



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2607351 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 207/12 (2006.01)
C07D 209/94 (2006.01)
C07D 491/04 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2017.07.03
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.03.15
(86)	European Application Nr.	11195419.4
(86)	European Filing Date	2011.12.22
(87)	The European Application's Publication Date	2013.06.26
(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
(73)	Proprietor	Cerbios-Pharma S.A., Via Figino 6, 6917 Barbengo/Lugano, CH-Sveits
(72)	Inventor	Mereu, Andrea, via Montale 10, 22070 Grandate, IT-Italia Morosoli, Moreno, via Battaglini, 6926 Tesserete, CH-Sveits Perseghini, Mauro, via al Molino 4, 6926 Montagnola, CH-Sveits Spreafico, Alessandro, -, deceased, IT-Italia
(74)	Agent or Attorney	Nordic Patent Service A/S, Bredgade 30, DK-1260 KØBENHAVN K, Danmark

(54)	Title	CONTINUOUS PROCESS FOR THE ALKYLATION OF CYCLIC TERTIARY AMINES
(56)	References Cited:	WO-A1-03/053908 JP-A- 2004 155 669

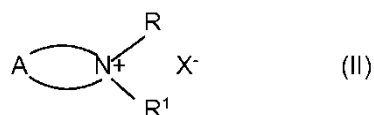
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters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

- kontinuerlig tilførsel av en løsning av et syklisk tertiært amin i et egnet løsningsmiddel eller en blanding av løsningsmidler og et alkyleringsmiddel, løst i et egnet løsningsmiddel eller blanding av løsningsmidler som er aprotiske løsningsmidler valgt blant amider, nitriler og sulfoksider i en kontinuerlig strømningsreaktor;
- å opprettholde temperaturen innenfor området 20-200 °C;
- å samle løsningen som inneholder den rene kvaternære sykliske ammoniumforbindelsen;
- å isolere den rene kvaternære sykliske ammoniumforbindelsen;

hvor de sykliske tertiære aminene og kvaternære sykliske kvaternære ammoniumforbindelsene er forbindelser med generell formel, henholdsvis



hvor

R er en lineær eller forgrenet C₁-C₁₂ -alkylgruppe;

R¹ er lineære eller forgrenede C₁-C₃ -alkylgrupper;

X er et halogenatom eller et karbonat, sulfat eller triflat;

og A er et radikal som danner en eventuelt substituert monosyklisk, bisyklisk eller trisyklisk ring med nitrogenatomet, idet ringen er valgt blant eventuelt substituerte monosykliske ringer som har fra 4 til 7 atomer, eventuelt inkludert 1 eller 2

heteroatomer valgt blant N, O og S, i tillegg til nitrogenatomet som de er bundet til;

eventuelt substituerte bisykliske ringer som har fra 6 til 9 atomer, eventuelt inkludert 1

eller 2 heteroatomer valgt blant N, O og S, i tillegg til nitrogenatomet som de er

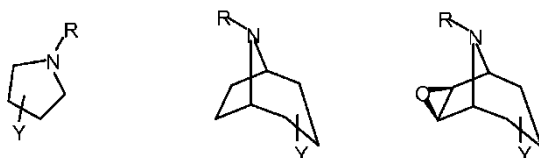
bundet til; og eventuelt substituert trisyklisk ring som har fra 8 til 12 atomer, eventuelt inkludert 1 eller 2 heteroatomer valgt blant N, O og S, i tillegg til nitrogenatomet som de er bundet til.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor R er en C₁-C₄ -alkylgruppe.

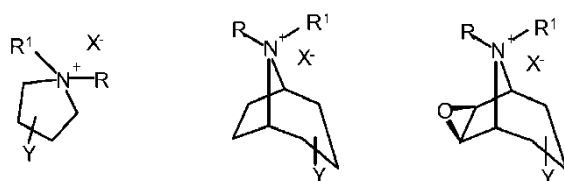
3. Fremgangsmåte ifølge krav 2, hvori R er metyl eller isopropyl.

4. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvori R¹ er metyl.

5. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvori de monosykliske, bisykliske og trisykliske ringene er ringene med formel



og de tilsvarende kvaternære ammoniumsaltene

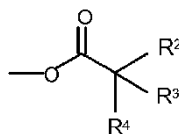


10 hvori R, R¹ og X har de ovenfor angitte betydningene, og Y er en substituent valgt blant (syklo)alkyl, aryl, heteroaryl, arylalkyl, heteroarylalkyl, (syklo)alkoksy, aryloksy, heteroaryloksy, (syklo)alkylkarbonyl, arylkarbonyl, heteroarylkarbonyl, (syklo)alkylkarbonyloksy, arylkarbonyloksy, heteroarylkarbonyloksy, arylalkylkarbonyloksy og heteroarylalkylkarbonyloksy.

15

6. Fremgangsmåte ifølge krav 5, hvori Y er valgt blant (syklo)alkylkarbonyloksy-, arylalkylkarbonyloksy- og heteroarylalkylkarbonyloksygrupper.

7. Fremgangsmåte ifølge krav 6, hvori Y er en gruppe med formel:



20

hvor R², R³ og R⁴, like eller forskjellige, er hydrogen, hydroksy, hydroksyalkyl, fortrinnsvis hydroksymetyl, fenyl, sykloalkyl, fortrinnsvis syklopentyl og heteroaryl, fortrinnsvis tienyl.

8. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvori alkyleringsmidlet er en forbindelse som har formel

25 R¹X hvori R¹ og X har de ovenfor angitte betydningene.

9. Fremgangsmåte ifølge krav 8, hvori alkyleringsmidlet er en forbindelse som har formel R^1X hvori X er et halogenatom valgt blant Cl, Br og I.

10. Fremgangsmåte ifølge krav 9, hvori alkyleringsmidlet er valgt blant metylklorid, metylbromid, metyljodid, etylklorid, etylbromid, etyljodid, n-propylklorid, n-propylbromid, n-propyljodid, isopropylklorid, isopropylbromid og isopropyljodid.

11. Fremgangsmåte ifølge krav 10, hvori alkyleringsmidlet er metylbromid.

12. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvori det polare aprotiske løsningsmidlet er valgt blant acetonitril, dimetylformamid, dimetylacetamid, N-metylpyrrolidon og dimetylsulfoksid.

13. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvori alkyleringsmidlet føres inn i den kontinuerlige strømningsreaktoren ren.

14. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvori alkyleringsmidlet føres inn i den kontinuerlige strømningsreaktoren som en løsning, eventuelt forblandet med løsningen av det sykliske tertiære aminet.

15. Fremgangsmåte ifølge krav 14, hvori løsningsmidlet for fremstilling av løsningen av alkyleringsmidlet er acetonitril.

16. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvori løsningsmidlet for løsningen av det sykliske tertiære aminet er valgt blant dimetylacetamid, dimetylsulfoksid og N-metylpyrrolidon.

17. Fremgangsmåte ifølge krav 16, hvori løsningsmidlet er N-metylpyrrolidon.

18. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvori temperaturen varierer fra 20 til 200 °C, fortrinnsvis fra 40 til 85 °C.

19. Fremgangsmåte ifølge ett av de foregående kravene for fremstilling av tiotropiumbromid, glykopyrroniumbromid og ipratropiumbromid.