



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20130193 T1

HR P20130193 T1

(12) **PRIJEVOD PATENTNIH ZAHTEVA
EUROPSKOG PATENTA**

(51) MKP:

C07D 451/02 (2006.01)
A61K 31/46 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 31.03.2013.

(21) Broj predmeta: P20130193T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 05.03.2013.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US2008002583
Datum podnošenja međunarodne prijave: 27.02.2008.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 08726162.4
Datum podnošenja europske prijave patenta: 27.02.2008.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2008106159
Datum međunarodne objave: 04.09.2008.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 2132204 A1
Datum objave europske prijave patenta: 16.12.2009.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 2132204 B1
Datum objave europskog patenta: 23.01.2013.

(31) Broj prve prijave: 904090 P

(32) Datum podnošenja prve prijave: 28.02.2007.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

(73) Nositelj patenta:

**Theravance, Inc., 901 Gateway Boulevard, South San Francisco, CA
94080, US**

(72) Izumitelji:

**Sean Dalziel, 201 Harrison Street 921, San Francisco, CA 94105, US
Leticia M. Preza, 69 Nordhoff Street, San Francisco, CA 94131, US
Miroslav Rapta, 411 E. Duane Avenue, Sunnyvale, CA 94085, US**

(74) Zastupnik:

**Pierre-Jean Colson, 301 Bryant Street 403, San Francisco, CA 94107, US
PETOŠEVIĆ d.o.o., 10000 Zagreb, HR**

(54) Naziv izuma:

KRISTALNI OBLICI SPOJA 8 AZABICIKLO[3.2.1]OKTANA

HR P20130193 T1

PATENTNI ZAHTJEVI

- 5 1. Kristalni oblik soli, **naznačen time**, da je sulfatna sol 3-endo-(8-{2-[cikloheksilmetil-((S)-2,3-dihidroksi-propionil)amino]etil}-8-aza-biciklo[3.2.1]okt-3-il)benzamid ili njegov solvat.
2. Kristalni oblik soli u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačen time**, da je kristalni oblik soli kristalna sulfatna sol.
3. Kristalni oblik soli u skladu s patentnim zahtjevom 2, **naznačen time**, da je kristalni oblik soli karakteriziran
 10 rendgenskom difrakcijom u praškastom uzorku koji se sastoji od dvije ili više vršnih vrijednosti na položaju 2θ odabrane od 6.5860.20, 7.5260.20, 9.3560.20, 14.6960.20, 16.0160.20, 17.4560.20, 17.9960.20, 18.6260.20, 19.7660.20, 21.1160.20, 22.0760.20, 23.1860.20, 23.7460.20, 24.5660.20, 25.6360.20, 26.4560.20, 27.8660.20, 28.3160.20, 29.5460.20, 30.5960.20, 31.5860.20, 33.8960.20 i 36.0260.20.
4. Kristalni oblik soli u skladu s patentnim zahtjevom 3, **naznačen time**, da se rendgenska difrakcija u praškastom
 15 uzorku sastoji od dvije ili više vršnih vrijednosti na 2θ odabrane od 14.6960.20, 16.0160.20, 21.1160.20, 22.0760.20 i 23.1860.20.
5. Kristalni oblik soli u skladu s patentnim zahtjevom 2, **naznačen time**, da je kristalni oblik soli karakteriziran rendgenskom difrakcijom u praškastom uzorku u kojem su vršne vrijednosti na položaju u bitnome u skladu s položajem vršnih vrijednosti uzorka prema Slici 1.
6. Kristalni oblik soli u skladu s patentnim zahtjevom 2, **naznačen time**, da je kristalni oblik soli karakteriziran
 20 bilježenjem traga diferencijalnom pretražnom kalorimetrijom pri zagrijavanju od 10°C po minuti, koji pokazuje maksimum u endotermičkom toplinskom protoku pri temperaturi od oko 190°C i oko 205°C.
7. Kristalni oblik soli u skladu s patentnim zahtjevom 2, **naznačen time**, da je kristalni oblik soli karakteriziran bilježenjem traga diferencijalnom pretražnom kalorimetrijom u bitnome u skladu s onom prikazanom na Slici 2.
8. Kristalni oblik soli u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačen time**, da je kristalni oblik soli hidrat sulfatne soli.
- 25 9. Kristalni oblik soli u skladu s patentnim zahtjevom 8, **naznačen time**, da je kristalni oblik soli karakteriziran rendgenskom difrakcijom u praškastom uzorku od dvije ili više vršnih vrijednosti na položaju 2θ odabrane od 9.4160.20, 9.9860.20, 15.1760.20, 16.7060.20, 18.5960.20, 19.4660.20, 19.9160.20, 20.6360.20, 21.3560.20, 21.8960.20, 23.0060.20, 24.2060.20, 25.4060.20, 26.0360.20, 27.4460.20, 28.4660.20, 29.4560.20, 31.2260.20, 31.8260.20, 33.1760.20, 33.5660.20 i 36.8960.20.
- 30 10. Kristalni oblik soli u skladu s patentnim zahtjevom 9, **naznačen time**, da se rendgenska difrakcija u praškastom uzorku sastoji od dvije ili više difrakcijskih vršnih vrijednosti na 2θ odabrane od 16.7060.20, 18.5960.20, 19.4660.20, 19.9160.20, 23.0060.20 i 24.2060.20.
11. Kristalni oblik soli u skladu s patentnim zahtjevom 8, **naznačen time**, da je kristalni oblik soli karakteriziran rendgenskom difrakcijom u praškastom uzorku u kojem su vršne vrijednosti na položaju u bitnome u skladu s
 35 položajem vršnih vrijednosti uzorka prikazanog na Slici 4.
12. Kristalni oblik soli u skladu s patentnim zahtjevom 8, **naznačen time**, da je kristalni oblik soli karakteriziran bilježenjem traga diferencijalnom pretražnom kalorimetrijom u bitnome u skladu s onom prikazanom na Slici 5.
13. Farmaceutski pripravak, **naznačen time**, da sadrži farmaceutski prihvatljiv nosač i kristalni oblik soli u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 12.
- 40 14. Postupak za pripremu kristalne sulfatne soli 3-endo-(8-{2-[cikloheksilmetil-((S)-2,3-dihidroksi-propionil)amino]etil}-8-aza-biciklo[3.2.1]okt-3-il)benzamida, **naznačen time**, da se postupak sastoji od:
- (i) (a) povezivanja zaštićenog prekursora s 3-endo-(8-{2-[cikloheksilmetil-((S)-2,3-dihidroksi-propionil)amino]etil}-8-azabiciklo[3.2.1]okt-3-il)benzamidom, u kojem su hidroksi skupine zaštićene, sa sumpornom kiselinom kako bi se dobila prva reakcijska smjesa;
- 45 (b) izoliranja srednjeg stupnja krute sulfatne soli 3-endo-(8-{2-[cikloheksilmetil-((S)-2,3-dihidroksi-propionil)amino]etil}-8-aza-biciklo[3.2.1]okt-3-il)benzamida iz prve reakcijske smjese;
- (c) raspršivanja srednjeg stupnja krute sulfatne soli u otapalu koji sadrži metanol kako bi se dobila druga reakcijska smjesa; i
- (d) izoliranja kristalne sulfatne soli iz druge reakcijske smjese; ili
- 50 (ii) (a) povezivanja 3-endo-(8-{2-[cikloheksilmetil-((S)-2,3-dihidroksi-propionil)amino]etil}-8-aza-biciklo[3.2.1]okt-3-il)benzamida sa sumpornom kiselinom kako bi se dobila reakcijska smjesa; i
- (b) izoliranja reakcijske smjese kristalnog oblika sulfatne; ili
- (iii) (a) raspršivanja kristalnog hidrata sulfatne soli 3-endo-(8-{2-[cikloheksilmetil-((S)-2,3-dihidroksi-propionil)amino]etil}-8-azabiciklo[3.2.1]okt-3-il)benzamida u otapalu koji sadrži metanol kako bi se dobila reakcijska
 55 smjesa; i
- (b) izoliranja kristalne sulfatne soli iz reakcijske smjese.
15. Postupak u skladu s patentnim zahtjevom 14, **naznačen time**, da zaštićeni prekursor iz koraka (i)(a) jeste (S)-2,2-dimetil-[1,3]dioksolan-4-karboksilna kiselina{2-[3-(3-karbamoil-fenil)-8-azabiciklo[3.2.]okt-8-il]etil}cikloheksilmetil-amid.
- 60 16. Postupak prema patentnom zahtjevu 14 ili patentnom zahtjevu 15, **naznačen time**, da otapalo sadrži metanol iz koraka (i)(c) ili koraka (iii)(a) dalje sadrži do 25% vode.

17. Postupak u skladu s patentnim zahtjevom 16, **naznačen time**, da otapalo sadrži metanol koji se sastoji od između 5% i 15% vode.
18. Adukt bisulfita N-cikloheksilmetil-(2-oksoetil)-benzil estera karbaminske kiseline.
19. Kristalni oblik soli u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 12, **naznačen time** da se koristi u liječenju.
- 5 20. Uporaba kristalnog oblika soli prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 12, **naznačen time**, da se koristi za proizvodnju lijeka za liječenje opioidno-inducirane crijevne disfunkcije ili poslije-operativnog ileusa kod sisavaca.