



(12) Translation of
european patent specification

(11) NO/EP 2516394 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 209/10 (2006.01)
C07D 209/14 (2006.01)
C07D 209/16 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2016.07.18
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.03.16
(86)	European Application Nr.	10803222.8
(86)	European Filing Date	2010.12.20
(87)	The European Application's Publication Date	2012.10.31
(30)	Priority	2009.12.23, US, 289530 P
(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
(73)	Proprietor	H. Lundbeck A/S, Ottiliavej 9, 2500 Valby, DK-Danmark
(72)	Inventor	THERKELSEN, Frans, Gærdet 10, DK-4300 Holbæk, DK-Danmark ROCK, Michael, Harold, Frederiksberg Allé 47, DK-1820 Frederiksberg C., DK-Danmark TREPPENDAHL, Svend, Frederiksdalsvej 221, DK-2830 Virum, DK-Danmark
(74)	Agent or Attorney	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Title	PROCESSES FOR THE MANUFACTURE OF A PHARMACEUTICALLY ACTIVE AGENT
------	-------	---

(56)	References Cited:	WO-A1-2007/070796 WO-A1-2009/037308 WO-A1-2010/036362 WO-A2-02/078693 CN-A- 101 531 624 GB-A- 846 675 YANG RUGUI ET AL: "Synthesis of DL-6-fluorotryptophan", SHENGWU HUAXUE YU SHENGWU WULI JINZHAN - BIOCHEMISTRY AND BIOPHYSICS, KEXUE CHUBANSHE, BEIJING, CN, vol. 41, 1 January 1981 (1981-01-01), pages 66-69, XP009145834, ISSN: 1000-3282 BERGMANN ERNST D ET AL: "6-Fluoro-, 6-methoxy-, and 7-methoxytryptophan", JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, CHEMICAL SOCIETY, LETCHWORTH; GB, 1 January 1962 (1962-01-01), pages 2827-2829, XP009145872, ISSN: 0368-1769 BERGMANN ERNST D ET AL: "5- and 6-Fluoro-3-indoleacetic acid", JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, CHEMICAL SOCIETY, LETCHWORTH; GB, 1 January 1959 (1959-01-01), pages 1913-1914, XP009145865, ISSN: 0368-1769 GRANDBERG I I ET AL: "Indoles. XXXVI. Method for the synthesis of 2-unsubstituted tryptamines", CHEMISTRY OF HETEROCYCLIC COMPOUNDS (A TRANSLATION OF KIMIYAGETEROTSIKLICHESKIKH SOEDINENII), PLENUM PRESS CO., NEW YORK, NY,
------	-------------------	---

US, vol. 9, no. 2, 1 February 1973 (1973-02-01), pages 196-201, XP009148357, ISSN: 0009-3122

FREIFELDER, M.: "A Low Pressure Process for the Reduction of Nitriles. Use of Rhodium Catalyst.", JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 82, 1960, pages 2386-2389, XP002637726, ISSN: 0002-7863

JAHANGIR; BROOK, M.A.; MACLEAN, D.B.; HOLLAND, H.L.: "A new route to the indolopyridonaphthyridine ring system: Synthesis of N-benzyl-13b,14-dihydronauclefine and N-benzyl-13b,14-dihydroangustine", TETRAHEDRON, vol. 43, no. 24, 1987, pages 5761-5768, XP002637727, ISSN: 0040-4020

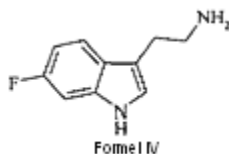
BUZAS, A.; J.Y. MEROUR: "Synthesis and Reactions of 1-Acetyl-2-benzylidene-3-oxo-2,3-dihydroindoles", SYNTHESIS, vol. 6, 1989, pages 458-461, XP002637728,

DIKER K ET AL: "Trapping of Iminiums by the Indole Nucleus during Catalytic Hydrogenation of Nitriles: a Rapid Synthesis of Tetrahydro-beta-carbolines", TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 36, no. 14, 3 April 1995 (1995-04-03), pages 2497-2500, XP004028321, ISSN: 0040-4039, DOI: DOI:10.1016/0040-4039(95)00293-L

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. Fremgangsmåte for fremstilling av forbindelse med formel IV,



omfattende trinnene:

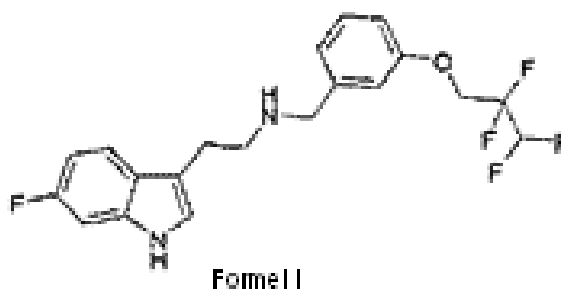
- (a) blanding av (6-fluor-1H-indol-3-yl)acetonitril, NH_3 i vann og en overgangsmetallkatalysator i et alkoholisk løsningsmiddel; og
- (b) hydrogenering av blandingen med H_2 .
2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor overgangsmetallkatalysatoren er RaNi .
3. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor det alkoholiske løsningsmiddel er metanol.
4. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1-3, hvor hydrogenering utføres ved et trykk på 250000 pascal (2,5 bar) i 16 timer.
5. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1-4, hvor hydrogenering utføres ved en temperatur på fra 55 °C til 65 °C.
6. Fremgangsmåte ifølge krav 2, hvor det anvendte RaNi er en svampmetallkatalysator.
7. Fremgangsmåte ifølge krav 2 eller 6, hvor det nominelle innholdet av aluminium i RaNi er 5% og median partikkelstørrelsen til RaNi er 33 mikron.
8. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1-7, hvor NH_3 er til stede i vannløsningen i en konsentrasjon på 25%.
9. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av de foregående krav, videre omfattende rensing av forbindelsen med formel IV, hvor rensingen omfatter:
- (a) oppløsning av forbindelsen med formel IV i et alkoholisk løsningsmiddel;
- (b) tilsetning av en løsning av L(+)-vinsyre; og

(c) oppfangning av vinsyresalt som et presipitat.

10. Fremgangsmåte ifølge krav 9, hvor alkoholiske løsningsmiddel er metanol.

11. Fremgangsmåte ifølge krav 9 eller 10, hvor etylacetat anvendes med alkoholisk løsningsmiddel.

12. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av de foregående krav, videre omfattende reaksjon av forbindelsen med formel IV for å danne en forbindelse med formel I, ved å reagere aminet med 3-(2,2,3,3-tetrafluorpropoksy)benzaldehyd i nærvær av et løsningsmiddel, fulgt av reduksjon av iminbindingen med et reduksjonsmiddel



13. Fremgangsmåte ifølge krav 12, hvor reduksjonsmidlet er natriumborhydrid.

14. Fremgangsmåte ifølge krav 12 eller 13, videre omfattende omdannelse av forbindelsen med formel I til HCl saltet derav ved tilsetning av HCl, eventuelt fulgt av rensning av det resulterende salt.