



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3077375 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 209/14 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2017.10.30
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.07.19
(86)	European Application Nr.	14725245.6
(86)	European Filing Date	2014.02.20
(87)	The European Application's Publication Date	2016.10.12
(30)	Priority	2013.12.02, IN, 5537CH2013
(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	Suven Life Sciences Limited, Serene Chambers, Road - 5, Avenue - 7 Banjara Hills, Hyderabad - 500034, Andhra Pradesh, IN-India
(72)	Inventor	NIROGI, Ramakrishna, Suven Life Sciences Limited Serene Chambers Road – 5 Avenue -7Banjara Hills, Andhra Pradesh Hyderabad 500034, IN-India KAMBHAMPATI, Rama Sastri, Suven Life Sciences Limited Serene Chambers Road – 5 Avenue -7Banjara Hills, Andhra Pradesh Hyderabad 500034, IN-India SHINDE, Anil Karbhari, Suven Life Sciences Limited Serene Chambers Road – 5 Avenue -7 Banjara Hills, Andhra Pradesh Hyderabad 500034, IN-India JASTI, Venkateswarlu, Suven Life Sciences Limited Serene Chambers Road – 5 Avenue -7Banjara Hills, Andhra Pradesh Hyderabad 500034, IN-India
(74)	Agent or Attorney	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

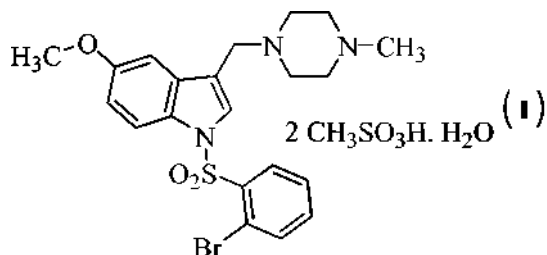
(54)	Title	PROCESS FOR LARGE SCALE PRODUCTION OF 1-[(2-BROMOPHENYL)SULFONYL]-5-METHOXY-3-[(4-METHYL-1-PIPERAZINYL)METHYL]-1H-INDOLE DIMESYLATE MONOHYDRATE
(56)	References Cited:	WO-A1-2004/048330 WO-A1-2004/055026

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/>

FREMGANGSMÅTE FOR STORSKALAPRODUKSJON AV 1-[(2-BROMFENYL)SULFONYL]-5-METOKSY-3-[(4-METYL-1-PIPERAZINYL)METYL]-1H-INDOLDIMESYLATMONOHYDRAT

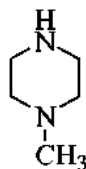
PATENTKRAV

- 5 1. Fremgangsmåte egnet for storskalaproduksjon av 1-[(2-bromfenyl)sulfonyl]-5-metoksy-3-[(4-metyl-1-piperazinyll)metyl]-1H-indoldimesylatmonohydrat med formel (I),



som omfatter:

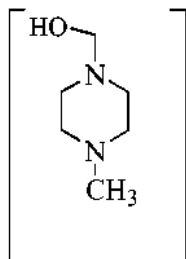
Trinn (i): å omsette 1-metylpiperazin med formel 1.



1

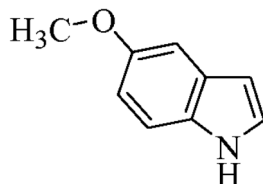
10

i nærvær av eddiksyre og vandig formaldehyd med formel 2 ved en temperatur i området fra 15 °C til 35 °C i en periode på 1,5 til 2,5 timer for å oppnå Mannich-addukt;



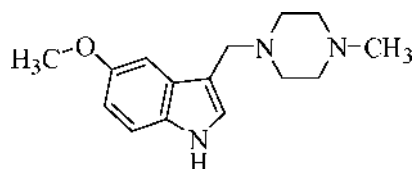
Mannich-addukt

- 15 **Trinn (ii):** å omsette Mannich-adduktet med 5-metoksyindol med formel 3



3

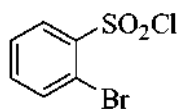
i nærvær av metanol ved en temperatur i området fra 15 °C til 40 °C i en periode på 2,5 timer til 3,5 timer for å oppnå 5-metoksy-3-[(4-metyl-1-piperazinyll)metyl]-1H-indol med formel 4;

**4**

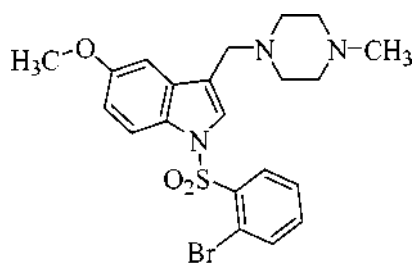
Trinn (iii): å krystallisere 5-metoksy-3-[(4-metyl-1-piperazinyll)metyl]-1H-indol med formel **4** i toluen ved oppvarming av løsningen til 85 °C - 95 °C i en periode på 1 time, etterfulgt av avkjøling av løsningen til 10 °C - 15 °C i perioden på 3 timer;

- 5 **Trinn (iv):** å rekrystallisere 5-metoksy-3-[(4-metyl-1-piperazinyll)metyl]-1H-indol med formel **4** i toluen ved oppvarming av løsningen til 95 °C - 105 °C i en periode på 2 timer, etterfulgt av avkjøling av løsningen til 10 °C - 15 °C i en periode på 3 timer;

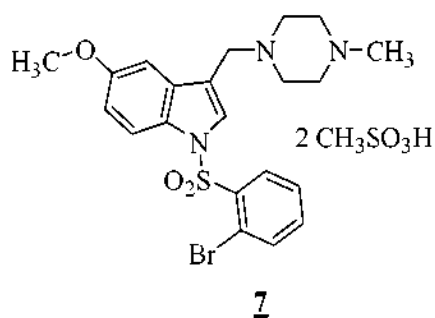
Trinn (v): å omsette det ovenfor oppnådde krystallinske 5-metoksy-3-[(4-metyl-1-piperazinyll)metyl]-1H-indolet med formel **4** med 2-brombensensulfonylklorid med formel **5**;

**5**

- 10 i nærvær av tetrahydrofuran og kaliumhydroksid ved en temperatur i området fra 20 °C til 40 °C i en periode på 3,5 timer til 4,5 timer for å oppnå 1-[(2-bromfenyl)sulfonyl]-5-metoksy-3-[(4-metyl-1-piperazinyll)metyl]-1H-indol med formel **6**;

**6**

- 15 **Trinn (vi):** å omdanne 1-[(2-bromfenyl)sulfonyl]-5-metoksy-3-[(4-metyl-1-piperazinyll)metyl]-1H-indol med formel **6** i nærvær av etanol og metansulfonsyre ved en temperatur i området fra 15 °C til 35 °C i en periode på 18 timer til 24 timer for å oppnå 1-[(2-bromfenyl)sulfonyl]-5-metoksy-3-[(4-metyl-1-piperazinyll)metyl]-1H-indoldimesylat med formel **7**;



Trinn (vii): å omdanne 1-[(2-bromfenyl)sulfonyl]-5-metoksy-3-[(4-metyl-1-piperaziny]metyl]-1H-indoldimesylat med formel **7** i nærvær av vandig etanol og karbonoppslemming ved en temperatur i området fra 75 °C til 85 °C i en periode på 0,5 time - 1,5 timer for å oppnå 1-[(2-bromfenyl)sulfonyl]-5-metoksy-3-[(4-metyl-1-piperaziny]metyl]-1H-indoldimesylatmonohydrat med formel (I).

2. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori temperaturen som anvendes i trinn (i) er 20 °C til 30 °C.

3. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori reaksjonsvarigheten i trinn (i) er 2 timer.

4. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori temperaturen som anvendes i trinn (ii) er 20 °C til 35 °C.

5. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori reaksjonsvarigheten i trinn (ii) er 3 timer.

6. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori temperaturen som anvendes i trinn (v) er 25 °C til 35 °C.

7. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori reaksjonsvarigheten i trinn (v) er 4 timer.

8. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori temperaturen som anvendes i trinn (vi) er 25 °C til 30 °C.

9. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori reaksjonsvarigheten i trinn (vi) er 24 timer.

10. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori temperaturen som anvendes i trinn (vii) er 75 °C til 80 °C.

11. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori reaksjonsvarigheten i trinn (vii) er 45 minutter.
12. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori renheten av 1-[(2-bromfenyl)sulfonyl]-5-
5 metoksy-3-[(4-metyl-1-piperaziny)metyl]-1H-indoldimesylatmonohydrat er større enn 99 %.