



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3619199 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 249/06 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

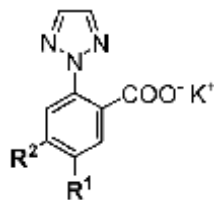
(45)	Translation Published	2021.09.27
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.07.07
(86)	European Application Nr.	18722948.9
(86)	European Filing Date	2018.05.02
(87)	The European Application's Publication Date	2020.03.11
(30)	Priority	2017.05.03, WO, PCT/EP17/060451
(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	Idorsia Pharmaceuticals Ltd, Hegenheimermattweg 91, 4123 Allschwil, Sveits
(72)	Inventor	DÖRRWÄCHTER, Patric, c/o Idorsia Pharmaceuticals LtdHegenheimermattweg 91, 4123 Allschwil, Sveits SCHMIDT, Gunther, c/o Idorsia Pharmaceuticals LtdHegenheimermattweg 91, 4123 Allschwil, Sveits
(74)	Agent or Attorney	PLOUGMANN VINGTOFT, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Title	PREPARATION OF 2-([1,2,3]TRIAZOL-2-YL)-BENZOIC ACID DERIVATIVES
(56)	References Cited:	WO-A1-2015/083070 CN-A- 104 649 983 WO-A1-2014/057435 US-A1- 2016 046 640

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

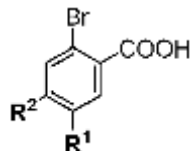
1. Prosess for syntese av et krystallinsk kaliumsalt av et 2-(2*H*-[1,2,3]triazol-2-yl)-benzoesyrederivat av formel (Ik):



formel (Ik)

hvor

- **R¹** representerer metoksy og **R²** representerer hydrogen; eller
 - **R¹** representerer hydrogen og **R²** representerer metyl;
- prosessen omfattende koblingen av
- en forbindelse av formel (II):



formel (II)

- og [1,2,3]triazol:



hvor prosessen utføres i nærværet av:

- kobber-(I)-jodid (CuI);
- en uorganisk kaliumbase; og
- et løsningsmiddel eller løsningsmiddelblanding som er

➤ et vannblandbart eterløsningsmiddel; eller

➤ et polart aprotisk løsningsmiddel;

eller en hvilken som helst blanding derav;

hvor i løsningsmidlet eller løsningsmiddelblandingen er til stede i en mengde på ca. 5 til 100 volum i forhold til forbindelsen av formel (II);

hvor i koblingen av forbindelsen av formel (II) og [1,2,3]triazol utføres ved en temperatur større enn ca. 60 °C;

hvor i den krystallinske forbindelsen av formel (I_K) isoleres fra reaksjonsblandingen ved faststoff-væske-separasjon.

2. Prosessen ifølge krav 1, hvor i prosessen utføres i nærværet av Cu-(I)-jodid; hvor i Cu-(I)-jodid er til stede i en mengde på ca. 0,01 ekv. til 0,5 ekv. i forhold til forbindelsen av formel (II).

3. Prosessen ifølge krav 1 eller 2, hvor i den uorganiske kaliumbasen er K₂CO₃; hvor i K₂CO₃ er til stede i en mengde på ca. 1 ekv. til 10 ekv. i forhold til forbindelsen av formel (II).

4. Prosessen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor i 1*H*-1,2,3-triazol er til stede i en mengde på ca. 1 ekv. til 10 ekv. i forhold til forbindelsen av formel (II).

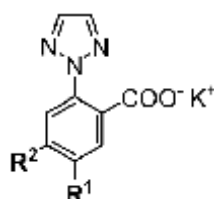
5. Prosessen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvor i prosessen utføres i nærvær av

- et løsningsmiddel som er et vannblandbart eterløsningsmiddel; hvor i det vannblandbare eterløsningsmidlet er til stede i en mengde på ca. 5 til 100 volum i forhold til forbindelsen av formel (II); og
- vann i en mengde på ca. 0,05 til 2 volum i forhold til forbindelsen av formel (II);

hvorfor forholdet mellom vannblandbart eterløsningsmiddel og vann er større enn ca. 10:1 (volum/volum).

6. Prosessen ifølge krav 5, hvorfor mengden av vann i reaksjonsblandingen reduseres før isolasjonen av den krystallinske forbindelsen av formel (I_K) fra reaksjonsblandingen ved faststoff-væske-separasjon; og hvorfor ytterligere vannblandbart eterløsningsmiddel deretter tilsettes til reaksjonsblandingen.

7. Prosessen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvorfor den isolerte krystallinske forbindelsen av formel (I_K):

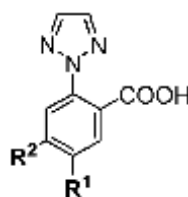


formel (I_K);

hvorfor

- **R¹** representerer metoksy og **R²** representerer hydrogen; eller
- **R¹** representerer hydrogen og **R²** representerer metyl;

transformeres ytterligere til det respektive krystallinske 2-(2H-[1,2,3]triazol-2-yl)-benzoesyrederivatet av formel (I):



formel (I);

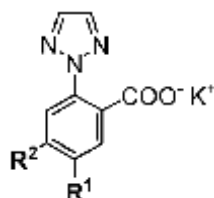
prosessen omfattende et krystalliseringstrinn fra surt vandig medium.

8. Prosessen ifølge krav 7, hvorfor krystalliseringstrinnet fra surt vandig medium utføres ved en temperatur på ca. 30 °C til 60 °C; og hvorfor den krystallinske forbindelsen av formel (I) isoleres ved faststoff-væske-separasjon; hvorfor faststoff-

væske-separasjonen utføres ved en temperatur på ca. 10 °C til 50 °C.

9. Prosessen ifølge krav 8, hvori, den sure vandige løsningen i krystalliseringsstrinnet fra surt vandig medium har en pH på under ca. 4.

10. Den krystallinske formen av forbindelsen av formel (I_k):



formel (I_k)

- hvori **R¹** representerer metoksy og **R²** representerer hydrogen; **karakterisert av:**

a) nærværet av topper i røntgenpulverdiffraksjonsdiagrammet på de følgende brytningsvinklene 2θ: 6,7°, 7,4°, 15,4°, 23,3°, 27,0°; eller

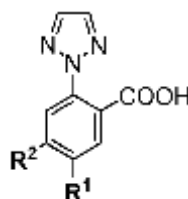
b) nærværet av topper i røntgenpulverdiffraksjonsdiagrammet på de følgende brytningsvinklene 2θ: 10,8°, 15,1°, 25,0°, 25,9°, 27,1°

- eller hvori **R¹** representerer hydrogen og **R²** representerer metyl;

karakterisert av nærværet av topper i røntgenpulverdiffraksjonsdiagrammet på de følgende brytningsvinklene 2θ: 5,4°, 10,7°, 16,1°, 21,6°, 27,0°;

hvor i røntgenpulverdiffraksjonsdiagrammet oppnås ved å anvende kombinert Cu Kα1- og Kα2-stråling, uten Kα2-stripping; og nøyaktigheten av 2θ-verdiene er i området 2θ +/- 0,2°.

11. Den krystallinske formen av forbindelsen av formel (I):



formel (I)

- hvori **R¹** representerer metoksy og **R²** representerer hydrogen;

a) **karakterisert av** nærværet av topper i røntgenpulverdiffraksjonsdiagrammet på de følgende brytningsvinklene 2θ : $5,7^\circ$, $11,5^\circ$, $17,2^\circ$, $21,3^\circ$, $25,0^\circ$; eller

b) **karakterisert av** nærværet av topper i røntgenpulverdiffraksjonsdiagrammet på de følgende brytningsvinklene 2θ : $11,4^\circ$, $12,3^\circ$, $15,5^\circ$, $21,3^\circ$, $23,6^\circ$;

- eller hvori **R¹** representerer hydrogen og **R²** representerer metyl;
karakterisert av nærværet av topper i røntgenpulverdiffraksjonsdiagrammet på de følgende brytningsvinklene 2θ : $6,2^\circ$, $12,5^\circ$, $15,1^\circ$, $18,8^\circ$, $25,2^\circ$;

hvor i røntgenpulverdiffraksjonsdiagrammet oppnås ved å anvende kombinert Cu K α 1- og K α 2-stråling, uten K α 2-stripping; og nøyaktigheten av 2θ -verdiene er i området $2\theta \pm 0,2^\circ$.

12. Den krystallinske formen av forbindelsen av formel (I) ifølge krav 11; hvori **R¹** representerer metoksy og **R²** representerer hydrogen; **karakterisert av** nærværet av topper i røntgenpulverdiffraksjonsdiagrammet på de følgende brytningsvinklene 2θ : $5,7^\circ$, $11,5^\circ$, $16,0^\circ$, $17,2^\circ$, $18,9^\circ$, $19,7^\circ$, $21,3^\circ$, $23,7^\circ$, $25,0^\circ$, $27,9^\circ$; hvori røntgenpulverdiffraksjonsdiagrammet oppnås ved å anvende kombinert Cu K α 1- og K α 2-stråling, uten K α 2-stripping; og nøyaktigheten av 2θ -verdiene er i området $2\theta \pm 0,2^\circ$.

13. Den krystallinske formen av forbindelsen av formel (I) ifølge krav 12; som har et smeltepunkt på ca. 80°C som bestemt ved differensiell skanningskalorimetri.

14. Den krystallinske formen av forbindelsen av formel (I) ifølge krav 11; hvori **R¹** representerer hydrogen og **R²** representerer metyl; **karakterisert av** nærværet av topper i røntgenpulverdiffraksjonsdiagrammet på de følgende brytningsvinklene 2θ : $6,2^\circ$, $11,3^\circ$, $12,5^\circ$, $13,3^\circ$, $15,1^\circ$, $17,0^\circ$, $17,8^\circ$, $18,8^\circ$, $22,6^\circ$, $25,2^\circ$; hvori røntgenpulverdiffraksjonsdiagrammet oppnås ved å anvende kombinert Cu K α 1- og K α 2-stråling, uten K α 2-stripping; og nøyaktigheten av 2θ -verdiene er i området 2θ

+/- 0,2°.

15. Den krystallinske formen av forbindelsen av formel (I) ifølge krav 14; som har et smeltepunkt på ca. 125 °C som bestemt ved differensiell skanningskalorimetri.