



(12) Translation of
european patent specification

(11) NO/EP 2646422 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 251/10 (2006.01)
C07B 57/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

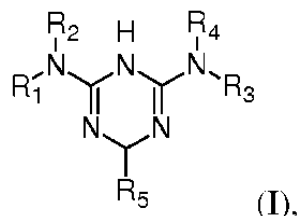
(21)	Translation Published	2015.11.30
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2015.07.08
(86)	European Application Nr.	11788512.9
(86)	European Filing Date	2011.11.30
(87)	The European Application's Publication Date	2013.10.09
(30)	Priority	2010.12.01, EP, 10306327
(84)	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	Poxel, 200 avenue Jean Jaurès, 69007 Lyon, FR-Frankrike
(72)	Inventor	CRAVO, Daniel, 18 bis chemin des Murgers, F-78360 Montesson, FR-Frankrike HELMREICH, Matthias, Erwin-Rohde-Strasse 10, 64120 Heidelberg, DE-Tyskland
(74)	Agent or Attorney	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	SEPARATION OF TRIAZINE DERIVATIVES ENANTIOMERS USING TARTARIC ACID
(56)	References Cited:	WO-A2-2004/089917 JACQUES J ET AL: "ENANTIOMERS, RACEMATES, AND RESOLUTIONS, PASSAGE", 1 January 1981 (1981-01-01), ENANTIOMERS, RACEMATES, AND RESOLUTIONS, MALABAR, KRIEGER, US, PAGE(S) 256,259/260, XP002027010, page 259, paragraph 5.1.2; table 2 SAOUSSEN WACHARINE-ANTAR ET AL: "Resolution of ()-Imeglimin-2,4-dichlorophenylacetate Methanol Solvate by Preferential Crystallization", ORGANIC PROCESS RESEARCH & DEVELOPMENT, vol. 14, no. 6, 19 November 2010 (2010-11-19), pages 1358-1363, XP55018259, ISSN: 1083-6160, DOI: 10.1021/op100173r

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 separering av enantiomerer av triazinderivater med formel (I)
nedenfor:



hvor:

R_1 , R_2 , R_3 og R_4 er valgt uavhengig av hverandre fra de følgende grupper:

- H;
- (C1-C20)alkyl, eventuelt substituert med halogen, (C1-C5)alkyl, (C1-C5)-alkoksy eller (C3-C8)cykloalkyl;
- (C2-C20)alkylen, eventuelt substituert med halogen, (C1-C5)alkyl eller (C1-C5)alkoksy;
- (C2-C20)alkyn, eventuelt substituert med halogen, (C1-C5)alkyl eller (C1-C5)-alkoksy;
- (C3-C8)cykloalkyl, eventuelt substituert med (C1-C5)alkyl eller (C1-C5)-alkoksy;
- (C3-C8)heterocykloalkyl som bærer ett eller flere heteroatomer valgt fra N, O og S og eventuelt er substituert med (C1-C5)alkyl eller (C1-C5)alkoksy;
- (C6-C14)arylalkyl(C1-C20), eventuelt substituert med amino, hydroksyl, tio, halogen, (C1-C5)alkyl, (C1-C5)alkoksy, (C1-C5)alkyltio, (C1-C5)alkylamino, (C6-C14)aryloksy, (C6-C14)arylalkoksy(C1-C5), cyano, trifluormetyl, karboksyl, karboksymetyl eller karboksyetyl;
- (C6-C14)aryl som eventuelt er substituert med amino, hydroksyl, tio, halogen, (C1-C5)alkyl, (C1-C5)alkoksy, (C1-C5)alkyltio, (C1-C5)alkylamino, (C6-C14)-aryloksy, (C6-C14)arylalkoksy(C1-C5), cyano, trifluormetyl, karboksyl, karboksymetyl eller karboksyetyl; eller
- (C5-C13)heteroaryl som bærer ett eller flere heteroatomer valgt fra N, O og S og eventuelt er substituert med amino, hydroksyl, tio, halogen, (C1-C5)alkyl, (C1-C5)alkoksy, (C1-C5)alkyltio, (C1-C5)alkylamino, (C6-C14)aryloksy, (C6-C14)arylalkoksy (C1-C5), cyano, trifluormetyl, karboksyl, karboksymetyl eller karboksyetyl;

R₁ og R₂ på den ene siden, og R₃ og R₄ på den annen siden, danner eventuelt, sammen med det nitrogenatomet til hvilket de er knyttet, en n-leddet ring (n mellom 3 og 8), eventuelt omfattende ett eller flere heteroatomer valgt fra N, O og S og er eventuelt
 5 substituert med amino, hydroksyl, tio, halogen, (C1-C5)alkyl, (C1-C5)alkoksy, (C1-C5)alkyltio, (C1-C5)alkylamino, (C6-C14)aryloksy, (C6-C14)arylalkoksy (C1-C5), cyano, trifluormetyl, karboksyl, karboksymetyl eller karboksyetyl;
 R₅ er valgt fra følgende grupper:

- 10 - (C1-C20)alkyl, eventuelt substituert med amino, hydroksyl, tio, halogen, (C1-C5)alkyl, (C1-C5)alkoksy, (C1-C5)alkyltio, (C1-C5)alkylamino, (C6-C14)-aryloksy, (C6-C14)arylalkoksy(C1-C5), cyano, trifluormetyl, karboksyl, karboksymetyl eller karboksyetyl;
- (C2-C20)alkylen, eventuelt substituert med amino, hydroksyl, tio, halogen,
 15 (C1-C5)alkyl, (C1-C5)alkoksy, (C1-C5)alkyltio, (C1-C5)alkylamino, (C6-C14)-aryloksy, (C6-C14)arylalkoksy(C1-C5), cyano, trifluormetyl, karboksyl, karboksymetyl eller karboksyetyl;
- (C2-C20)alkyn, eventuelt substituert med amino, hydroksyl, tio, halogen,
 20 (C1-C5)alkyl, (C1-C5)alkoksy, (C1-C5)alkyltio, (C1-C5)alkylamino, (C6-C14)-aryloksy, (C6-C14)arylalkoksy(C1-C5), cyano, trifluormetyl, karboksyl, karboksymetyl eller karboksyetyl;
- (C3-C8)cykloalkyl, eventuelt substituert med amino, hydroksyl, tio, halogen,
 25 (C1-C5)alkyl, (C1-C5)alkoksy, (C1-C5)alkyltio, (C1-C5)alkylamino, (C6-C14)-aryloksy, (C6-C14)arylalkoksy(C1-C5), cyano, trifluormetyl, karboksyl, karboksymetyl eller karboksyetyl;
- (C3-C8)heterocykloalkyl som bærer ett eller flere heteroatomer valgt fra N, O og S og eventuelt er substituert med amino, hydroksyl, tio, halogen, (C1-C5)-alkyl, (C1-C5)alkoksy, (C1-C5)alkyltio, (C1-C5)alkylamino, (C6-C14)aryloksy, (C6-C14)arylalkoksy(C1-C5), cyano, trifluormetyl, karboksyl, karboksymetyl eller karboksyetyl;
 30
- (C6-C14)aryl som eventuelt er substituert med amino, hydroksyl, tio, halogen, (C1-C5)alkyl, (C1-C5)alkoksy, (C1-C5)alkyltio, (C1-C5)alkylamino, (C6-C14)-aryloksy, (C6-C14)arylalkoksy(C1-C5), cyano, trifluormetyl, karboksyl, karboksymetyl eller karboksyetyl;
- 35 - (C5-C13)heteroaryl som bærer ett eller flere heteroatomer valgt fra N, O og S og eventuelt er substituert med amino, hydroksyl, tio, halogen, (C1-C5)alkyl, (C1-C5)alkoksy, (C1-C5)alkyltio, (C1-C5)alkylamino, (C6-C14)aryloksy,

(C6-C14)arylalkoksy(C1-C5), cyano, trifluormetyl, karboksyl, karboksymetyl eller karboksyetyl;

- (C6-C14)arylalkyl(C1-C5), eventuelt substituert med amino, hydroksyl, tio, halogen, (C1-C5)alkyl, (C1-C5)alkoksy, (C1-C5)alkyltio, (C1-C5)alkylamino,

(C6-C14)aryloksy, (C6-C14)arylalkoksy(C1-C5), cyano, trifluormetyl, karboksyl, karboksymetyl eller karboksyetyl,

eller et salt derav,

omfatter følgende trinn:

- trinn 1: dannelse av et diastereoisomert tartratsalt av triazinderivatet ved omsetning av et salt av triazinderivatet med en enkelt enantiomer av vinsyre,
- trinn 2: separering av begge diastereoisomerer av tartratsaltet,
- trinn 3: transformering av minst én isolert diastereoisomer av tartratsaltet til et annet salt, og
- trinn 4: gjenvinning av triazinsaltet oppnådd i trinn 3.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, karakterisert ved at minst én av R_3 og R_4 er et hydrogenatom, i særdeleshet er R_3 og R_4 begge hydrogenatomer.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2, karakterisert ved at R_1 og R_2 uavhengig av hverandre representerer C1- til C3-alkylgrupper, fortrinnsvis metyl.

4. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, karakterisert ved at forbindelsen med formel (I) er i form av et salt, spesielt hydrokloridsalt.

5. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, karakterisert ved at triazinderivatet med formel (I) er valgt blant:

2-amino-3,6-dihydro-4-dimetylamino-6-metyl-1,3,5-triazin,
2-amino-6-cykloheksyl-3,6-dihydro-4-dimetylamino-1,3,5-triazin,
og et salt derav.

6. Fremgangsmåte ifølge krav 4, karakterisert ved at triazinderivatet er 2-amino-3,6-dihydro-4-dimetylamino-6-metyl-1,3,5-triazin-hydroklorid.

7. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6, karakterisert ved at en base er til stede i reaksjonsmediet.

8. Fremgangsmåte ifølge krav 7, karakterisert ved at basen er trietylamin.

5

9. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, karakterisert ved at trinn 1 blir utført ved omsetning av et derivat med formel (I) med L-(+)-vinsyre.

10 10. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, karakterisert ved at trinn 1 er utført i et løsningsmiddel og at løsningsmidlet i trinn 1 fortrinnsvis er metanol.

11. Fremgangsmåte i henhold til hvilket som helst av de foregående krav, karakterisert ved at trinn 2 utføres ved filtrering eller ved sentrifugering.

15

12. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, karakterisert ved at trinn 3 er utført i et løsningsmiddel og at løsningsmidlet i trinn 3 fortrinnsvis er etanol.

20 13. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, karakterisert ved at trinn 3 er utført i et løsningsmiddel og at løsningsmidlet i trinn 3 er aceton.