



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3765439 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07C 233/60 (2006.01)
A61K 31/16 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.07.08
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.05.01
(86)	European Application Nr.	19711350.9
(86)	European Filing Date	2019.03.15
(87)	The European Application's Publication Date	2021.01.20
(30)	Priority	2018.03.16, EP, 18162244
(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
	Designated Validation States:	KH; MA; MD; TN
(73)	Proprietor	Immunic AG, Lochhamer Schlag 21, 82166 Gräfelfing, Tyskland
(72)	Inventor	VITT, Daniel, Obere Bahnhofstrasse 7A, 82110 Germering, Tyskland MÜHLER, Andreas, Krüner Strasse 37, 81373 München, Tyskland GRÖPPEL, Manfred, Nägelsbachstr. 29a, 91052 Erlangen, Tyskland KOHLHOF, Hella, Stöhrstrasse 11, 81477 München, Tyskland
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54) Title **NOVEL CALCIUM SALT POLYMORPHS AS ANTI-INFLAMMATORY, IMMUNOMODULATORY AND ANTI-PROLIFERATORY AGENTS**

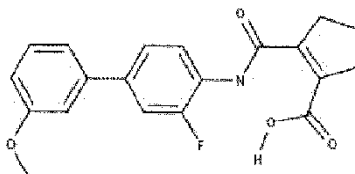
(56) References
Cited: WO-A1-2012/001148

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. Hvit krystallinsk polymorf A av hydratet av Ca-saltet av en forbindelse i henhold til formel I

5



formula I

med et molforhold av nevnte forbindelse ifølge formel I til kalsium $2 \pm 0,3$, som er karakterisert ved

10 et røntgenpulverdiffraksjonsmønster med karakteristiske topper uttrykt i grader 2θ ved $\pm 0,2$ av verdiene $2\theta = 5,91^\circ, 9,64^\circ, 16,78^\circ, 17,81^\circ, 19,81^\circ, 25,41^\circ$.

2. Hvit krystallinsk polymorf A av hydratet av Ca-saltet av en forbindelse ifølge formel I ifølge krav 1, hvori de karakteristiske toppene som har grad 2θ ved $\pm 0,2$ av verdiene vist nedenfor:

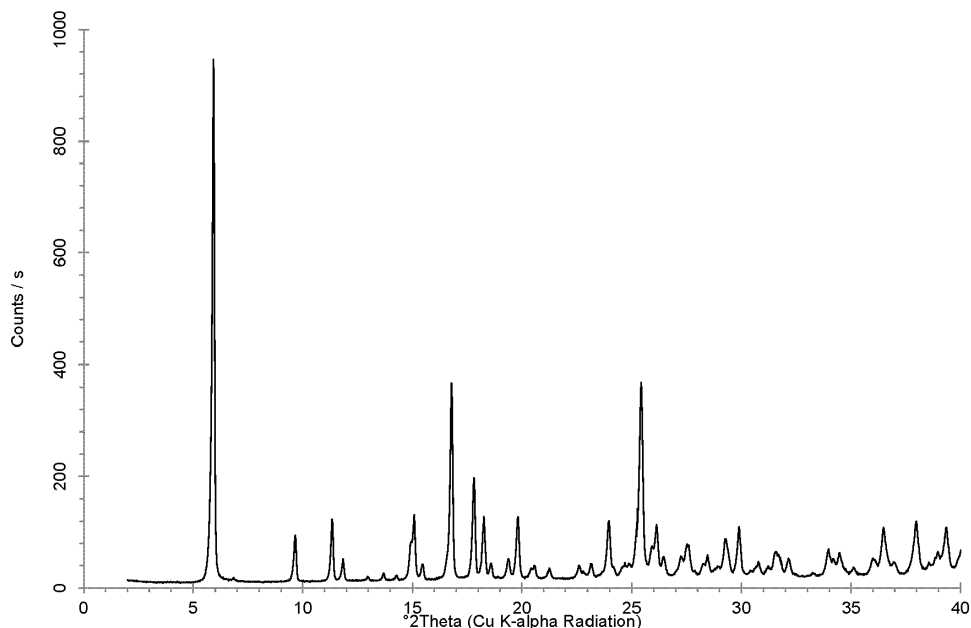
15

Tabell 1: Toppliste over polymorf A av Ca-salt av vidofludimus

Vinkel 2θ °	d verdi Ångstrøm	Intensitet
5.91	14.95	vs
6.83	12.93	vw
9.64	9.17	w
11.33	7.80	w
11.82	7.48	w
12.98	6.81	vw
13.70	6.46	vw
14.27	6.20	vw
15.04	5.89	w
15.44	5.73	vw
16.78	5.28	s
17.81	4.98	m
18.25	4.86	w
18.58	4.77	vw

Vinkel 2theta °	d verdi Ångstrøm	Intensitet
19.39	4.57	w
19.81	4.48	w
20.53	4.32	vw
21.26	4.18	vw
22.63	3.93	vw
23.16	3.84	vw
23.96	3.71	w
24.73	3.60	vw
25.41	3.50	s
26.12	3.41	w
26.44	3.37	w
27.25	3.27	w
27.55	3.24	w
28.45	3.13	w
28.91	3.09	vw
29.29	3.05	w
29.89	2.99	w
30.77	2.90	w
31.22	2.86	vw
31.60	2.83	w
32.13	2.78	w
33.25	2.69	vw
33.98	2.64	w
34.48	2.60	w
35.12	2.55	vw

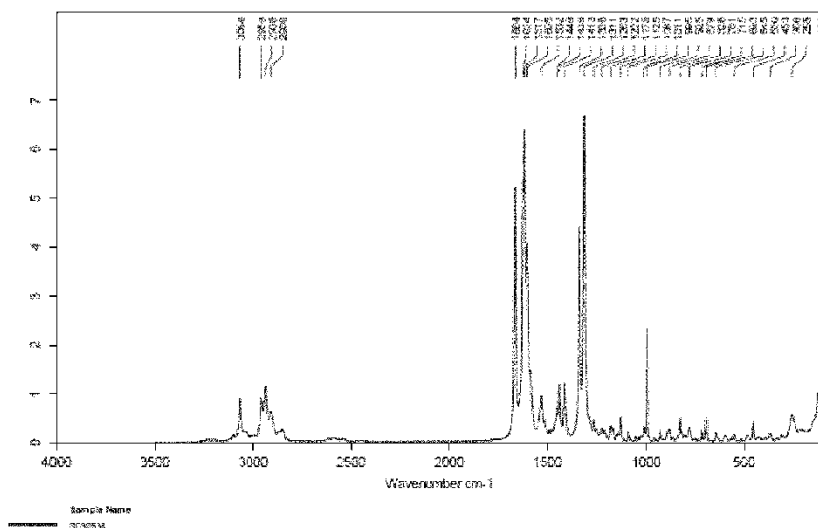
som vist i Figur 1.



Figur 1: PXRD av polymorf A av hydratet av Ca-saltet av en forbindelse ifølge formel I

5

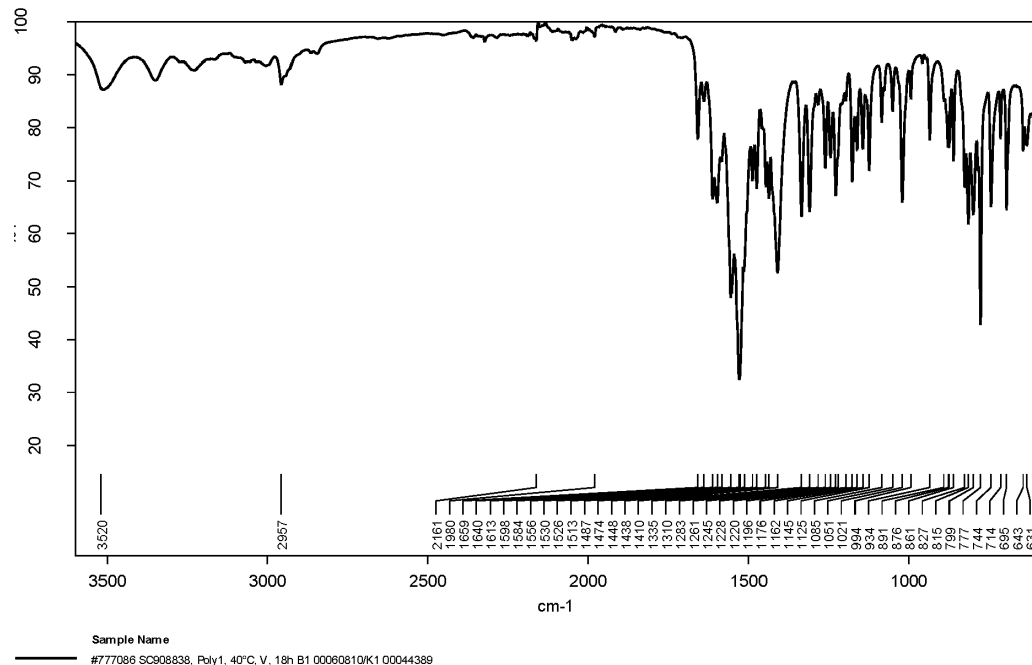
3. Hvit krystallinsk polymorf A av hydratet av Ca-saltet av en forbindelse ifølge formel I ifølge krav 1 eller 2, som er *karakterisert ved* et FT Raman-absorpsjonsspektrum som har følgende karakteristiske topper uttrykt i cm^{-1} 1664, 1624, 1617, 1532, 1449, 1338 som vist i Figur 2.



10

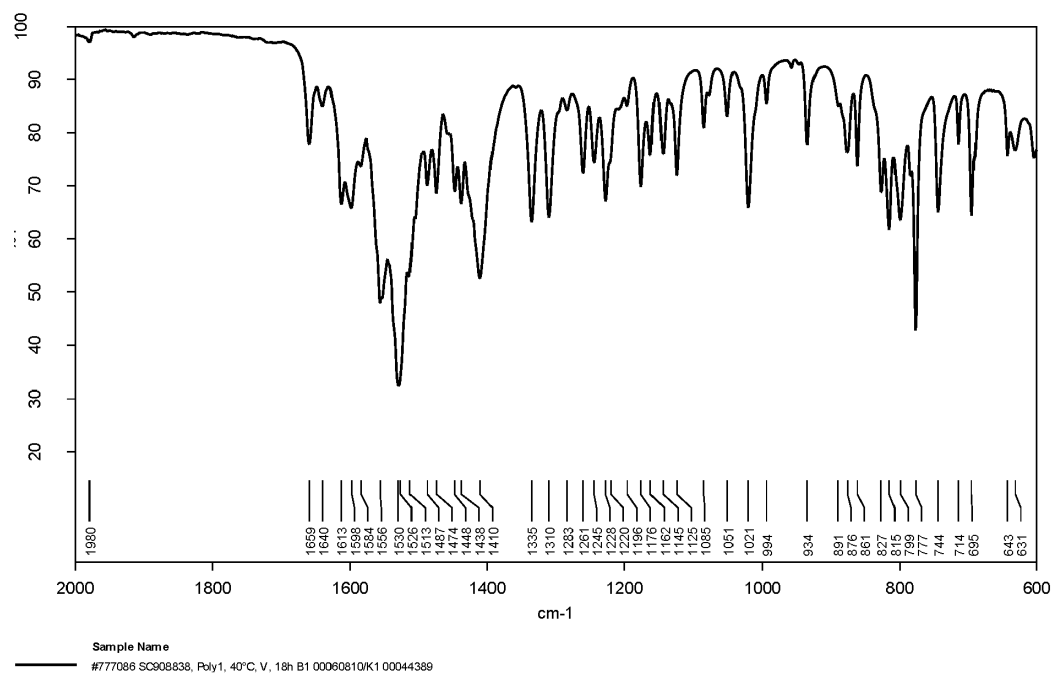
Figur 2: Raman-spektrum av polymorf A av hydratet av Ca-saltet av en forbindelse ifølge formel I

4. Hvit krystallinsk polymorf A av hydratet av Ca-saltet av en forbindelse ifølge formel I ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 3, som er *karakterisert ved* et IR-absorpsjonsspektrum med karakteristiske topper uttrykt i cm^{-1} 1980, 1659, 1584, 1335, 1145, som vist i Figurer 3a og 3b.



5

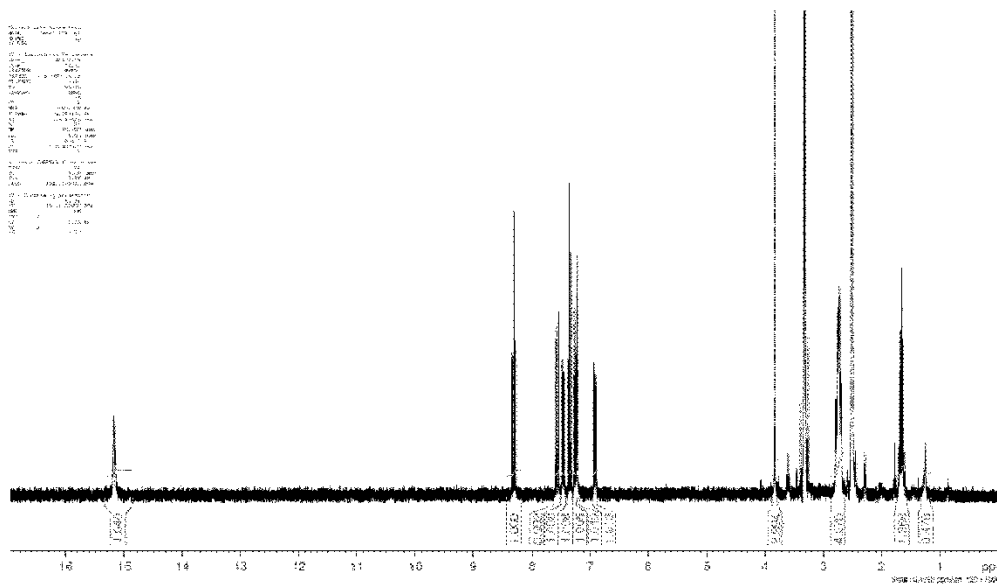
Figur 3a: IR-spektrum av polymorf A av hydratet av Ca-saltet av en forbindelse ifølge formel I, fullstendig region



10

Figur 3b: IR-spektrum av polymorf A av hydratet av Ca-saltet av en forbindelse ifølge formel I, fingeravtrykksregion

- 5 **5.** Hvit krystallinsk polymorf A av hydratet av Ca-saltet av en forbindelse ifølge formel I ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 4, som er *karakterisert ved* et $^1\text{H-NMR}$ -spektrum i DMSO med karakteristiske topper uttrykt i ppm, 15,2, 8,3, 7,6, 7,5, 7,4, 7,2, 6,8, 3,8, 2,7, 1,6 som vist i Figur 4.



10 Figur 4: $^1\text{H-NMR}$ -spektrum av polymorf A av hydratet av Ca-saltet av en forbindelse ifølge formel I

- 6.** Hvit krystallinsk polymorf A av hydratet av Ca-saltet av en forbindelse ifølge formel I ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori molforholdet mellom en forbindelse ifølge formel I og vann er omtrent 1:1.

15

7. Farmasøytisk formulering omfattende en hvit krystallinsk polymorf A av hydratet av Ca-saltet av en forbindelse ifølge formel I som definert i hvilket som helst av kravene 1 til 6.

- 20 **8.** Farmasøytisk formulering ifølge krav 7, hvori den hvite krystallinske polymorfen A av hydratet av Ca-saltet av en forbindelse med formel I har et THF-innhold på mindre enn 720 ppm.

- 25 **9.** Hvit krystallinsk polymorf A av hydratet av Ca-saltet av en forbindelse ifølge formel I ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 6 eller en farmasøytisk formulering ifølge

krav 7 eller 8 for anvendelse som et medikament.

10. Hvit krystallinsk polymorf A av hydratet av Ca-saltet av en forbindelse ifølge formel I ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 6 eller en farmasøytisk formulering ifølge krav 7 eller 8 for anvendelse som i behandling av en sykdom eller en terapeutisk indikasjon valgt fra gruppen som omfatter revmatisme, akutte immunologiske lidelser, autoimmune sykdommer, sykdommer forårsaket av ondartet celleproliferasjon, inflammatoriske sykdommer, sykdommer som er forårsaket av protozoainfestasjoner hos mennesker og dyr, sykdommer som er forårsaket av virusinfeksjoner og *Pneumocystis carinii*, fibrose, uveitt, rhinitt, astma, atropati, transplantat versus vert og vert versus transplantat reaksjoner, revmatoid artritt, multippel sklerose, amyotrofisk lateral sklerose, lupus erythematosus, inflammatorisk tarmsykdom og psoriasis.

11. Fremgangsmåte for fremstilling av en hvit krystallinsk polymorf A av hydratet av Ca-saltet av en forbindelse ifølge formel I som definert i hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori fremgangsmåten omfatter trinnene

- tilveiebringe en forbindelse med formel I, også kalt Ca vidofludimus, eller et solvat og/eller et hydrat derav, fortrinnsvis en krystallinsk polymorf av Ca-saltet av vidofludimus eller et solvat og/eller et hydrat derav,
- vasking av Ca-saltet av vidofludimus eller et solvat og/eller et hydrat derav med et aprotisk organisk løsningsmiddel fortrinnsvis valgt fra gruppen som omfatter DMF, DMSO, NMP, THF, aceton, dioksan, 2-metyl-THF eller metanol/CH₂Cl₂ (1:3), fortrinnsvis aceton, og
- oppslemming av den isolerte Ca vidofludimus eller et solvat og/eller et hydrat derav oppnådd i et alkoholisk løsningsmiddel og tilsetning av vann til oppslemmet.

12. Fremgangsmåte for fremstilling av en hvit krystallinsk polymorf A av hydratet av Ca-saltet av en forbindelse ifølge formel I som definert i hvilket som helst av kravene 1 til 6 ifølge krav 11, hvori fremgangsmåten omfatter trinnene med

- a) tilsette til en blanding av kalsiumhydroksid og fri syre av en forbindelse ifølge formel I eller et solvat og/eller et hydrat derav et organisk løsningsmiddel og vann
- b) omrøring av suspensjonen oppnådd i trinn a) inntil en løsning er oppnådd, hvori suspensjonen fortrinnsvis oppvarmes til 25-30°C

c) i det minste delvis fordampe nevnte organiske løsningsmiddel og vann for å oppnå en suspensjon av kalsiumsaltet av en forbindelse i henhold til formel I eller et solvat og/eller et hydrat derav

5 d) tilsetning av et aprotisk organisk løsningsmiddel, fullstendig blandbart med vann, til suspensjonen av kalsiumsaltet av en forbindelse ifølge formel I eller et solvat og/eller et hydrat derav oppnådd i trinn c)

e) omrøring av suspensjonen oppnådd i trinn d), hvori suspensjonen fortrinnsvis oppvarmes til 15-25°C

10 f) gjenvinning av kalsiumsaltet av en forbindelse ifølge formel I eller et solvat og/eller et hydrat derav fra blandingen oppnådd i trinn e), og

g) vasking av kalsiumsaltet av en forbindelse ifølge formel I eller et solvat og/eller et hydrat derav oppnådd i trinn f) med det aprotiske organiske løsningsmidlet nevnt i trinn d).

15 h) oppslemming av det isolerte kalsiumsaltet av en forbindelse ifølge formel I eller et solvat og/eller et hydrat derav oppnådd i trinn g) i et alkoholisk løsningsmiddel ved 15-80°C

i) tilsetning av vann til oppslemmet oppnådd i trinn h) ved 15-85°C

j) gjenvinning av den krystallinske polymorf A av hydratet av kalsiumsaltet av en forbindelse ifølge formel I fra blandingen oppnådd i trinn i), og

20 k) vasking av den krystallinske polymorf A av hydratet av kalsiumsaltet av en forbindelse ifølge formel I oppnådd i trinn j) med det aprotiske organiske løsningsmidlet nevnt i trinn d).

25 **13.** Fremgangsmåte for fremstilling av en krystallinsk polymorf ifølge krav 12, hvori etter trinn g) og trinn k) tillegges et tørke-trinn, og eventuelt etterfølgende et male-trinn og eventuelt tillegges et etterfølgende rekrystalliseringstrinn.

30 **14.** Fremgangsmåte for fremstilling av en krystallinsk polymorf ifølge hvilket som helst av kravene 12 til 13, hvori løsningen etter trinn b) og før trinn c) filtreres og deretter vaskes filteret med nevnte organiske løsningsmiddel.