



(12) Translation of  
european patent specification

(11) NO/EP 2408750 B1

NORWAY

(19) NO  
(51) Int Cl.  
**C07D 215/233 (2006.01)**

**Norwegian Industrial Property Office**

---

|      |                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (21) | Translation Published                                                | 2016.01.18                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| (80) | Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent | 2015.08.26                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| (86) | European Application Nr.                                             | 10710749.2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| (86) | European Filing Date                                                 | 2010.03.19                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| (87) | The European Application's Publication Date                          | 2012.01.25                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| (30) | Priority                                                             | 2009.03.20, US, 162148 P<br>2009.09.28, US, 246303 P<br>2009.10.05, US, 248565 P                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| (84) | Designated Contracting States:                                       | AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR<br>HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL<br>PT RO SE SI SK SM TR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| (73) | Proprietor                                                           | Vertex Pharmaceuticals Incorporated, 50 Northern Avenue, Boston, MA 02210, US-USA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| (72) | Inventor                                                             | DEMATTEI, John, 8521 Clatsop Lane, San Diego, CA 92129, US-USA<br>LOOKER, Adam, R., 1783 Massachusetts Avenue, Unit 3, Cambridge, MA 02140, US-USA<br>NEUBERT-LANGILLE, Bobbianna, 9 Willard Grant Road, Sudbury, MA 01776, US-USA<br>TRUDEAU, Martin, 38 Avenue Birch, Shannon, QC G0A 4N0, CA-Canada<br>ROEPER, Stefanie, 144 Spring Street2, Cambridge, MA 02141, US-USA<br>RYAN, Michael, P., 12 Chesterton Street2, Roxbury, MA 02119, US-USA<br>YAP, Dahrika, Milfred Lao, 69 Vassal Lane, Cambridge, MA 02138, US-USA<br>KRUEGER, Brian, R., 2 Chestnut Street, 32, Cambridge, MA 02139, US-USA<br>GROOTENHUIS, Peter, D.J., 4801 Riding Ridge Road, San Diego, CA 92130, US-USA<br>VAN GOOR, Frederick, F., 832 Ormond Court, San Diego, CA 92109, US-USA<br>BOTFIELD, Martyn, C., 47 Walden Terrace, Concord, MA 01742, US-USA<br>ZLOKARNIK, Gregor, 2754 Palomino Circle, La Jolla, CA 92037, US-USA |
| (74) | Agent or Attorney                                                    | Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua , 0306 OSLO, Norge                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

---

|      |       |                                                                                             |
|------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| (54) | Title | <b>PROCESS FOR MAKING MODULATORS OF CYSTIC FIBROSIS TRANSMEMBRANE CONDUCTANCE REGULATOR</b> |
|------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------|

|      |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (56) | References Cited: | WO-A1-2009/036412<br>WO-A2-2006/002421<br>WO-A2-2007/106537<br>WO-A2-2007/134279<br>PARITALA, H. ET AL.: "Benzo(h)quinoline derivatives as G-quadruplex binding agents" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 19, 8 February 2009 (2009-02-08), XP002582348<br>DOHMORI, R. ET AL.: "Synthetic Chemotherapeutic Agents I. Synthesis of 2-Substituted |
|------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Thiazolo[5,4-f]quinoline Derivatives (1)" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, vol. 24, 1976, pages 130-135, XP009137208

SASHIDA, H. ET AL.: "Studies of Seven Membered Heterocycles. XXXII." CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, vol. 38, no. 11, 1990, pages 2919-2925, XP009137211

WENTLAND, M.P. ET AL.: "Mammalian Topoisomerase II Inhibitory Activity of 1-Cyclopropyl-6,8-difluoro-1,4-dihydro-7-(2,6-dimethyl-4-pyridinyl)-4-oxo-3-quinolinecarboxylic Acid and Related Derivatives" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 36, 1993, pages 2801-2809, XP002595478

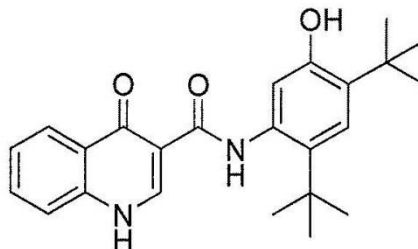
CARTA, A. ET AL.: "Synthesis and Biological Evaluation of Triazolo[4,5-g]Quinolines, Imidazo[4,5-g]Quinolines and Pyrido[2,3-g]Quinoxalines. Part II" HETEROCYCLES, vol. 60, no. 4, 2003, pages 833-842, XP001525251

HAMA, T. ET AL.: "Palladium-Catalyzed  $\alpha$ -Arylation of Esters and Amides under More Neutral Conditions" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 125, no. 37, 2003, pages 11176-11177, XP002595479

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

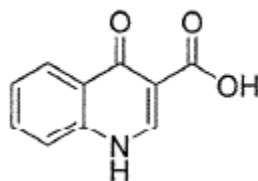
1. Framgangsmåte for framstilling av forbindelse 34



Forbindelse 34

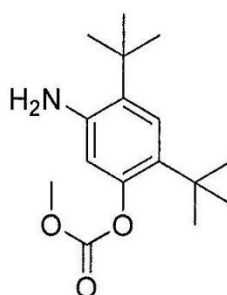
- 5 omfattende:

- (a) reagerende forbindelse 26



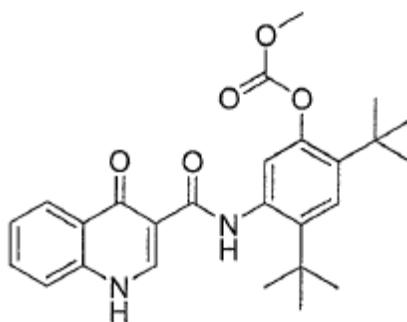
Forbindelse 26

- med forbindelse 32



Forbindelse 32

i nærvær av T3P® og pyridin med 2-methyltetrahydrofuran som løsningsmiddel, hvor reaksjonstemperaturen holdes mellom omtrent 42 °C og 53 °C, og hvor reaksjonen holdes i gang i minst 2 timer, for framstilling av forbindelse



Forbindelse 33 ; og

(b) behandle forbindelse 33 med NaOMe/MeOH i 2-methyl tetrahydrofuran.

2. Framgangsmåte i følge krav 1, hvor reaksjonen holdes i gang i minst 6 timer.
3. Framgangsmåte i følge krav 1, videre omfattende dannelsen av en slurry av forbindelse 34 i en blanding av acetonitril og vann.
4. Framgangsmåte i følge krav 3, hvor forholdet mellom acetonitril og vann er omtrent 9:1.
5. Framgangsmåte i følge krav 3, hvor slurryen varmes til en temperatur mellom omtrent 73 °C og 83 °C.
6. Framgangsmåte i følge krav 3, hvor forbindelse 34 er i slurryen i omtrent minst 3 timer.
7. Framgangsmåte i følge krav 3, videre omfattende dannelse av en slurry av forbindelse 34 i isopropylacetat.
8. Framgangsmåte i følge ethvert av kravene 6 eller 7, hvor slurryen varmes til refluxtemperatur.
9. Framgangsmåte i følge krav 1, videre omfattende oppløsning av forbindelse 34 i en tofaseløsning mellom 2-metyltetrahydrofuran og 0.1N HCl; omrøre nevnte tofaseløsning; separere den organiske fasen fra nevnte tofaseløsning; filtrere og fjerne fast stoff fra nevnte organiske fase; redusere volumet av nevnte organiske fase med tilnærmet 50% ved destillasjon; tre ganger gjennomføre framgangsmåten: tilsett MeOAc, EtOAc, IPAc, t-BuOAc, tetrahydrofuran (THF), Et2O eller metyl-t-

- butyleter (MTBE) til den organiske fasen inntil volumet av nevnte organiske fase økes med 100% og deretter redusere volumet av nevnte organiske fase med 50% ved destillasjon; tilsette MeOAc, EtOAc, IPAc, t-BuOAc, tetrahydrofuran (THF), Et<sub>2</sub>O eller metyl-t-butyleter (MTBE) til den organiske fasen inntil volumet av nevnte organiske fase øker med 100%; varme den organiske fase til refluxtemperatur, og holde nevnte refluxtemperatur i minst omtrent 5 timer; og avkjøle den organiske fase til en temperatur mellom omtrent -5°C og 5°C for en tidsperiode på omtrent 4.5 timer til 5.5 timer.
10. Framgangsmåte i følge krav 1, videre omfattende tilsetning til reaksjonsblandingen av 1.2 N HCl; derigjennom skape en tofaseblanding; riste nevnte tofaseblanding; separere den organiske fasen fra nevnte tofaseblanding; tilsette 0.1N HCl til ;til det organiske laget for derigjennom å skape en tofaseblanding; riste nevnte tofaseblanding; separere den organiske fase; filtrere og fjerne fast stoff fra nevnte organiske fase; redusere volumet av den organiske fase med tilnærmet 50% ved destillasjon; tre ganger gjennomføre følgende steg: tilsette acetonitril til den organiske fase inntil volumet av nevnte organiske fase er økt med 100% og redusere volumet av nevnte organiske fase med 50%; øke volumet av nevnte organisk fase med tilnærmet 100% ved tilsetning av acetonitril og deretter tilsette vann, for danning av en slurry hvor det endelige forholdet i mellom løsningsmiddelstoffene er 9:1 acetonitril/vann; varme nevnte slurry til en temperatur mellom omtrent 73 °C og 83 °C; røre nevnte slurry for minst 5 timer; og avkjøle nevnte slurry til en temperatur mellom omtrent 20 °C og 25 °C; filtrere og fjerne fast stoff fra nevnte slurry; vaske det faste stoffet med acetonitril, holde en temperatur mellom omtrent 20 °C til 25 °C fire ganger; og tørke det faste stoffet i vakuum ved en temperatur fra omtrent 45 °C til omtrent 55 °C.