



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3524600 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C07D 403/12 (2006.01) C07D 405/12 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01) C07D 413/12 (2006.01)
A61K 31/4025 (2006.01) C07D 417/12 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) C07D 471/04 (2006.01)
C07D 207/12 (2006.01) C07F 5/02 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.02.07
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.11.17
(86)	European Application Nr.	19164243.8
(86)	European Filing Date	2017.02.14
(87)	The European Application's Publication Date	2019.08.14
(30)	Priority	2016.02.15, EP, 16305174
(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 MA
(62)	Divided application	EP3416962, 2017.02.14
(73)	Proprietor	Sanofi, 54, rue La Boétie, 75008 Paris, Frankrike
(72)	Inventor	BOUABOULA, Monsif, BRIDGEWATER, NJ 8807, USA BROLLO, Maurice, 75008 PARIS, Frankrike CERTAL, Victor, 75008 PARIS, Frankrike EL-AHMAD, Youssef, 75008 PARIS, Frankrike FILOCHE-ROMME, Bruno, 75008 PARIS, Frankrike HALLEY, Frank, 75008 PARIS, Frankrike MCCORT, Gary, 75008 PARIS, Frankrike SCHIO, Laurent, 75008 PARIS, Frankrike TABART, Michel, 75008 PARIS, Frankrike TERRIER, Corinne, 75008 PARIS, Frankrike THOMPSON, Fabienne, 75008 PARIS, Frankrike
(74)	Agent or Attorney	RWS, Europa House, Chiltern Park, Chiltern Hill, SL99FG CHALFONT ST PETER, Storbritannia

(54)	Title	PROCESSES AND INTERMEDIATES FOR THE PREPARATION OF NOVEL SUBSTITUTED 6,7-DIHYDRO-5H-BENZO[7]ANNULENE COMPOUNDS
------	-------	---

(56) References

Cited:

WO-A1-2013/097773

ANSTEAD G M ET AL: "2,3-Diarylindenones and 2,3-diarylindenones: synthesis, molecular structure, photochemistry, oestrogen receptor binding affinity, and comparisons with related triarylethylenes", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 31, no. 7, July 1988 (1988-07), pages 1316-1326, XP002121530, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM00402A011

MCCAGUE R ET AL: "Nonisomerisable analogues of (Z)- and (E)-4-hydroxytamoxifen. Synthesis and endocrinological properties of substituted diphenylbenzocycloheptenes", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 31, no. 7, July 1988 (1988-07), pages 1285-1290, XP002121529, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM00402A005

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/>

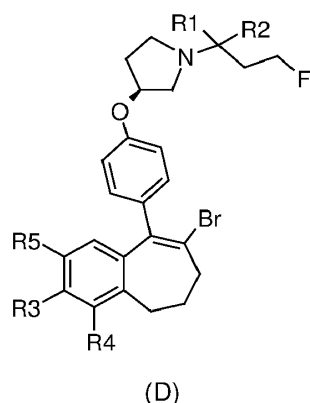
1. Framgangsmåte for å framstille en forbindelse på formelen (I) nedenfor:



- R1 og R2 uavhengig står for et hydrogenatom eller et deuteriumatom;
- R3 står for et hydrogenatom, en -COOH-gruppe, en -OH-gruppe eller en -OPO(OH)₂-gruppe;
- R4 står for et hydrogenatom eller et fluoratom;
- R5 står for et hydrogenatom eller en -OH-gruppe;
- der:
 - minst én av R3 og R5 er forskjellig fra et hydrogenatom;
 - når R3 står for en -COOH-gruppe, en -OH-gruppe eller en -OPO(OH)₂-gruppe, står R5 for et hydrogenatom;
 - når R5 står for en -OH-gruppe, står R3 og R4 for hydrogenatomer;
- R6 er valgt blant:
 - en fenylgruppe eller en heteroarylgruppe som omfatter 3 til 9 karbonatomer og omfatter fra 1 til 3 heteroatomer som er uavhengig valgt blant oksygen, nitrogen og svovel, der fenyl- og heteroarylgruppen er usubstituert eller substituert med 1 til 3 substituenten som er uavhengig valgt blant:
 - en (C₁-C₆)-alkylgruppe som er usubstituert eller substituert med ett eller flere fluoratomer; et halogenatom; en -OH-gruppe; en (C₁-C₆)-alkoksygruppe som er usubstituert eller substituert med ett eller flere fluoratomer; en cyangruppe; en svovelgruppe som er substituert med 5 fluoratomer eller (C₁-C₆)-alkylgrupper som er substituert med to eller flere fluoratomer; en sulfonyl-(C₁-C₆)-alkylgruppe der (C₁-C₆)-alkylgruppen er usubstituert eller substituert med to eller flere fluoratomer; en silangruppe som er substituert med 3 (C₁-C₆)-alkylgrupper; en amingruppe som er usubstituert eller substituert med én eller flere (C₁-C₆)-alkylgrupper; en amidgruppe som er usubstituert eller substituert med én eller flere (C₁-C₆)-alkylgrupper; en heterosykloalkylgruppe som er mettet eller delvis mettet, som omfatter 3 til 5 karbonatomer og omfatter 1 eller 2

heteroatomer som er uavhengig valgt blant oksygen, nitrogen eller svovel, eller en heteroarylgruppe som omfatter 2 til 4 karbonatomer og omfatter 1 til 3 heteroatomer valgt blant oksygen, nitrogen eller svovel og er usubstituert eller substituert med en oksogruppe;

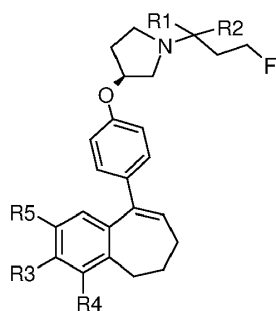
- 5 ▪ en sykloalkylgruppe eller en heterosykloalkylgruppe som omfatter 4 til 9 karbonatomer og omfatter 1 eller 2 heteroatomer som er uavhengig valgt blant oksygen, nitrogen eller svovel, der sykloalkyl- eller heterosykloalkylgruppen er mettet eller delvis mettet og er usubstituert eller substituert med 1 til 4 substituenten som er uavhengig valgt blant:
- 10 et fluoratom; en -OH-gruppe; en (C₁-C₆)-alkylgruppe; en -COOR₇-gruppe der R₇ er en (C₁-C₆)-alkylgruppe; eller en oksogruppe;
- eller et farmasøytisk akseptabelt salt av dette
- karakterisert ved at en forbindelse på formelen (D) nedenfor eller et salt av dette:



- 15 der R₁, R₂, R₃, R₄ og R₅ er som angitt ovenfor, og når R₃ står for en -COOH- eller en -OH-gruppe eller når R₅ står for en -OH-gruppe, er R₃- eller R₅-gruppen beskyttet, blir underkastet en suzukikopling med en borsyrereagens R₆B(OR')₂, der -B(OR')₂ er en borsyre eller en pinakolater, og der R₆ er som angitt ovenfor, etterfulgt, når R₃ eller R₅ står for en beskyttet gruppe, av et avbeskyttelsestrinn.

- 20 2. Framgangsmåte ifølge krav 1, der, når R₃ står for en beskyttet -COOH-gruppe, gruppen er beskyttet som en metylester, og når R₃ eller R₅ står for en beskyttet -OH-gruppe, er R₃- eller R₅-gruppen beskyttet som en pivaloylester.

- 25 3. Framgangsmåte for å framstille en forbindelse på formelen (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt av dette ifølge krav 1 eller 2, karakterisert ved at framgangsmåten omfatter et trinn med å bromere forbindelsen på formelen (C) nedenfor:



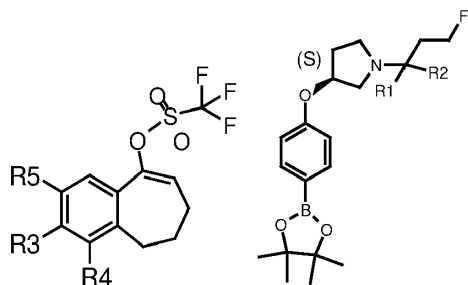
(C)

for å oppnå en forbindelse på formelen (D) ifølge krav 1, der R1, R2, R3, R4 og R5 er som angitt i krav 1, og når R3 står for en -COOH- eller en -OH-gruppe, eller når R5 står for en -OH-gruppe, er R3- eller R5-gruppen beskyttet.

5

4. Framgangsmåte ifølge krav 3, der, når R3 står for en beskyttet -COOH-gruppe, er gruppen beskyttet som en metylester, og når R3 eller R5 står for en beskyttet -OH-gruppe, er R3- eller R5-gruppen beskyttet som en pivaloylester.

10 5. Framgangsmåte for å framstille en forbindelse på formelen (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt av dette ifølge krav 3 eller 4, karakterisert ved at framgangsmåten omfatter et trinn med å suzukikople en forbindelse på formelen (B) nedenfor med en reagens på formelen (1) nedenfor:



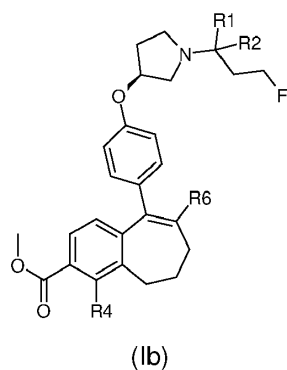
(B)

(1)

15 for å gi en forbindelse på formelen (C), der R1, R2, R3, R4 og R5 er som angitt i krav 1, og når R3 står for en -COOH- eller en -OH-gruppe, eller når R5 står for en -OH-gruppe, er R3- eller R5-gruppen beskyttet.

6. Framgangsmåte ifølge krav 5, der, når R3 står for en beskyttet -COOH-gruppe, er gruppen beskyttet som en metylester, og når R3 eller R5 står for en beskyttet -OH-gruppe, der R3- eller R5-gruppen er beskyttet som en pivaloylester.

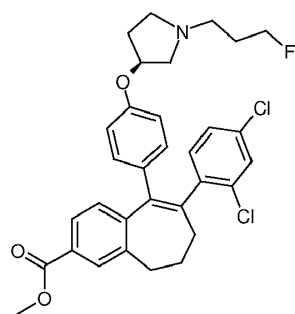
20 7. Forbindelse på formelen (Ib) nedenfor:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt av dette, der R1, R2, R4 og R6 er som angitt i krav 1.

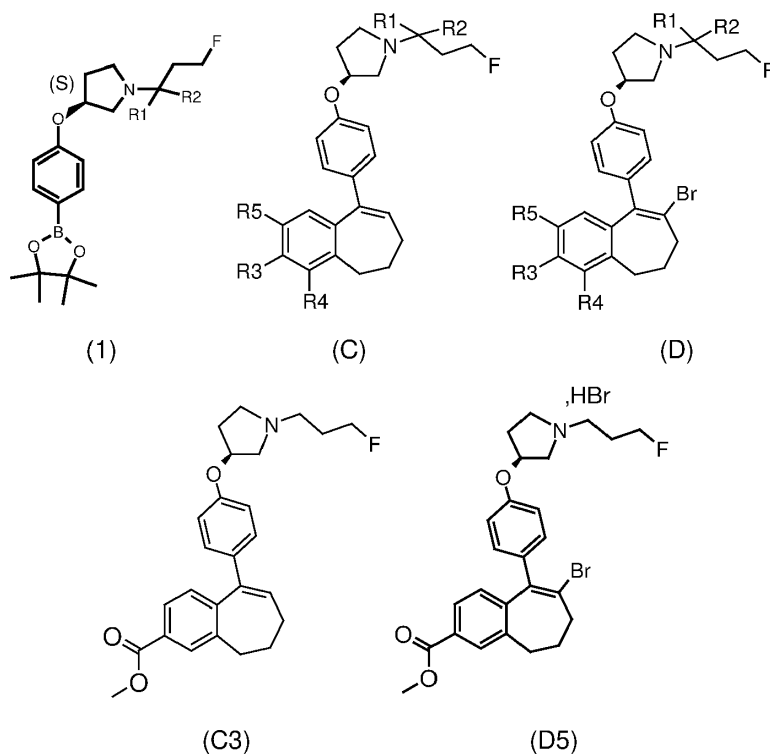
- 5 8. Framgangsmåte for å framstille en forbindelse på formelen (I) ifølge krav 1, der R3 står for en -COOH-gruppe, R5 står for et hydrogenatom, og R1, R2, R4 og R6 er som angitt i krav 1, som omfatter et avbeskyttelsestrinn av en forbindelse på formelen (Ib) ifølge krav 7 som blir utført ved å behandle den med en vandig løsning av natriumhydroksid 2N, en løsning av forbindelsen på formelen (Ib) i metanol ved romtemperatur, etterfulgt av
- 10 forsuring med en vandig løsning av saltsyre 2N.

9. Forbindelse på formelen (Ib) ifølge krav 7, der forbindelsen er 6-(2,4-diklorfenyl)-5-[4-[(3S)-1-(3-fluorpropyl)pyrrolidin-3-yl]oksyfenyl]-8,9-dihydro-7H-benzo[7]annulen-2-karboksylsyre-metylester på formelen



15

10. Forbindelser valgt blant følgende formler:



der R1, R2, R3, R4 og R5 er som angitt i krav 1, og når R3 står for en -COOH- eller en -OH-gruppe, eller når R5 står for en -OH-gruppe, er R3- eller R5-gruppen beskyttet.

- 5 11. Forbindelser ifølge krav 10, der, når R3 står for en beskyttet -COOH-gruppe, er gruppen beskyttet som en metylester, og når R3 eller R5 står for en beskyttet -OH-gruppe, er R3- eller R5-gruppen beskyttet som en pivaloylester.

12. Forbindelse på formelen (1) ifølge krav 10, som er:

