



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2885266 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07C 45/64 (2006.01)
C07C 45/81 (2006.01)
C07C 47/575 (2006.01)
C07D 277/54 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.07.20
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.03.18
(86)	European Application Nr.	13779378.2
(86)	European Filing Date	2013.08.15
(87)	The European Application's Publication Date	2015.06.24
(30)	Priority	2012.08.17, EP, 12180920
(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	Actelion Pharmaceuticals Ltd, Gewerbstrasse 16, 4123 Allschwil, Sveits
(72)	Inventor	HERSE, Christelle, c/o Lonza LtdRottenstrasse 6, CH-3930 Visp, Sveits
(74)	Agent or Attorney	TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

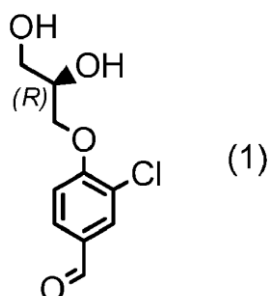
(54)	Title	PROCESS FOR THE PREPARATION OF (2Z,5Z)-5-(3-CHLORO-4-((R)-2,3-DIHYDROXYPROPOXY)BENZYLIDENE)-2-(PROPYLIMINO)-3-(O-TOLYL)THIAZOLIDIN-4-ONE AND INTERMEDIATE USED IN SAID PROCESS
------	-------	---

(56)	References Cited:	WO-A1-2005/054215 WO-A1-2010/046835 GB-A- 1 001 479 WO-A2-2008/062376 BOLLI, M.H. ET AL.: "2-Imino-thiazolidin-4-one Derivatives as Potent, Orally Active S1P1 Receptor Agonists", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 53, no. 10, 2010, pages 4198-4211, XP55090073, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm100181s
------	----------------------	--

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/>

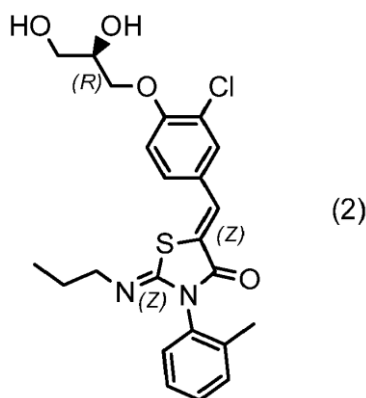
Patentkrav

1. Fremgangsmåte for fremstilling av (*R*)-3-klor-4-(2,3-dihydroksypropoksy)-benzaldehyd (1):



hvilken prosess omfatter å reagere 3-klor-4-hydroksybenzaldehyd med (*R*)-3-klor-1,2-propandiol og isolere det oppnådde (*R*)-3-klor-4-(2,3-dihydroksypropoksy)-benzaldehydet ved krystallisering, hvori reaksjonen av 3-klor-4-hydroksybenzaldehyd med (*R*)-3-klor-1,2-propandiol utføres i nærvær av basen kalium-*tert*-butoksid og løsningsmidlet *n*-propanol, ved en temperatur høyere enn 50 °C, og hvori det oppnådde (*R*)-3-klor-4-(2,3-dihydroksypropoksy)-benzaldehydet krystalliseres i vann pluss ko-løsningsmidlet *n*-propanol.

2. Fremgangsmåten ifølge krav 1, videre omfattende å reagere det oppnådde (*R*)-3-klor-4-(2,3-dihydroksypropoksy)-benzaldehydet (1) med 2-[(*Z*)-propylimino]-3-*o*-tolyl-tiazolidin-4-on for å danne (2*Z*,5*Z*)-5-(3-klor-4-((*R*)-2,3-dihydroksypropoksy)benzyliden)-2-(propylimino)-3-(*o*-tolyl)tiazolidin-4-on (2):



3. Fremgangsmåten ifølge krav 2, hvori 2-[(*Z*)-propylimino]-3-*o*-tolyl-tiazolidin-4-on fremstilles ved å reagere *o*-tolyl-iso-tiocyanat med *n*-propylamin etterfulgt av reaksjon med brom-acetyl bromid og basen pyridin, hvori ingen isolering og/eller rensing av mellomprodukter forekommer og hvori det oppnådde 2-[(*Z*)-propylimino]-3-*o*-tolyl-tiazolidin-4-onet ikke isoleres og/eller renses før reaksjonen med (*R*)-3-klor-4-(2,3-

dihydroksypropoksy)-benzaldehyd (1).

4. Fremgangsmåten ifølge krav 3, hvori (*R*)-3-klor-4-(2,3-dihydroksypropoksy)-benzaldehyd (1) reageres med 2-[(*Z*)-propylimino]-3-*o*-tolyl-tiazolidin-4-on i nærværet av løsningsmidlet etanol og basen natriumacetat, ved en temperatur høyere enn 50 °C.

5. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 4, **karakterisert ved at** (*R*)-3-klor-4-(2,3-dihydroksypropoksy)-benzaldehyd (1) isoleres med en enkelt krystallisasjon før reaksjonen med 2-[(*Z*)-propylimino]-3-*o*-tolyl-tiazolidin-4-on.

6. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 5, hvori den oppnådde forbindelsen (2) i et første isolasjonstrinn isoleres ved krystallisering.

7. Fremgangsmåten ifølge krav 6, hvori den oppnådde krystallinske forbindelsen (2) renses ytterligere i ett eller flere rekrystalliseringstrinn.

8. Forbindelsen (*R*)-3-klor-4-(2,3-dihydroksypropoksy)-benzaldehyd i krystallinsk form.

9. Den krystallinske formen ifølge krav 8, **karakterisert av** nærværet av topper i røntgenpulverdiffraksjonsdiagrammet i de følgende refraksjonsvinklene 2θ : 7,3°, 9,7°, 12,7°, 13,3°, 19,6°, 22,1°, 27,9° og 28,5°, hvori røntgenpulverdiffraksjonsdiagrammet oppnås ved å anvende Cu K α 1-stråling ($\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$) og strippe av K α 2-komponenten og hvori nøyaktigheten av 2θ -verdiene er i området på $\pm 0,1-0,2^\circ$.

10. Den krystallinske formen ifølge krav 8 til 9, som har et smeltepunkt på $94 \pm 5^\circ \text{C}$ bestemt ved differensiell skanningskalorimetri.

11. Anvendelse av den krystallinske formen ifølge et hvilket som helst av kravene 8 til 10 for fremstilling av (2*Z*,5*Z*)-5-(3-klor-4-((*R*)-2,3-dihydroksypropoksy)benzyliden)-2-(propylimino)-3-(*o*-tolyl)tiazolidin-4-on.