



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3180314 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C07D 215/42 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.11.14
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.06.22
(86)	European Application Nr.	15767345.0
(86)	European Filing Date	2015.07.29
(87)	The European Application's Publication Date	2017.06.21
(30)	Priority	2014.08.12, WO, PCT/NL14/050556
(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
	Designated Validation States:	MA
(73)	Proprietor	NewAmsterdam Pharma B.V., Gooimeer 2-35, 1411 DC Naarden, Nederland
(72)	Inventor	FORD, John, Minervum 7061, 4817 ZK Breda, Nederland SEERDEN, Johannes Paulus Gerardus, Minervum 7061, 4817 ZK Breda, Nederland LEDRU, Amandine, Minervum 7061, 4817 ZK Breda, Nederland
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54)	Title	PROCESS FOR PREPARING SYNTHETIC INTERMEDIATES FOR PREPARING TETRAHYDROQUINOLINE DERIVATIVES
------	-------	--

(56)	References Cited:	WO-A1-00/17164 WO-A1-2007/116922 KOUZNETSOV ET AL: "Recent synthetic developments in a powerful imino Diels-Alder reaction (Povarov reaction): application to the synthesis of N-polyheterocycles and related alkaloids", TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 65, no. 14, 4 April 2009 (2009-04-04) , pages 2721-2750, XP026001418, ISSN: 0040-4020, DOI: 10.1016/J.TET.2008.12.059 [retrieved on 2009-03-03] cited in the application ANA ESCRIBANO ET AL: "Design and synthesis of new tetrahydroquinolines derivatives as CETP inhibitors", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 22, no. 11, 7 April 2012 (2012-04-07) , pages 3671-3675, XP028423341, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2012.04.042 [retrieved on 2012-04-13] -& DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; ESCRIBANO, ANA ET AL: "Design and synthesis of new tetrahydroquinolines derivatives as CETP inhibitors", XP002730088, retrieved from STN Database accession no. 2012:630964
------	----------------------	--

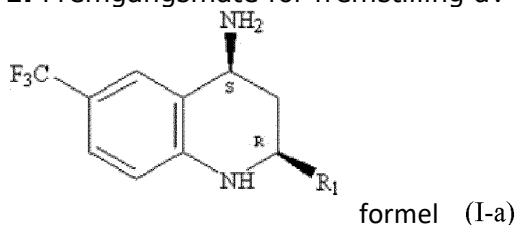
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters 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/>

EP3180314

1

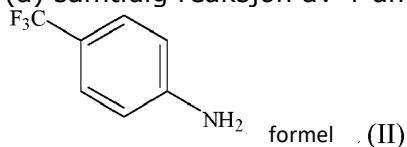
5 **Patentkrav**

1. Fremgangsmåte for fremstilling av et salt av forbindelsen med formel (I-a):

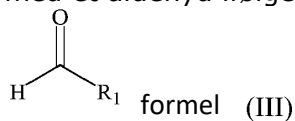


hvor saltet er et L-vinsyresalt eller et salt av et derivat av L-vinsyre, der fremgangsmåten omfatter trinnene:

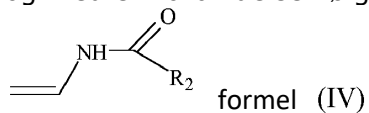
(a) samtidig reaksjon av 4-aminobenzotrifluorid ifølge formel (II):



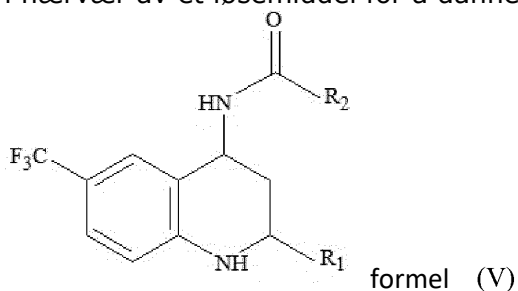
med et aldehyd ifølge formel (III):



og med en forbindelse ifølge formel (IV):



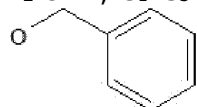
i nærvær av et løsemiddel for å danne en forbindelse med formel (V):



hvor

R₁ er H eller C₁-C₃-alkyl;

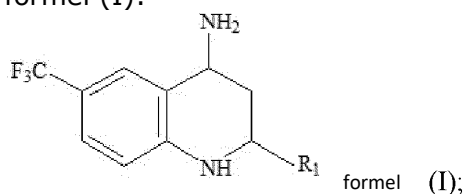
R₂ er H, C₁-C₃-alkyl eller



EP3180314

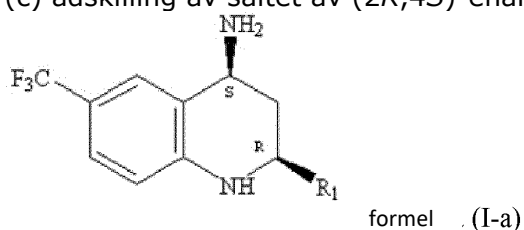
2

- 5 (b) hydrolisering av forbindelsen med formel (V) for å danne forbindelsen med formel (I):



og

- (c) adskilling av saltet av (2*R*,4*S*)-enantiomeren ifølge formel (I-a):



10

ved hjelp av oppløsning av forbindelsen med formel (I) med et kiralt oppløsningsmiddel, hvori det kirale oppløsningsmidlet er L-vinsyre eller et derivat derav.

15

2. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori det kirale oppløsningsmidlet er et derivat av L-vinsyre, og hvori derivatet er di-*p*-toluoyl-L-vinsyre.

3. Fremgangsmåten ifølge krav 1 eller 2, hvori R_1 er CH_2CH_3 eller hvori R_1 er CH_2CH_3 og R_2 er H.

20

4. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 - 3, hvori løsemidlet som anvendes er diklormetan, acetonitril, etylacetat, toluen eller en blanding derav.

25

5. Fremgangsmåten ifølge hvilke som helst av de foregående kravene, hvori en katalysator anvendes i trinn a) og katalysatoren er en syre.

6. Fremgangsmåten ifølge krav 5, hvori katalysatoren anvendt i trinn a) er en Brønsted-syre eller en Lewis-syre.

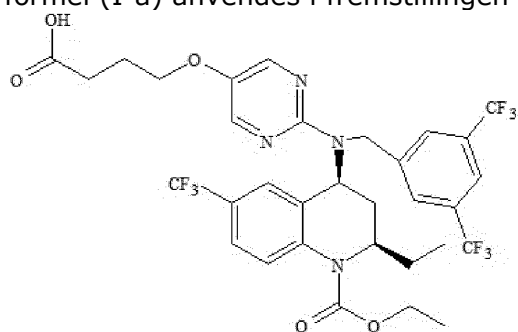
30

- 5 **7.** Fremgangsmåten ifølge krav 5, hvori katalysatoren anvendt i trinn a) er 4-toluensulfonsyre.
- 10 **8.** Fremgangsmåten ifølge hvilke som helst av de foregående kravene, hvori før trinn (b) forbindelsen med formel (V) adskilles fra reaksjonsblandingen i trinn (a).
- 15 **9.** Fremgangsmåten ifølge krav 8, hvori forbindelsen med formel (V) adskilles fra reaksjonsblandingen i trinn (a) ved hjelp av utfelling og/eller filtrering, og hvori utfellingen utføres ved hjelp av tilsetningen av et ikke-polart løsemiddel til reaksjonsblandingen.
- 20 **10.** Fremgangsmåten ifølge krav 9, hvori det ikke-polare løsemidlet er heptan, sykloheksan eller en blanding derav.
- 25 **11.** Fremgangsmåten ifølge hvilket som helst av de foregående kravene, hvori i trinn (b) forbindelsen med formel (V) hydrolyseres ved å varme opp en blanding omfattende forbindelsen i 1 til 3 timer ved en temperatur på 45 til 80 °C i nærvær av en vandig syre.
- 30 **12.** Fremgangsmåten ifølge krav 11, hvori forbindelsen med formel (V) hydrolyseres i nærvær av en vandig syre og alkohol.
- 13.** Fremgangsmåten ifølge krav 11 eller 12, hvori syren er hydrokloridsyre.
- 14.** Fremgangsmåten ifølge krav 12 eller 13, hvori alkoholen er etanol.

EP3180314

4

- 5 **15.** Fremgangsmåten ifølge krav 1 eller 2, hvori saltet av forbindelsen ifølge formel (I-a) anvendes i fremstillingen av forbindelsen A ifølge formel:



Forbindelse A