



(12) Translation of
european patent specification

(11) NO/EP 2791129 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 401/06 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

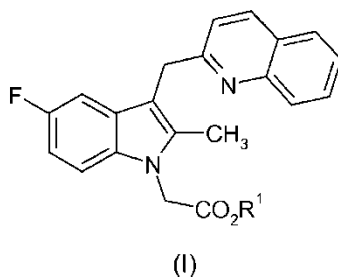
(21)	Translation Published	2016.02.22
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2015.10.07
(86)	European Application Nr.	12805725.4
(86)	European Filing Date	2012.12.14
(87)	The European Application's Publication Date	2014.10.22
(30)	Priority	2011.12.15, GB, 201121557
(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	Atopix Therapeutics Limited, 265 Strand, London WC2R 1BH, GB-Storbritannia
(72)	Inventor	TONNEL, Jacques, Chemin de pla, F-66200 Elne, FR-Frankrike PINTUS, Tony, 18 rue de la Prée au Lin, F-49070 Saint Jean de Linières, FR-Frankrike BURGOS, Alain, 9 impasse Le Pin, F-69230 Saint Genis-Laval, FR-Frankrike
(74)	Agent or Attorney	Plougmann Vingtoft, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Title	PROCESS FOR THE PREPARATION OF (5-FLUORO-2-METHYL-3-QUINOLIN-2-YLMETHYL-INDOL-1-YL)-ACETIC ACID ESTERS
(56)	References Cited:	WO-A1-2006/092579 APPLETON J E ET AL: "A mild and selective C-3 reductive alkylation of indoles", TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 34, no. 9, 26 February 1993 (1993-02-26), pages 1529-1532, XP002305011, ISSN: 0040-4039, DOI: 10.1016/S0040-4039(00)60337-4 cited in the application

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

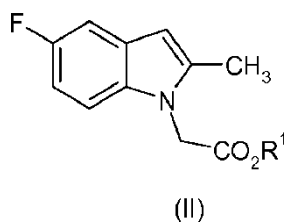
1. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (I):



5

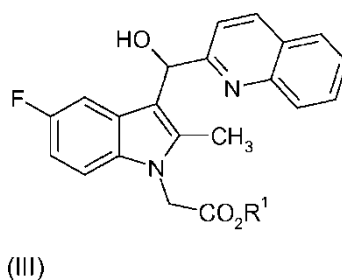
hvor R^1 er C_1 - C_6 alkyl eller benzyl;
 hvor fremgangsmåten omfatter

i. omsetning av en forbindelse med formel (II):



10

hvor R^1 er som definert for formel (I);
 med 2-kinolinkarboksaldehyd under sure betingelser og ved en temperatur på $\leq 10\text{ }^{\circ}\text{C}$;
 for å gi et syreaddisjonssalt av en forbindelse med formel (III):



15

hvor R^1 er som definert for formel (I);
 ii. når reaksjonen i trinn (i) er i det vesentlige fullstendig, behandles syreaddisjonssaltet med en base for å oppnå alkoholen med formel (III), mens temperaturen blir holdt ved $\leq 10\text{ }^{\circ}\text{C}$; og

iii. omsetning av forbindelsen med formel (III) med et reduksjonsmiddel for å gi en forbindelse med formel (I).

2. Fremgangsmåte som angitt i krav 1, hvor R^1 er C_1 - C_4 alkyl, for eksempel etyl.

5

3. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller krav 2, hvor reaksjonen i trinn (i) blir utført i diklormetan; og/eller hvor de sure betingelser i trinn (i) er tilveiebrakt med trifluoreddiksyre (TFA).

10 4. Fremgangsmåte ifølge krav 3, hvor TFA er til stede i en mengde av ≥ 2 mol syre pr. mol av forbindelsen med formel (II).

5. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvor reaksjonen i trinn (i) utføres ved en temperatur på 0-5 °C.

15

6. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvor det molare forhold mellom 2-kinolin-karboksyaldehyd og forbindelsen med formel (II) er omtrent 1,1 : 1.

20 7. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvor trinn (ii) omfatter fjerning av urenheter fra forbindelsen med formel (III).

8. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvor, i trinn (ii), forbindelsen med formel (III) blir oppnådd fra dens syreaddisjonssalt ved nøytralisering av reaksjonsblandingen med en base; og som eventuelt ytterligere omfatter fjerning av urenheter ved vasking av reaksjonsblandingen med vann eller et vandig løsemiddel før og/eller etter nøytralisering av reaksjonsblandingen; eller hvor trinn (ii) omfatter fjerning av syresaltproduktet fra trinn (i) fra reaksjonsblandingen når reaksjonen i trinn (i) i det vesentlige er fullført; og behandling av det isolerte syresaltet med en base for å gi den frie alkoholen med den generelle formel (III).

30

9. Fremgangsmåte ifølge krav 8, hvor basen er vandig natrium- eller kaliumhydroksid.

10. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av de foregående krav, hvor, i trinn (iii), reduksjonen blir utført ved å bruke trietylsilan.

35

11. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av de foregående krav, som videre omfatter det ytterligere trinn av:

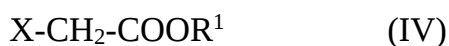
(iv) isolering og rensing av forbindelsen med formel (I); og eventuelt videre inkludering av det ytterligere trinn:

(v) omdannelse av forbindelsen med formel (I) til (5-fluor-2-metyl-3-kinolin-2-ylmetyl-indol-1-yl)-eddiksyre, hvor fremgangsmåten omfatter hydrolysering av forbindelsen med formel (I).

12. Fremgangsmåte ifølge krav 11, hvor hydrolysen er basehydrolyse.

13. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av de foregående krav, videre omfattende før trinn (i), fremstilling av en forbindelse med formel (II) ved en fremgangsmåte som omfatter:

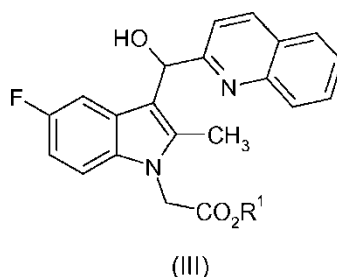
omsetning av 5-fluor-2-metyl-indol med en forbindelse med formel (IV):



hvor X er en utgående gruppe, for eksempel en halogengruppe så som brom, og R^1 er som definert for formel (I).

14. Fremgangsmåte ifølge krav 13, hvor reaksjonen finner sted i nærvær av cesium-karbonat i acetonitril; og/eller hvor mengden av løsemiddel er ca. 10 volumdeler løsemiddel pr. gram av 5-fluor-2-metyl-indol; og/eller hvor prosessen videre omfatter isolering og rensing av forbindelsen med formel (II) før trinn (i).

15. En isolert og renset forbindelse med formel (III):



hvor R^1 er $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl eller benzyl.