



(12) Translation of
european patent specification

(11) NO/EP 2477967 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 213/16 (2006.01)
C07D 213/18 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

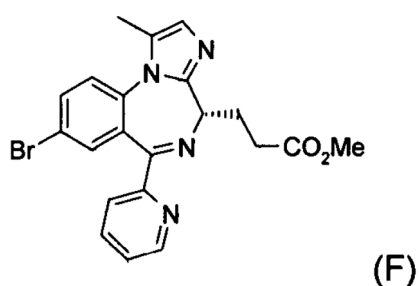
(21)	Translation Published	2016.02.01
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2015.11.11
(86)	European Application Nr.	10760917.4
(86)	European Filing Date	2010.09.15
(87)	The European Application's Publication Date	2012.07.25
(30)	Priority	2009.09.18, EP, 09011914
(84)	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 SE SI SK SM TR
	Designated Extension States:	BA ME RS
(73)	Proprietor	PAION UK Limited, Compass House Vision Park Chivers way, Cambridge, Cambridgeshire CB4 9ZR, GB-Storbritannia
(72)	Inventor	TILBROOK, Stuart, Gary, Hunney Cottage, Short Lane, Bluntisham, Huntingdon, Cambridgeshire, PE28 3NS, GB-Storbritannia SCHUMACHER, Andreas, Auf Der Hub 8, 79588 Efringen-Kirchen, DE-Tyskland EMMENEGGER, René, Gotthardstrasse 81, CH-4054 Basel, CH-Sveits
(74)	Agent or Attorney	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Title	Process for preparing 3-[(4S)-8-bromo-1-methyl-6-(2-pyridinyl)-4 H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepine-4-yl] propionic acid methyl ester or the benzene sulfonate salt thereof, and compounds useful in that process
(56)	References Cited:	WO-A1-00/69836 WO-A1-2008/007071 P.Wipf: "I. Basic Principles ID. Oxidation Reactions", , 2 April 2006 (2006-04-02), XP002563124, Retrieved from the Internet: URL:ccc.chem.pitt.edu/wipf/Courses/2320_06 -file [retrieved on 2010-01-11] "9-Fluorenylmethyl Carbamate, t-Butyl Carbamate" In: Greene, T.W.; Wuts, P.G.M.: "Protective Groups in Organic Synthesis", 1999, John Wiley & Sons Inc., New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Toronto, Singapore, XP002563125, ISBN: 0471160199 page 506, 518, pages 506, 518

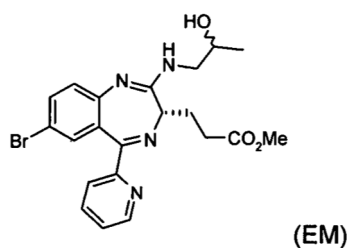
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters 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/>

KRAV

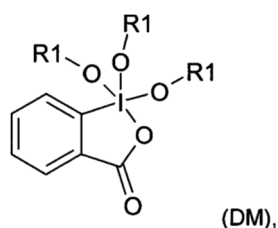
1. Prosess for fremstilling av 3-[(4S)-8-brom-1-metyl-6-(2-pyridinyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-yl]propionsyremetylester med formel (F)



som omfatter å omsette 3-[(S)-7-brom-2-((R og/eller S)-2-hydroksy-propylamino)-5-pyridin-2-yl-3H-benzo[e][1,4]diazepin-3-yl]-propionsyremetylester med formel (EM)

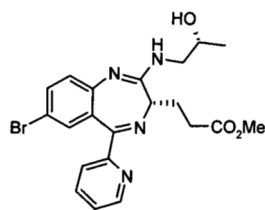


med et oksidasjonsmiddel som er en hypervalent jodforbindelse med formel (DM)



hvor R1 er acyl, så som 1,1,1-triacetoksy-1,1-dihydro-1,2- benzodoksol -3(1H)-on (Dess-Martin-perjodinan).

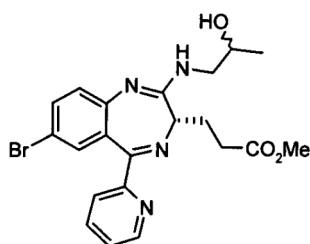
2. Prosess ifølge krav 1, **karakterisert ved at** forbindelsen med formel (EM) er 3-[(S)-7-brom-2-((R)-2-hydroksy-propylamino)-5-pyridin-2-yl-3H-benzo[e][1,4]diazepin-3-yl]-propionsyremetylester med formel (E)



(E).

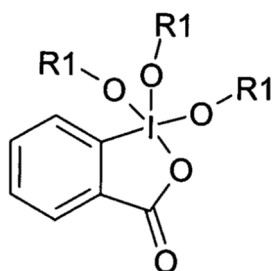
3. Prosess for fremstilling av 3-[(4S)-8-brom-1-metyl-6-(2-pyridinyl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-yl]propionsyremetylesterbensensulfonat (P) som omfatter

(a) å omsette 3-[(S)-7-brom-2-((R eller S)-2-hydroksy-propylamino)-5-pyridin-2-yl-3H-benzo[e][1,4]diazepin-3-yl]-propionsyremetylester med formel (EM)



(EM)

med et oksidasjonsmiddel som er en hypervalent jodforbindelse med formel (DM)



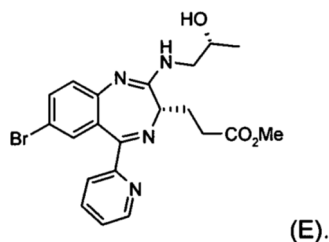
(DM),

hvor R1 er acyl, så som 1,1,1-triacetoksy-1,1-dihydro-1,2- benzojodoksol -3(1H)-on (Dess-Martin-perjodinan), og

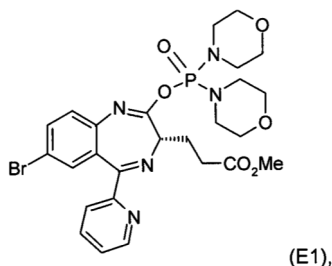
(b) å behandle reaksjonsproduktet oppnådd i trinn (a) med benzensulfonsyre i et organisk løsningsmiddel eller en organisk løsningsmiddelblanding, så som for å fremstille forbindelsen (P), og eventuelt

(c) å isolere forbindelsen (P) ved hjelp av fremgangsmåter som rutinemessig anvendes i syntetisk organisk kjemi.

4. Prosess ifølge krav 3, **karakterisert ved at** forbindelsen med formel (EM) er 3-[(S)-7-brom-2-((R)-2-hydroksy-propylamino)-5-pyridin-2-yl-3H-benzo[e][1,4]diazepin-3-yl]-propionsyremetylester med formel (E)



5. Prosess ifølge hvilket som helst av de foregående kravene, **karakterisert ved at** den videre omfatter å fremstille 3-[(S)-7-brom-2-((R og/eller S)-2-hydroksy-propylamino)-5-pyridin-2-yl]-3H-benzo[e][1,4]diazepin-3-yl]-propionsyremetylester med formel (EM) av en fremgangsmåte omfattende omsetning av en forbindelse med formel (E1)

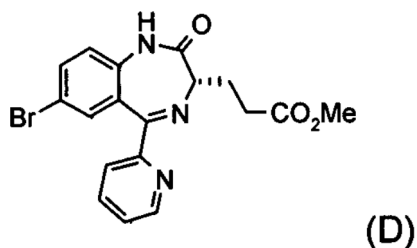


med (R)-1-amino-2-propanol eller (S)-1-amino-2-propanol.

6. Prosess ifølge krav 5, **karakterisert ved at** forbindelsen med formel (E1) omsettes med (R)-1-amino-2-propanol.

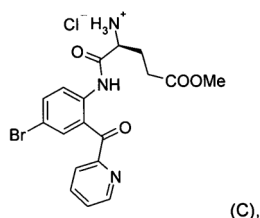
7. Prosess ifølge krav 5 eller 6, **karakterisert ved at** 3-[(S)-7-brom-2-((R og/eller S)-2-hydroksy-propylamino)-5-pyridin-2-yl]-3H-benzo[e][1,4]diazepin-3-yl]-propionsyremetylester med formel (EM) krystalliseres fra et løsningsmiddel eller en løsningsmiddelblanding, så som etylacetat, isobutylacetat, 2-propanol, toluen eller etylacetat/heptan.

8. Prosess ifølge hvilket som helst av de foregående kravene, **karakterisert ved at** den videre omfatter å fremstille en forbindelse med formel (E1), som definert i krav 10 ved en fremgangsmåte omfattende å omsette 3-[(S)-7-brom-2-okso-5-pyridin-2-yl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl]-propionsyremetylester med formel (D)



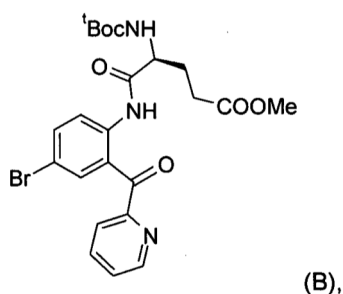
med litiumdiisopropylamid (LDA) og bis-morfolinofosforylkloridat (BMPC).

9. Prosess ifølge hvilket som helst av de foregående kravene, **karakterisert ved at** den videre omfatter trinnet med å fremstille 3-[(S)-7-brom-2-okso-5-pyridin-2-yl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl]-propionsyremetylester med formel (D) med en fremgangsmåte omfattende å ringslutte forbindelsen med formel (C)



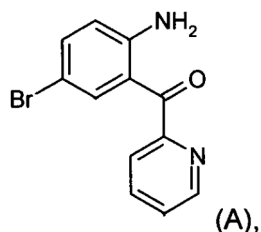
med behandlingen med en base i et organisk løsningsmiddel eller organisk løsningsmiddelblanding.

10. Prosess ifølge hvilket som helst av de foregående kravene, **karakterisert ved at** den videre omfatter trinnet med å fremstille forbindelsen med formel (C) ved å spalte 'Boc-gruppen fra forbindelsen med formel (B)



ved behandling med hydrogenklorid.

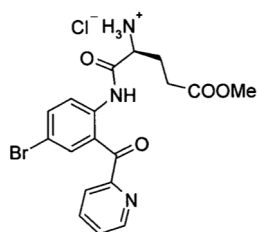
11. Prosess ifølge hvilket som helst av de foregående kravene, **karakterisert ved at** den videre omfatter trinnet med å fremstille forbindelsen med formel (B) ved å behandle (2-amino-5-brom-fenyl)-pyridin-2-yl-metanon med formel (A)



med 'Boc-Glu(OMe)-OH i nærvær av et koplingsmiddel.

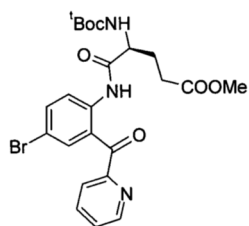
12. Forbindelse valgt fra gruppen som består av

a) forbindelsen med formel (C)



(C), eller

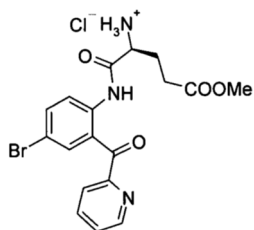
b) forbindelsen med formel (B)



(B).

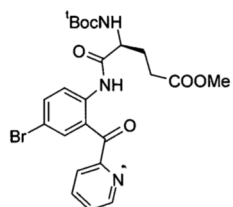
13. Anvendelse av

a) forbindelsen med formel (C)



(C), eller

b) forbindelsen med formel (B)



(B)

i prosessen ifølge krav 1 for fremstilling av en forbindelse med formel (F) eller i prosessen ifølge krav 3 for fremstilling av en forbindelse med formel (P).