,8 \pm 0,2^\circ 2\theta$ og eventuelt ved $4,9$, $6,8$, $7,7$, $10,9$, $12,4$, $13,5$, $14,2$, $16,1$, $16,4$, $18,5$, $21,0$, $22,0$, $23,4$, $23,7$, $24,5$ og $25,2 \pm 0,2^\circ 2\theta$ ved anvendelse av Cu $K\alpha$ -stråling («form A»).

10

2. Fremgangsmåte for å fremstille krystallinsaltet ifølge krav 1, omfattende tilsetning av:

(a) forbindelse G:



15

(b) maleinsyre, og

(c) solvens

for å danne en suspensjon;

20

eventuelt hvori tilsetningen skjer ved en temperatur i området 0°C til 80°C ; og eventuelt hvori tilsetningen skjer i inntil 6 timer.

3. Fremgangsmåten ifølge krav 2, hvori molforholdet mellom forbindelse G og maleinsyre er i området $1:0,5$ til $1:2$.

25

4. Fremgangsmåten ifølge krav 2 eller 3, hvori solvensen velges fra gruppen bestående av metanol («MeOH»), etanol («EtOH»), isopropanol («IPA»), etylacetat («EtOAc»),

isopropylacetat («IPAc»), tetrahydrofuran («THF»), metyltertbutyleter («MTBE»), aceton/n-heptan, aceton, dietyleter («Et 2O»)/EtOAc, heksan/EtOAc, MTBE/EtOAc, toluen, 1,4-dioksan, acetonitril («ACN»), 1-butanol, vannholdige blandinger av foregående og kombinasjoner derav.

5

5. Fremgangsmåten ifølge hvilket som helst av kravene 2–4, videre omfattende nedkjøling av suspensjonen til 0 °C, eventuelt filtrere suspensjon for å danne en kake, eventuelt vaske og tørke eller både vaske og tørke kaken, og eventuelt rekrystallisere kaken.

- 10 6. Formulering omfattende krystallinsalt ifølge krav 1 og ett eller flere hjelpestoffer.

7. Formuleringen ifølge krav 6 som en flyttende formulering.

8. Formuleringen ifølge krav 6 som en lyofilisert formulering, hvori den lyofiliserte formuleringen kan rekonstitueres i en flytende form.

15

9. Formuleringen ifølge krav 7 eller 8, hvori krystallinsaltet er tilstede med en konsentrasjon i området 1 mg/ml til 150 mg/ml i den flytende formuleringen eller i en rekonstituert lyofilisert formulering, basert på vekten til den frie basen til krystallinsalt.

20

10. Forbindelse ifølge krav 1 eller formuleringen ifølge hvilket som helst av kravene 6 til 9, til anvendelse ved behandling av en lidelse forbundet med abnormal immunproteasom-aktivitet.

- 25 11. Forbindelsen til anvendelse ifølge krav 10, hvori lidelsen er en autoimmun sykdom eller inflammasjon.

12. Forbindelsen til anvendelse ifølge krav 11, hvori sykdommen eller lidelsen er:

30

(a) psoriasis, dermatitt, systemisk skleroderm, sklerose, Crohns sykdom, ulcerøs kolitt; lungesviktsyndrom, meningitt; encefalitt; uveitt; kolitt; glomerulonefritt; eksem, astma, kronisk inflammasjon; aterosklerose; leukocyttadhesjonsdefekt; revmatoid artritt; systemisk lupus erytematosus (SLE); diabetes mellitus; multippelsklerose; Reynauds syndrom; autoimmun tyroiditt; allergisk encefalomyelitt; Sjögrens syndrom; juvenil diabetes; tuberkulose, sarkoidose, polymyositt, granulomatose, vaskulitt; pernisiøs anemi (Addisons sykdom); sykdom som involverer leukocyt diapedese; sentralt nervesystem inflammatorisk lidelse; flerorganskade-syndrom; hemolytisk anemi; myasthenia gravis; antigen-

35

EP 3 478 670 B1

antistoff kompleksmediert sykdom; antistoff mot glomerulus basalmembransykdom; antifosfolipid-syndrom; allergisk nevritt; Graves sykdom; myastent (Eaton-Lambert) syndrom; bulløs pemfigoid; pemfigus; autoimmune polyendokrinopatier; Reiters sykdom; stiff person syndrom; Behçets sykdom; kjempecellearteritt; immunkompleks nefritt; IgA nefropati; IgM polynevropatier; eller autoimmun trombocytopeni (ITP); eller

(b) lupus, lupus nefrititt, reumatoid artritt, diabetes, skleroderm, ankyloserende spondylitt, psoriasis, multippelsklerose, Hashimotos sykdom, meningitt eller inflammatorisk tarmsykdom.

5

10