



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3515924 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07F 9/6558 (2006.01)
A61K 31/675 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.03.21
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.12.15
(86)	European Application Nr.	17771436.7
(86)	European Filing Date	2017.09.21
(87)	The European Application's Publication Date	2019.07.31
(30)	Priority	2016.09.22, WO, PCT/EP16/072562
(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 Validation States:	MA
(73)	Proprietor	Idorsia Pharmaceuticals Ltd, Hegenheimermattweg 91, 4123 Allschwil, Sveits
(72)	Inventor	LEUENBERGER, Daniel, c/o Idorsia Pharmaceuticals Ltd.Hegenheimermattweg 91, 4123 Allschwil, Sveits REBER, Stefan, c/o Idorsia Pharmaceuticals Ltd.Hegenheimermattweg 91, 4123 Allschwil, Sveits VON RAUMER, Markus, c/o Idorsia Pharmaceuticals Ltd.Hegenheimermattweg 91, 4123 Allschwil, Sveits
(74)	Agent or Attorney	PLOUGMANN VINGTOFT, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Title	CRYSTALLINE FORMS
------	-------	--------------------------

(56) References

Cited:

WO-A1-2009/069100

BALDONI DANIELA ET AL: "A New Reversible and Potent P2Y₁₂ Receptor Antagonist (ACT-246475): Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics in a First-in-Man Trial", CLINICAL DRUG INVESTIGATION, ADIS INTERNATIONAL, AUCKLAND, NZ, vol. 34, no. 11, 1 November 2014 (2014-11-01), pages 807-818, XP009500681, ISSN: 1173-2563, DOI: 10.1007/S40261-014-0236-8 Retrieved from the Internet:

URL: <http://link.springer.com/10.1007/s40261-014-0236-8> [retrieved on 2014-10-21] cited in the application

EVA CAROFF ET AL: "4-((R)-2-[[6-((S)-3-Methoxypyrrolidin-1-yl)-2-phenylpyrimidin-4-carbonyl]amino]-3-phosphonopropionyl)piperazine-1-carboxylic Acid Butyl Ester (ACT-246475) and Its Prodrug (ACT-281959), a Novel P2Y₁₂ Receptor Antagonist with a Wider Therapeutic Window in the Rat Than Clopidogrel", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 58, no. 23, 10 December 2015 (2015-12-10), pages 9133-9153, XP055414260, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b00933 cited in the application

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. Krystallinsk form av 4-((*R*)-2-[[6-((*S*)-3-metoksy-pyrrolidin-1-yl)-2-fenyl-pyrimidin-4-karbonyl]-amino]-3-fosfono-propionyl)-piperazin-1-

karboksylsyrebutylesterhydroklorid, **karakterisert ved** tilstedeværelsen av topper i røntgenpulverdiffraksjonsdiagrammet ved følgende brytningsvinkler 2θ : $4,0^\circ$, $5,0^\circ$ og $15,3^\circ$.

2. Krystallinsk form av 4-((*R*)-2-[[6-((*S*)-3-metoksy-pyrrolidin-1-yl)-2-fenyl-pyrimidin-4-karbonyl]-amino]-3-fosfono-propionyl)-piperazin-1-

karboksylsyrebutylesterhydroklorid ifølge krav 1, **karakterisert ved** tilstedeværelsen av topper i røntgenpulverdiffraksjonsdiagrammet ved følgende brytningsvinkler 2θ : $4,0^\circ$, $5,0^\circ$, $11,7^\circ$, $15,3^\circ$ og $19,3^\circ$.

3. Krystallinsk form av 4-((*R*)-2-[[6-((*S*)-3-metoksy-pyrrolidin-1-yl)-2-fenyl-pyrimidin-4-karbonyl]-amino]-3-fosfono-propionyl)-piperazin-1-

karboksylsyrebutylesterhydroklorid ifølge krav 1, **karakterisert ved** tilstedeværelsen av topper i røntgenpulverdiffraksjonsdiagrammet ved følgende brytningsvinkler 2θ : $4,0^\circ$, $5,0^\circ$, $5,9^\circ$, $11,7^\circ$, $15,3^\circ$, $16,9^\circ$, $19,3^\circ$, $19,7^\circ$ og $20,7^\circ$.

4. Prosess for fremstilling av 4-((*R*)-2-[[6-((*S*)-3-metoksy-pyrrolidin-1-yl)-2-fenyl-pyrimidin-4-karbonyl]-amino]-3-fosfono-propionyl)-piperazin-1-

karboksylsyrebutylesterhydroklorid i en krystallinsk form ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori prosessen omfatter følgende trinn:

a. å tilsette aceton (10 til 30 vol.) til en løsning omfattende 4-((*R*)-2-[[6-((*S*)-3-metoksy-pyrrolidin-1-yl)-2-fenyl-pyrimidin-4-karbonyl]-amino]-3-fosfono-propionyl)-piperazin-1-karboksylsyrebutylesterhydroklorid og et upolart løsningsmiddel (0,5 til 3,0 vol.) ved 45 til 60°C , hvori det upolare løsningsmidlet er valgt fra (C_{1-2})kloralkan;

b. å tilsette vann (0,3 til 0,7 vol.) ved 45 til 60°C ;

c. å omrøre blandingen under avkjøling fra en temperatur på 45 til 60°C til en temperatur på eller under 30°C i minst 1 t; og

d. å isolere det oppnådde krystallinske materialet.

5. Prosess ifølge krav 4, hvori mengden av det upolare løsningsmidlet i trinn a. er 1,0 til 2,0 vol. og hvori det upolare løsningsmidlet er diklormetan.

6. Prosess ifølge et hvilket som helst av kravene 4 eller 5, hvori blandingen omrøres i trinn c. mellom 1 og 4 t ved en temperatur på 45 til 60 °C og deretter avkjøles til en temperatur mellom 20 og 30 °C i løpet av 1 til 2 t.

7. Krystallinsk form av 4-((R)-2-[[6-((S)-3-metoksy-pyrrolidin-1-yl)-2-fenyl-pyrimidin-4-karbonyl]-amino]-3-fosfono-propionyl)-piperazin-1-karboksyisyrebutylesterhydroklorid ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, for anvendelse som et medikament.

8. Farmasøytisk sammensetning omfattende som aktiv ingrediens en krystallinsk form av 4-((R)-2-[[6-((S)-3-metoksy-pyrrolidin-1-yl)-2-fenyl-pyrimidin-4-karbonyl]-amino]-3-fosfono-propionyl)-piperazin-1-karboksyisyrebutylesterhydroklorid ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, og minst én farmasøytisk akseptabel bærer.

9. Krystallinsk form av 4-((R)-2-[[6-((S)-3-metoksy-pyrrolidin-1-yl)-2-fenyl-pyrimidin-4-karbonyl]-amino]-3-fosfono-propionyl)-piperazin-1-karboksyisyrebutylesterhydroklorid ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, for anvendelse ved fremstilling av en farmasøytisk sammensetning, hvori den farmasøytiske sammensetningen omfatter som aktiv ingrediens 4-((R)-2-[[6-((S)-3-metoksy-pyrrolidin-1-yl)-2-fenyl-pyrimidin-4-karbonyl]-amino]-3-fosfono-propionyl)-piperazin-1-karboksyisyrebutylesterhydroklorid og minst ett farmasøytisk akseptabelt bærermateriale.

10. Krystallinsk form av 4-((R)-2-[[6-((S)-3-metoksy-pyrrolidin-1-yl)-2-fenyl-pyrimidin-4-karbonyl]-amino]-3-fosfono-propionyl)-piperazin-1-karboksyisyrebutylesterhydroklorid ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, for anvendelse i forebygging eller behandling av sykdommer valgt fra gruppen som

består av akutte koronare syndromer, perifer iskemi, amaurose, iskemisk slag og transitorisk iskemisk anfall.

11. 4-((*R*)-2-{[6-((*S*)-3-metoksy-pyrrolidin-1-yl)-2-fenyl-pyrimidin-4-karbonyl]-amino}-3-fosfono-propionyl)-piperazin-1-karboksytsyrebutylester eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse i forebygging eller behandling av en sykdom valgt fra gruppen som består av akutte koronare syndromer, perifer iskemi, amaurose, iskemisk slag og transitorisk iskemisk anfall, hvori 4-((*R*)-2-{[6-((*S*)-3-metoksy-pyrrolidin-1-yl)-2-fenyl-pyrimidin-4-karbonyl]-amino}-3-fosfono-propionyl)-piperazin-1-karboksytsyrebutylester eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, oppnås fra en krystallinsk form av 4-((*R*)-2-{[6-((*S*)-3-metoksy-pyrrolidin-1-yl)-2-fenyl-pyrimidin-4-karbonyl]-amino}-3-fosfono-propionyl)-piperazin-1-karboksytsyrebutylesterhydroklorid ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3.

12. Krystallinsk form av 4-((*R*)-2-{[6-((*S*)-3-metoksy-pyrrolidin-1-yl)-2-fenyl-pyrimidin-4-karbonyl]-amino}-3-fosfono-propionyl)-piperazin-1-karboksytsyrebutylesterhydroklorid ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, for anvendelse i fremstilling av en farmasøytisk sammensetning for forebygging eller behandling av sykdommer valgt fra gruppen som består av akutte koronare syndromer, perifer iskemi, amaurose, iskemisk slag og transitorisk iskemisk anfall.