



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3484471 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/415 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
C07D 231/38 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.07.12
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.05.05
(86)	European Application Nr.	17742278.9
(86)	European Filing Date	2017.07.13
(87)	The European Application's Publication Date	2019.05.22
(30)	Priority	2016.07.14, GB, 201612240
(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	Mereo BioPharma 1 Limited, 1 Cavendish Place, London, Greater London W1G 0QF, Storbritannia
(72)	Inventor	SULEIMAN, Osama, Johnson Matthey Plc.Fine Chemicals Division (Pharmorphix)250 Cambridge Science ParkMilton Road, CambridgeCambridgeshire CB4 0WE, Storbritannia PEREZ, Lucia Romero, Johnson Matthey Plc.Johnson Matthey Chemical ProductOrchard Road, RoystonHertfordshire SG8 5HE, Storbritannia HARLACHER, Cornelius Stephan, Zihlackerstrasse 60, 4153 Reinach, Sveits JONES, Stewart, Merco Biopharma Group plc4th Floor 1 Cavendish Place, LondonGreater London W1G 0QF, Storbritannia
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54)	Title	METHOD FOR PRODUCING A POLYMORPHIC FORM OF 3-[5-AMINO-4-(3-CYANOBENZOYL)-PYRAZOL-1-YL]-N-CYCLOPROPYL-4-METHYLBENZAMIDE
(56)	References Cited:	WO-A1-2005/009973 CAIRA M R: "CRYSTALLINE POLYMORPHISM OF ORGANIC COMPOUNDS", TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 198, 1 January 1998 (1998-01-01), pages 163-208, XP001156954, ISSN: 0340-1022, DOI: 10.1007/3-540-69178-2_5

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 en krystallinsk polymorf form A av 3-[5-amino-4-(3-cyanobensoyl)-pyrazol-1-yl]-N-syklopropyl-4-metylbenzamid, hvor nevnte form A har et røntgenstrålepulverdiffraksjonsmønster målt ved anvendelse av Cu K α -stråling med topper ved 2θ = omtrent 9,3, 9,7, 10,2, 10,5, 11,7, 13,0, 14,5, 15,0, 15,5, 16,0, 16,4, 16,9, 17,8, 18,0, 20,0, 20,5, 20,9, 22,0, 22,3, 23,4, 24,2 og 24,5°, fremgangsmåten omfatter:
- (a) å løse 3-[5-amino-4-(3-cyanobensoyl)-pyrazol-1-yl]-N-syklopropyl-4-metylbenzamid, ved en temperatur på minst 40°C, i et ikke-vandig løsningsmiddel eller blanding av ikke-vandige løsningsmidler for å tilveiebringe en løsning, hvor løsningsmiddelet eller løsningsmidlene inneholder mindre enn omtrent 5 vekt-% vann i forhold til 3-[5-amino-4-(3-cyanbenzoyl)-pyrazol-1-yl]-N-syklopropyl-4-metylbenzamidutgangsmaterialet;
 - (a') eventuelt å så løsningen med form A-krystaller av 3-[5-amino-4-(3-cyanobensoyl)-pyrazol-1-yl]-N-syklopropyl-4-metylbenzamid;
 - (b) å avkjøle løsningen, og derved fremstille krystaller av polymorf form A av 3-[5-amino-4-(3-cyanbenzoyl)-pyrazol-1-yl]-N-syklopropyl-4-metylbenzamid;
 - (c) å isolere krystallene.
2. Fremgangsmåte for fremstilling av en krystallinsk polymorf form A av 3-[5-amino-4-(3-cyanobensoyl)-pyrazol-1-yl]-N-syklopropyl-4-metylbenzamid, hvor form A har et røntgenstrålepulverdiffraksjonsmønster målt ved anvendelse av Cu K α -stråling med topper ved 2θ = omtrent 9,3, 9,7, 10,2, 10,5, 11,7, 13,0, 14,5, 15,0, 15,5, 16,0, 16,4, 16,9, 17,8, 18,0, 20,0, 20,5, 20,9, 22,0, 22,3, 23,4, 24,2 og 24,5°, fremgangsmåten omfatter:
- (a) å løse 3-[5-amino-4-(3-cyanobensoyl)-pyrazol-1-yl]-N-syklopropyl-4-metylbenzamid, ved en temperatur på minst 40°C, i et ikke-vandig løsningsmiddel eller blanding av ikke-vandige løsningsmidler for å tilveiebringe en løsning;
 - (a') eventuelt å så løsningen med form A-krystaller av 3-[5-amino-4-(3-cyanobensoyl)-pyrazol-1-yl]-N-syklopropyl-4-metylbenzamid;
 - (b) å avkjøle løsningen, og derved fremstille krystaller av polymorf form A av 3-[5-amino-4-(3-cyanbenzoyl)-pyrazol-1-yl]-N-syklopropyl-4-metylbenzamid;
 - (c) å isolere krystallene;
- hvor temperaturen i alle fremgangsmåtettrinn ikke overstiger 100°C.

3. Fremgangsmåte for fremstilling av en krystallinsk polymorf form A av 3-[5-amino-4-(3-cyanobensoyl)-pyrazol-1-yl]-N-syklopropyl-4-metylbenzamid, hvor form A har et røntgenstrålepulverdiffraksjonsmønster målt ved anvendelse av Cu K α -stråling med topper ved 2θ = omtrent 9,3, 9,7, 10,2, 10,5, 11,7, 13,0, 14,5, 15,0, 15,5, 16,0, 16,4, 16,9, 17,8, 18,0, 20,0, 20,5, 20,9, 22,0, 22,3, 23,4, 24,2 og 24,5°, fremgangsmåten omfatter:
- (a) å løse 3-[5-amino-4-(3-cyanobensoyl)-pyrazol-1-yl]-N-syklopropyl-4-metylbenzamid, ved en temperatur på minst 40°C, i et ikke-vandig løsningsmiddel eller blanding av ikke-vandige løsningsmidler for å tilveiebringe en løsning, hvor løsningsmiddelet eller løsningsmidlene inneholder mindre enn omtrent 5 vekt-% vann i forhold til 3-[5-amino-4-(3-cyanbenzoyl)-pyrazol-1-yl]-N-syklopropyl-4-metylbenzamidutgangsmaterialet;
 - (a') eventuelt å så løsningen med form A-krystaller av 3-[5-amino-4-(3-cyanobensoyl)-pyrazol-1-yl]-N-syklopropyl-4-metylbenzamid;
 - (b) å avkjøle løsningen, og derved fremstille krystaller av polymorf form A av 3-[5-amino-4-(3-cyanbenzoyl)-pyrazol-1-yl]-N-syklopropyl-4-metylbenzamid;
 - (c) å isolere krystallene;
- hvor temperaturen i alle fremgangsmåte-trinn ikke overstiger 100°C.
4. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor avkjølingstrinnet (b) blir avkjølt med en hastighet på mellom 1 og 0,01°C/min, fortrinnsvis mellom 0,5 og 0,05°C/min, fortrinnsvis mellom 0,2 og 0,08°C/min. fortrinnsvis ved omtrent 0,1°C/min.
5. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor såingstrinnet (a') blir sådd med mer enn 0,1 vekt-% av form A 3-[5-amino-4-(3-cyanbenzoyl)-pyrazol-1-yl]-N-syklopropyl-4-metylbenzamid, i forhold til vekten av 3-[5-amino-4-(3-cyanobensoyl)-pyrazol-1-yl]-N-syklopropyl-4-metylbenzamid oppløst i trinn (a), fortrinnsvis større enn 0,5 vekt-%, fortrinnsvis større enn 1 vekt-%.
6. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor temperaturen anvendt under krystalliseringen ikke overstiger 80°C, fortrinnsvis ikke overstiger 70°C, fortrinnsvis ikke overstiger 60°C, fortrinnsvis ikke overstiger 50°C, og fortrinnsvis ikke overstiger 40°C.
7. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor løsningen av 3-[5-amino-4-(3-cyanobensoyl)-pyrazol-1-yl]-N-syklopropyl-4-metylbenzamid ikke

utsettes for temperaturer på mer enn 70°C i mer enn 24 timer, fortrinnsvis ikke mer enn 12 timer, fortrinnsvis ikke mer enn 6 timer.

- 5 8. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor det ikke-vandige løsningsmiddelet eller blandingen av ikke-vandige løsningsmidler er valgt fra gruppen bestående av C₁₋₆ alkoholer, C₄₋₁₀ sykliske etere, C₁₋₆ nitriler, C₁₋₆ haloalkaner, C₁₋₆ ketoner, dialkylformamider, dialkylsulfoksider, C₃₋₁₀ aryler, C₅₋₁₀ alkaner, petroleumeter, C₁₋₆ alkylacetat, C₁₋₆ eter, fortrinnsvis i vesentlig fravær av vann.
- 10 9. Fremgangsmåte ifølge krav 8, hvor det/de ikke-vandige løsningsmiddelet/-midlene er valgt fra gruppen bestående av metanol, etanol, tetrahydrofuran, acetonitril, metylenklorid, isopropylalkohol, aceton, N,N-dimetylformamid (DMF), dimetylsulfoksid (DMSO), toluen, benzen, n-heksan, petroleumeter, etylacetat, eter, diklormetan, kloroform og karbontetraklorid, fortrinnsvis i vesentlig fravær av vann.
- 15 10. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor under trinn (b) kan et anti-løsningsmiddel tilsettes løsningen.
- 20 11. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor mengden av løsningsmiddelet under trinn (b) reduseres, fortrinnsvis ved destillasjon.
- 25 12. Form A 3-[5-amino-4-(3-cyanobensoyl)-pyrazol-1-yl]-N-syklopropyl-4-metylbenzamid, hvor nevnte form A har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster målt ved anvendelse av Cu Ka-stråling med topper ved 2θ = omtrent 9,3, 9,7, 10,2, 10,5, 11,7, 13,0, 14,5, 15,0, 15,5, 16,0, 16,4, 16,9, 17,8, 18,0, 20,0, 20,5, 20,9, 22,0, 22,3, 23,4, 24,2 og 24,5°.
- 30 13. Farmasøytisk sammensetning omfattende form A 3-[5-amino-4-(3-cyanobensoyl)-pyrazol-1-yl]-N-syklopropyl-4-metylbenzamid ifølge krav 12.