



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3052513 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07J 7/00 (2006.01)
C07J 41/00 (2006.01)
C07J 51/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.05.13
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.12.05
(86)	European Application Nr.	14790731.5
(86)	European Filing Date	2014.10.01
(87)	The European Application's Publication Date	2016.08.10
(30)	Priority	2013.10.01, HU, P1300566
(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	Richter Gedeon Nyrt., Gyömrői út 19-21, 1103 Budapest, Ungarn
(72)	Inventor	MAHÓ, Sándor, Rím u. 20., H-1183 Budapest, Ungarn SÁNTA, Csaba, Szentmihályi út 25-27., H-1144 Budapest, Ungarn CSÖRGEI, János, Párnás u. 5/A, H-1213 Budapest, Ungarn HORVÁTH, János, Ecseri út 6., H-1098 Budapest, Ungarn ARANYI, Antal, Törökbálinti u. 13/A, H-2030 Érd, Ungarn BÉNI, Zoltán, Bercsényi utca 20., H-2234 Maglód, Ungarn
(74)	Agent or Attorney	PLOUGMANN VINGTOFT, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

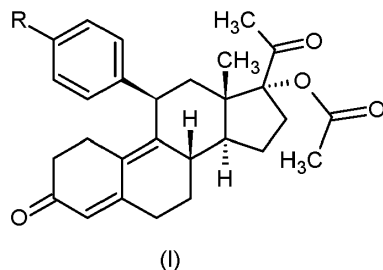
(54)	Title	INDUSTRIAL PROCESS FOR THE SYNTHESIS OF ULIPRISTAL ACETATE AND ITS 4'- ACETYL ANALOGUE
(56)	References Cited:	WO-A1-99/45022 WO-A1-2013/063859 WO-A2-01/74840 SCHWEDE W ET AL: "Synthesis and Biological Activity of 11,19-Bridged Progestins", STEROIDS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NEW YORK, NY, US, vol. 63, no. 3, 1 March 1998 (1998-03-01), pages 166-177, XP004117479, ISSN: 0039-128X, DOI: 10.1016/S0039- 128X(97)00161-X CHENG XU ET AL: "A new and efficient method for the synthesis of Ulipristal acetate", STEROIDS, vol. 84, 29 March 2014 (2014-03-29), pages 78-83, XP028652756, ISSN: 0039- 128X, DOI: 10.1016/J.STEROIDS.2014.03.009

DATABASE WPI Week 201430 Thomson Scientific, London, GB; AN 2014-H26786
XP002733733, -& CN 103 601 785 A (UNIV SICHUAN) 26 February 2014 (2014-02-26)

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

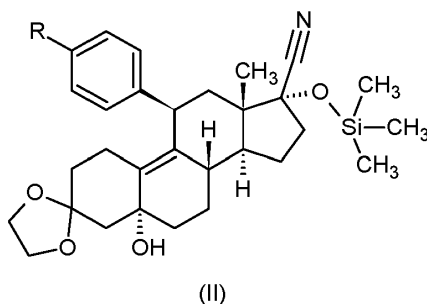
1. Framgangsmåte for syntese av forbindelse på formelen (I)



, der R står for dimetylamino- eller acetylgruppe, k a r a k t e r i s e r t
v e d

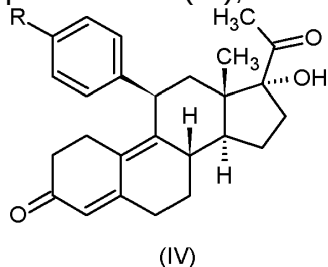
a)

– forbindelsen på formelen (II) (der R står for dimetylamino- eller 2-metyl-1,3-dioksolan-2-yl-gruppe)



reageres med 2–15 molekvivalenter metyllitium i tilstedeværelse av tetraalkyletylendiamin i løsemiddel av eter- eller formaldehydacetalttype eller i blandingen av dette ved en temperatur mellom –78 og –20 °C, deretter reageres det beskyttede iminet som ble oppnådd som mellomprodukt, med et mineral eller en sterk organisk syre ved en temperatur mellom 0 °C og kokepunktet til det organiske løsemiddelet som benyttes, så

– acetyleres hydroksylgruppen i posisjon 17 hos den oppnådde forbindelsen på formelen (IV), der R står for det samme som beskrevet for formelen (I),

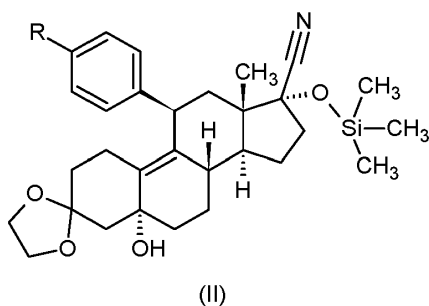


med eddiksyreanhydrid i et halogenert løsemiddel, fortrinnsvis diklormetan, i

tilstedeværelse av 70 % perklorisyre ved en temperatur mellom -78 og $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, så rekrystalliseres den oppnådde forbindelsen på formelen (I), der R står for dimetyl-amino- eller acetylgruppe, fra metanol eller etanol; eller

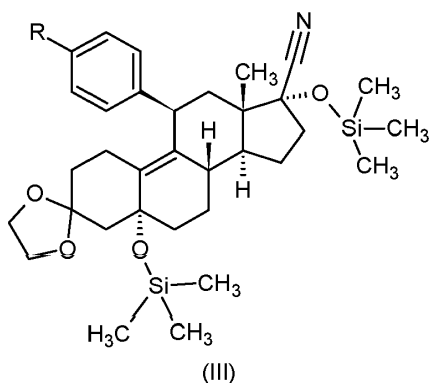
b)

– hydroksylgruppen i posisjon 5 hos forbindelsen på formelen (II) (der R står for dimetyl-amino- eller 2-metyl-1,3-dioksolan-2-yl-gruppe)



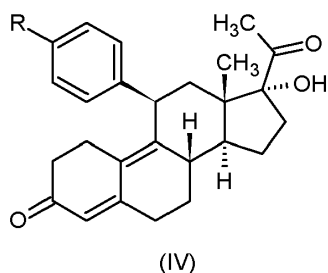
silyleres med klormetylsilan i tilstedeværelse av imidazol i et halogenert løsemiddel, tetrahydrofuran eller toluen, fortrinnsvis i diklormetan ved romtemperatur; så

– reageres den oppnådde forbindelsen på formelen (III), der R står for det samme som beskrevet for formelen (II),



med 2–15 molekvivalenter metyllitium i tilstedeværelse av tetraalkyletylendiamin i et løsemiddel av eter- eller formaldehydacetalttype eller i blandingen av dette ved en temperatur mellom -78 og $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, deretter reageres det beskyttede iminet som ble oppnådd som mellomprodukt, med et mineral eller en sterk organisk syre ved en temperatur mellom $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ og kokepunktet til det organiske løsemiddelet som benyttes, så

– acetyleres hydroksylgruppen i posisjon 17 hos den oppnådde forbindelsen på formelen (IV), der R står for det samme som beskrevet for formelen (I),



med eddiksyreanhydrid i et halogenert løsemiddel, fortrinnsvis diklormetan, i tilstedeværelse av 70 % perklorisyre ved en temperatur mellom -78 og 0 °C, så rekrystalliseres den oppnådde forbindelsen på formelen (I), der R står for dimetylamino- eller acetylgruppe, fra metanol eller etanol.

2. Framgangsmåte a) eller b) ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d bruk av et overskudd på 5–15 molekvivalenter metyllitium i trinn 1 i framgangsmåte a) eller trinn 2 i framgangsmåte b).
3. Framgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1–2, k a r a k t e r i s e r t v e d bruk av tetrametyletylendiamin som tetraalkyletylendiamin i trinn 1 i framgangsmåte a) eller trinn 2 i framgangsmåte b).
4. Framgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1–3, k a r a k t e r i s e r t v e d at forholdet mellom tetraalkyletylendiamin og metyllitium er 0,5:1 til 5:1 i trinn 1 i framgangsmåte a) eller trinn 2 i framgangsmåte b).
5. Framgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1–4, k a r a k t e r i s e r t v e d bruk av dietyleter, tetrahydrofuran, metyltetrahydrofuran, metyl-tert-butyleter, diisopropyleter, dietoksymetan, dimetoksymetan, fortrinnsvis tetrahydrofuran, dimetoksy- og dietoksymetan som løsemiddel i trinn 1 i framgangsmåte a) eller trinn 2 i framgangsmåte b).
6. Framgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1–5, k a r a k t e r i s e r t v e d at temperaturen i reaksjonen i trinn 1 i framgangsmåte a) eller trinn 2 i framgangsmåte b) holdes mellom -50 og -30 °C.
7. Framgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1–6, k a r a k t e r i s e r t v e d at det beskyttede imin-mellomproduktet som ble oppnådd i trinn 1 i framgangsmåte a) eller trinn 2 i framgangsmåte b), reageres med mineral- eller sterk organisk syre, for eksempel saltsyre, svovelsyre, kaliumhydrogensulfat, natriumhydrogensulfat, p-toluensulfonsyre, perklorisyre, fortrinnsvis svovelsyre.
8. Framgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1–7, k a r a k t e r i s e r t v e d at transformasjonen av det beskyttede imin-mellomproduktet som ble oppnådd i trinn 1 i framgangsmåte a) eller trinn 2 i framgangsmåte b), utføres i et løsemiddel som kan blandes med vann, for eksempel alkohol eller eter som kan blandes med vann, fortrinnsvis metanol, etanol eller

tetrahydrofuran.

9. Framgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1–8, k a r a k t e r i s e r t v e d at transformasjonen av det beskyttede imin-mellomproduktet som ble oppnådd i trinn 1 i framgangsmåte a) eller trinn 2 i framgangsmåte b), utføres ved en temperatur mellom 0 °C og kokepunktet til det organiske løsemiddelet som brukes, fortrinnsvis mellom 20 og 50 °C.

10. Forbindelse på formelen (III), der R står for 2-metyl-1,3-dioksolan-2-yl-gruppe:

