



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3620452 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 215/233 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

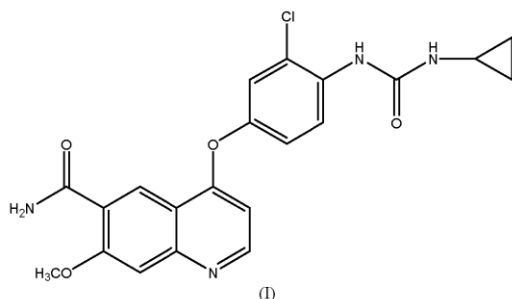
(45)	Translation Published	2021.10.04
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.05.19
(86)	European Application Nr.	18193196.5
(86)	European Filing Date	2018.09.07
(87)	The European Application's Publication Date	2020.03.11
(84)	Designated Contracting States:	AL ; 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	Indena S.p.A., Viale Ortles, 12, 20139 Milano, Italia
(72)	Inventor	SENALDI, Luca, c/o INDENA S.p.A. Viale Ortles, 12, 20139 Milano, Italia ALLEGRI, Pietro, c/o INDENA S.p.A. Viale Ortles, 12, 20139 Milano, Italia CICERI, Daniele, c/o INDENA S.p.A. Viale Ortles, 12, 20139 Milano, Italia BERNARDI, Anna, c/o UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI MILANO, Dipartimento di Chimica Via Golgi, 19, 20139 Milano, Italia
(74)	Agent or Attorney	OSLO PATENTKONTOR AS, Hoffsvæien 1A, 0275 OSLO, Norge

(54)	Title	PROCESS FOR THE PREPARATION OF LENVATINIB
(56)	References Cited:	EP-A1- 1 683 785 CN-A- 106 632 033 CN-B- 104 876 864

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/>

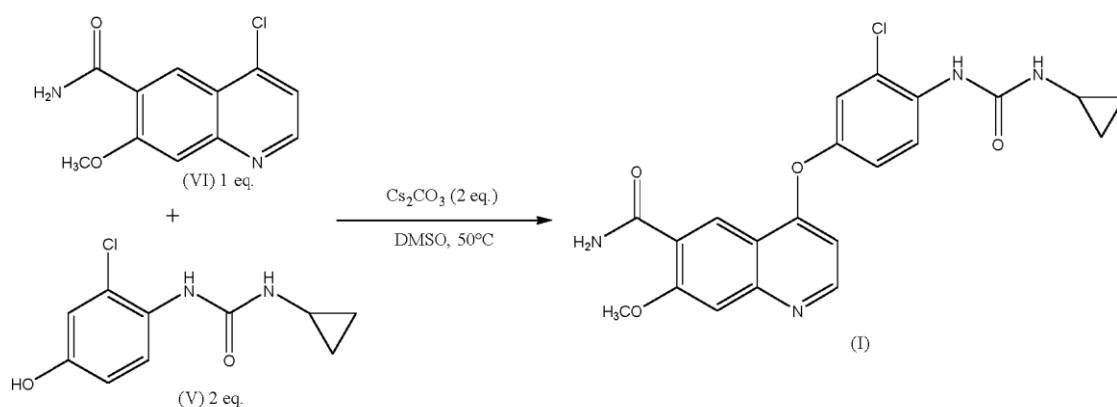
Patentkrav

1. Fremgangsmåte for fremstilling av Lenvatinib av formel (I)



som omfatter:

- 5 a) å omsette 1 ekvivalent av 4-klor-7-metoksyquinolin-6-karboksamid (VI) med to ekvivalenter av forbindelsen av formel (V) ved en temperatur i området fra 45°C til 55°C i dimetylsulfoksid og ved nærvær av cesiumkarbonat for å danne Lenvatinib (I);



- 10 b) å krystallisere Lenvatinib (I) i 1:3 dimetylsulfoksid:diklormetan.

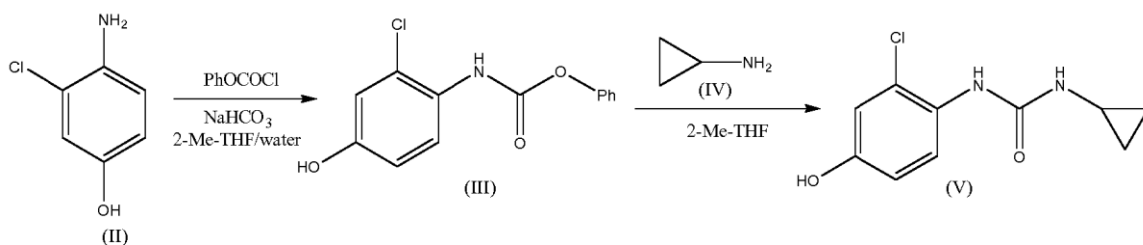
2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor trinn a) utføres ved 50°C.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2, hvor trinn a) utføres ved nærvær av 2 ekvivalenter av cesiumkarbonat.

15

4. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor forbindelse (V) blir oppnådd ved:

- å omsette 4-amino-3-klorfenol (II) med fenylklorformat i 2-metyltetrahydrofuran ved nærvær av en mettet natriumbikarbonat-oppløsning for å gi en vandig fase og en organisk fase som inneholder forbindelsen av formel (III),
 - å separere den vandige fasen og tilsette cyklopropylamin (IV) til den
- 5 organiske fasen



- sur vask og rekrystallisering i 4:1 etylacetat:heptan.