



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2655321 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07C 227/20 (2006.01)
C07B 59/00 (2006.01)
C07C 269/06 (2006.01)
C07C 271/24 (2006.01)
C07C 303/28 (2006.01)
C07C 309/65 (2006.01)
C07C 309/73 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

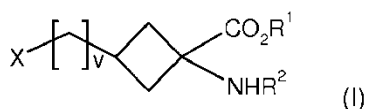
(21)	Translation Published	2017.05.29
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.02.15
(86)	European Application Nr.	11802373.8
(86)	European Filing Date	2011.12.19
(87)	The European Application's Publication Date	2013.10.30
(30)	Priority	2010.12.20, GB, 201021530 2010.12.20, US, 201061424695 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
(73)	Proprietor	GE Healthcare Limited, Amersham Place, Little Chalfont, Buckinghamshire HP7 9NA, GB-Storbritannia
(72)	Inventor	NILSEN, Anne, GE HEALTHCARE ASNycoveien 2Postboks 4220 Nydalen, N-0401 OsloNorge NILSEN, Sondre, GE HEALTHCARE ASNycoveien 2Postboks 4220 Nydalen, N-0401 OsloNorge
(74)	Agent or Attorney	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Title	PURIFICATION OF PRECURSOR COMPOUND BY CRYSTALLISATION
(56)	References Cited:	EP-A1- 1 978 015 EP-A1- 2 230 229 WANG L J ET AL: "Syntheses of new conformationally constrained S-Ä2-Ä(1-iminoethyl)aminoÜ ethylÜhomocysteine derivatives as potential nitric oxide synthase inhibitors", HETEROATOM CHEMISTRY, VCH PUBLISHERS, DERFIELD BEACH, FL, US, vol. 13, no. 1, 1 January 2002 (2002-01-01), pages 77-83, XP003013677, ISSN: 1042-7163, DOI: 10.1002/HC.1109

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. Metode for å oppnå en forbindelse med formel I:



5 hvor:

R^1 representerer en C_{1-5} lineær eller forgrened alkylgruppe;

R^2 representerer en amino beskyttelsesgruppe;

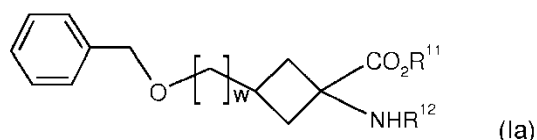
v er et helt tall på 0 til 4; og,

X representerer en utgående gruppe valgt fra en halogen eller gruppen $-O-SO_2-R^3$

10 hvor R^3 er en halogen, en rettkjedede eller forgrenede C_{1-10} alkyl, en rettkjedede eller forgrenede C_{1-10} halogenalkyl og en C_{6-10} aryl

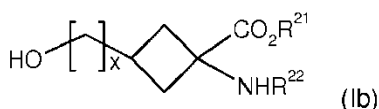
hvor nevnte metode omfatter:

(a) debenzylering av en forbindelse med formelen Ia:



15 hvor R^{11} , R^{12} og w er som definert for R^1 , R^2 og v med formel I, henholdsvis;

(b) krystallisasjon av reaksjonsblandingen fra trinn (a) for å oppnå rensset forbindelse med formel Ib:



hvor R^{21} , R^{22} og x er som definert for R^1 , R^2 og v med formel I, henholdsvis

20 (c) omdannelse av rensset forbindelse med formel Ib oppnådd i trinn (b) til en forbindelse med formel I ved omsetning med en egnet form av X hvor X er som definert for Formel og er i en form som kan fortrenge hydroksylfunksjonen i en substitusjonsreaksjon.

25 2. Metoden som definert i krav 1 hvor R^1 , R^{11} og R^{21} er etyl.

3. Metoden som definert i enten krav 1 eller krav 2 hvor R^2 , R^{12} og R^{22} er valgt fra gruppen bestående av en *t*-butoksykarbonylgruppe, en allyloksykarbonylgruppe, en ftalimid gruppe og N-benzylideneamin substituent.

30

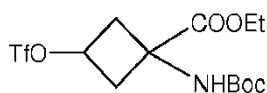
4. Metoden som definert i hvilket som helst av kravene 1-3 hvor v , w og x er 0 eller 1.

5. Metoden som definert i krav 1 hvor X er en gruppe representert ved gruppen - O-SO₂-R³

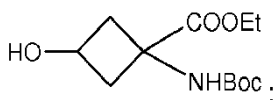
6. Metoden som definert i krav 5 hvor X er valgt fra gruppen bestående av
5 toluensulfonat, nitrobensulfonat, bensulfonat, trifluormetansulfonat, fluorsulfonat, perfluoralkylsulfonat, trimetylstannyl og trietylstannyl.

7. Metoden som definert i krav 6 hvor X er trifluormetansulfonat.

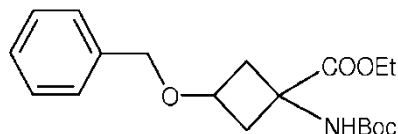
8. Metoden som definert i hvilket som helst av kravene 1-7 hvor nevnte forbindelse
10 med formel I er:



nevnte forbindelse med formel Ib er:

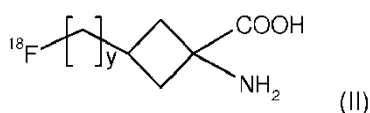


15 og og nevnte forbindelse med formel Ia er:



hvor Et er etyl, OTf er trifluormetansulfonat og Boc er *tert*-Butyloksykarbonyl.

9. Radiosyntetisk metode for å oppnå en forbindelse med formel II:

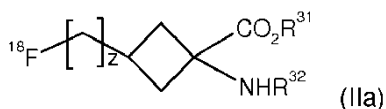


20

hvor y er som definert for v i krav 1, hvor nevnte metode omfatter;

(i) tilveiebringning av en forbindelse med formel I i henhold til metoden som definert i krav 1;

(ii) omsetning av nevnte forbindelse med formel I med en egnet kilde for ¹⁸F-fluorid
25 for å oppnå en forbindelse med formel IIa:



hvor R³¹, R³² og z er som definert i krav 1 for R¹, R² og v, henholdsvis; og,

(iii) avbeskyttelse av forbindelsen med formel IIa oppnådd i trinn (ii) for å fjerne R³¹ og R³².

10. Metoden som definert i krav 9 hvor nevnte avbeskyttelse omfatter fjerning av R³¹ fulgt av fjerning av R³².

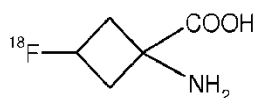
5

11. Metoden som definert i krav 9 eller krav 10 hvor R³¹ er etyl.

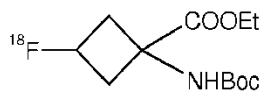
12. Metoden som definert i hvilket som helst av kravene 9-11 hvor R³² er en *t*-butoksykarbonylgruppe.

10

13. Metoden som definert i hvilket som helst av kravene 9-12 hvor nevnte forbindelse med formel II er:



og nevnte forbindelse med formel IIa er:



15

hvor Et er etyl og Boc er *tert*-butyloksykarbonyl.

14. Metoden som definert i krav 13 hvor nevnte avbeskyttelsestrinn omfatter fjerning av Et ved basisk hydrolyse og fjerning av Boc ved sur hydrolyse.

20

15. Metoden som definert i hvilket som helst av kravene 9-14 hvor trinn (ii) og (iii) blir utført på en automatisert synteseinnretning.

25