



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3484853 B9

NORWAY

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

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.07.05
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.04.21
(86)	European Application Nr.	17742277.1
(86)	European Filing Date	2017.07.13
(87)	The European Application's Publication Date	2019.05.22
(30)	Priority	2016.07.14, GB, 201612238
(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
	Correction in the Gazette	2021.10.25
	Correction in EPO	2021.07.28
(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 Park Milton Road, Cambridge Cambridgeshire CB4 0WE, Storbritannia PEREZ, Lucia Romero, Johnson Matthey Plc. Johnson Matthey Chemical Product Orchard Road, Royston Hertfordshire SG8 5HE, Storbritannia HARLACHER, Cornelius Stephan, Zihlackerstrasse 60, 4153 Reinach, Sveits JONES, Stewart, Mereo Biopharma Group plc 4th Floor 1 Cavendish Place, London Greater 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:

PATENTKRAV

1. Fremgangsmåte for fremstilling av en krystallinsk polymorf form B av 3-[5-amino-4-(3-cyanobensoyl)-pyrazol-1-yl]-N-cyklopropyl-4-metylbenzamid, hvor form B har et røntgen-pulverdiffraksjonsmønster målt ved bruk av Cu K α -stråling med topper ved 2θ = omtrent 9,6, 10,1, 11,4, 13,1, 13,9, 14,8, 15,4, 15,8, 17,0, 17,4, 18,5, 18,8, 19,7, 19,9, 20,5, 21,0, 21,9, 22,9, 23,6, 24,6 og 25,7°, hvor metoden omfatter:
- (a) oppløsning av 3-[5-amino-4-(3-cyanobensoyl)-pyrazol-1-yl]-N-cyklopropyl-4-metylbenzamid, ved en temperatur på minst 40°C, i et ikke-vandig løsningsmiddel eller blanding av ikke-vandige løsningsmidler for å oppnå en løsning, hvor løsningsmidlet eller løsningsmidlene inneholder mindre enn omtrent 5 vekt% vann i forhold til 3-[5-amino-4-(3-cyanobensoyl)-pyrazol-1-yl]-N-cyklopropyl-4-metylbenzamid, utgangsmateriale;
- (b) avkjøling av løsningen;
- (c) isolering av krystallene;
- (d) oppvarming av de resulterende krystallene til mer enn 75°C over et tidsrom på mer enn 1 minutt for å produsere form B 3-[5-amino-4-(3-cyanobensoyl)-pyrazol-1-yl]-N-cyklopropyl-4-metylbenzamid.
2. Fremgangsmåte for fremstilling av en krystallinsk polymorf form B av 3-[5-amino-4-(3-cyanobensoyl)-pyrazol-1-yl]-N-cyklopropyl-4-metylbenzamid, hvor form B har et røntgen-pulverdiffraksjonsmønster målt ved bruk av Cu K α -stråling med topper ved 2θ = omtrent 9,6, 10,1, 11,4, 13,1, 13,9, 14,8, 15,4, 15,8, 17,0, 17,4, 18,5, 18,8, 19,7, 19,9, 20,5, 21,0, 21,9, 22,9, 23,6, 24,6 og 25,7°, hvor metoden omfatter:
- (a) oppløsning av 3-[5-amino-4-(3-cyanobensoyl)-pyrazol-1-yl]-N-cyklopropyl-4-metylbenzamid, ved en temperatur på minst 40°C, i et

ikke-vandig løsningsmiddel eller blanding av ikke-vandige løsningsmidler for å oppnå en løsning;

(b) avkjøling av løsningen;

hvor temperaturen i prosesstrinn (b) ikke overstiger 100°C;

5 (c) isolering av krystallene;

(d) oppvarming av de resulterende krystallene til mer enn 75°C over et tidsrom på mer enn 1 minutt for å produsere form B 3-[5-amino-4-(3-cyanobensoyl)-pyrazol-1-yl]-N-cyklopropyl-4-metylbenzamid.

10 3. Fremgangsmåte for fremstilling av en krystallinsk polymorf form B av 3-[5-amino-4-(3-cyanobensoyl)-pyrazol-1-yl]-N-cyklopropyl-4-metylbenzamid, hvor form B har et røntgen-målt ved bruk av Cu K α -stråling med topper ved 2θ = omtrent. 9,6, 10,1, 11,4, 13,1, 13,9, 14,8, 15,4, 15,8, 17,0, 17,4, 18,5, 18,8, 19,7, 19,9, 20,5, 21,0, 21,9, 15 22,9, 23,6, 24,6 og 25,7°, hvor metoden omfatter:

(a) oppløsning av 3-[5-amino-4-(3-cyanobensoyl)-pyrazol-1-yl]-N-cyklopropyl-4-metylbenzamid, ved en temperatur på 90°C eller mer, fortrinnsvis 100°C eller høyere i et ikke-vandig løsningsmiddel eller en blanding av ikke-vandige løsningsmidler for å oppnå en løsning;

20 (b) eventuelt filtrering av løsningen for i det vesentlige å fjerne partikler med en største diameter større enn 100 μm ;

(c) avkjøling av løsningen til lavere enn 100°C, fortrinnsvis lavere enn 90°C, men over 80°C;

25 (d) såing av løsningen med form B-krystaller av 3-[5-amino-4-(3-cyanobensoyl)-pyrazol-1-yl]-N-cyklopropyl-4-metylbenzamid;

(e) eventuelt ytterligere avkjøling av løsningen;

(f) eventuelt ytterligere såing av løsningen med form B-krystaller av 3-[5-amino-4-(3-cyanobensoyl)-pyrazol-1-yl]-N-cyklopropyl-4-metylbenzamid;

30 (g) avkjøling av løsningen til lavere enn 70°C

(h) isolering av krystallene med form B 3-[5-amino-4-(3-cyanobensoyl)-pyrazol-1-yl]-N-cyklopropyl-4-metylbenzamid.

5 4. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor temperaturen i prosesstrinn (a) er høyere enn 100°C.

5 5. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor temperaturen i prosesstrinn (d) er høyere enn 80°C, fortrinnsvis høyere enn 85°C, fortrinnsvis høyere enn 90°C, fortrinnsvis høyere enn 100°C.

10 6. Fremgangsmåte ifølge krav 1, 2 eller 5, hvor temperaturen i prosesstrinn (d) opprettholdes i mer enn 5 minutter, fortrinnsvis mer enn 15 minutter, fortrinnsvis mer enn 1 time, fortrinnsvis mer enn 4 timer.

15 7. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller krav 2, hvor avkjølingen i trinn (b) fortrinnsvis har en kjølehastighet 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.

20 8. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor det ikke-vandige løsningsmidlet 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,
25 dialkylformamider, dialkylsulfoksider, C₃₋₁₀ aryler, C₅₋₁₀ alkaner, C₁₋₆ alkylacetat, fortrinnsvis i vesentlig fravær av vann, eventuelt hvor det ikke-vandige løsningsmidlet eller løsningsmidlene er valgt fra gruppen som består av metanol, etanol, tetrahydrofuran, acetonitril, metylenklorid, isopropylalkohol, aceton, N, N-dimetylformamid (DMF),
30 dimetylsulfoksyd (DMSO), toluen, benzen, n-heksan, etylacetat, diklormetan, kloroform og karbontetraklorid, fortrinnsvis valgt blant

etanol, isopropylalkohol og isobutanol.

5 9. Fremgangsmåte ifølge krav 3, hvor løsningsmidlet eller
løsningsmidlene i trinn (a) inneholder mindre enn omtrent 5 vekt%
vann i forhold til 3-[5-amino-4-(3-cyanobensoyl)-pyrazol-1-yl]-N-
cyklopropyl-4-metylbenzamid utgangsmateriale; eller hvor kjøletrinnet
(g) har en temperatur på lavere enn 50°C, men høyere enn 0°C,
fortrinnsvis lavere enn 30°C, fortrinnsvis omtrent 20°C, hvor denne
temperaturen fortrinnsvis opprettholdes i minst 30 minutter, fortrinnsvis
10 1 time, fortrinnsvis minst 2 timer, fortrinnsvis minst 5 timer; eller
hvor løsningsmidlet fjernes i trinn (h) ved tørking mellom 40-120°C,
fortrinnsvis under vakuum, fortrinnsvis 60-100°C, fortrinnsvis under
vakuum; eller
hvor nedkjølingshastigheten i trinn (g) er maksimalt 0,05°C/min.

15

10. Fremgangsmåte ifølge krav 3 eller krav 9, hvor temperaturen i
løsningen i trinn (a) er mellom 90°C og 200°C, fortrinnsvis mellom
100°C og 180°C, fortrinnsvis mellom 103°C og 125°C, fortrinnsvis
omtrent 105°C.

20

11. Fremgangsmåte ifølge krav 3, 9 eller 10, hvor filtreringstrinnet (b)
fjerner partikler med en største diameter større enn 50 µm, fortrinnsvis
større enn 20 µm, fortrinnsvis større enn 10 µm, fortrinnsvis større enn
5 µm, fortrinnsvis større enn 1 µm.

25

12. Fremgangsmåte ifølge krav 3, 9, 10 eller 11, hvor kjølingstrinnet (c)
er en temperatur høyere enn 85°C, fortrinnsvis omtrent 88°C, og
fortrinnsvis opprettholdes denne temperaturen i minst 1 time,
fortrinnsvis minst 2 timer, fortrinnsvis minst 5 timer.

30

13. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor det under et hvilket som helst avkjølingstrinn tilsettes et antiløsningsmiddel, idet antiløsningsmidlet fortrinnsvis er valgt fra C₁₋₆ etere.

5

14. Form B 3-[5-amino-4-(3-cyanobensoyl)-pyrazol-1-yl]-N-cyklopropyl-4-metylbenzamid, hvor form B har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster målt ved bruk av Cu K α -stråling med topper ved 2 θ = omtrent 9,6, 10,1, 11,4, 13,1, 13,9, 14,8, 15,4, 15,8, 17,0, 17,4, 18,5, 18,8, 19,7, 19,9, 20,5, 21,0, 21,9, 22,9, 23,6, 24,6 og 25,7°.

10

15. Farmasøytisk sammensetning omfattende form B 3-[5-amino-4-(3-cyanobensoyl)-pyrazol-1-yl]-N-cyklopropyl-4-metylbenzamid ifølge krav 14.

15