



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3642181 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 207/36 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/4015 (2006.01)
C07D 207/416 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.01.31
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.11.03
(86)	European Application Nr.	18821303.7
(86)	European Filing Date	2018.06.21
(87)	The European Application's Publication Date	2020.04.29
(30)	Priority	2017.06.21, KR, 20170078745
(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 Validation States:	MA
(73)	Proprietor	Daewoong Pharmaceutical Co., Ltd., 35-14, Jeyakongdan 4-gil Hyangnam-eup, Hwaseong-si, Gyeonggi-do 18623, Sør-Korea
(72)	Inventor	SHIN, Jeong-Taek, Yongin-si Gyeonggi-do 16973, Sør-Korea SON, Jeong Hyun, Yongin-si Gyeonggi-do 17149, Sør-Korea LEE, Seung Chul, Suwon-si Gyeonggi-do 16224, Sør-Korea
(74)	Agent or Attorney	RWS, Europa House, Chiltern Park, Chiltern Hill, SL99FG CHALFONT ST PETER, Storbritannia

(54)	Title	METHOD FOR PREPARING INTERMEDIATE OF 4-METHOXPYRROLE DERIVATIVE
(56)	References Cited:	WO-A1-2006/036024 WO-A2-2016/175555 Gro elj, U. et al.: "alfa-Amino acid derived enamionones and their application in the synthesis of N-protected methyl 5-substituted-4- hydroxypyrrole-3-carboxylates and other heterocycles", Tetrahedron, vol. 69, no. 52, 30 December 2013 (2013-12-30), pages 11092-11108, XP028793516, CAMPAIGNE, E. et al.: "Synthesis of some 5-aryl-2,2' -dipyrromethenes as an alogs of prodigiosin (1)", Journal of Heterocyclic Chemistry, vol. 13, no. 3, June 1976 (1976-06), pages 497-501, XP055565835, RICKO, S. et al.: "Organocatalyzed deracemization of A2-pyrrol in-4-ones", Advanced Synthesis & Catalysis, vol. 359, 3 July 2017 (2017-07-03), pages 2288-2296, XP055565827,

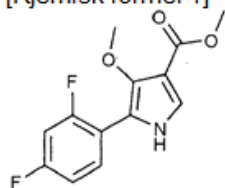
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters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

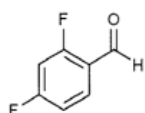
1. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse som betegnes av den følgende kjemiske formel 1, omfattende trinnene av:

- 5 1) å bringe en forbindelse som betegnes av den følgende kjemiske formel 1-1, til å reagere med ammoniumklorid og natriumcyanid eller kaliumcyanid, etterfulgt av reaksjon med en syre for å fremstille en forbindelse som betegnes av den følgende kjemiske formel 1-2;
- 2) å beskytte en forbindelse som betegnes av den følgende kjemiske formel 1-2, med en aminbeskyttelsesgruppe (P) for å fremstille en forbindelse som betegnes av den følgende
- 10 kjemiske formel 1-3;
- 3) å bringe en forbindelse som betegnes av den følgende kjemiske formel 1-3, til å reagere med (i) metylkaliummalonat eller metylnatriummalonat, (ii) karbonyldiimidazol, og (iii) magnesiumhalogenid, etterfulgt av en reaksjon med en syre for å fremstille en forbindelse som betegnes av den følgende kjemiske formel 1-4;
- 15 4) å bringe en forbindelse som betegnes av den følgende kjemiske formel 1-4, til å reagere med N,N-dimetylformamiddimetylacetal for å fremstille en forbindelse som betegnes av den følgende kjemiske formel 1-5;
- 5) å bringe en forbindelse som betegnes av den følgende kjemiske formel 1-5, til å reagere med dimetylsulfat for å fremstille en forbindelse som betegnes av den følgende kjemiske
- 20 formel 1-6; og
- 6) å bringe en forbindelse som betegnes av den følgende kjemiske formel 1-6, til å reagere med en syre for å fremstille en forbindelse som betegnes av den følgende kjemiske formel 1:

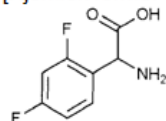
[Kjemisk formel 1]



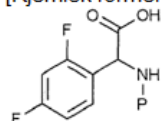
[Kjemisk formel 1-1]



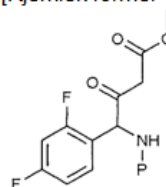
[Kjemisk formel 1-2]



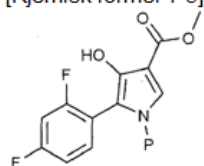
[Kjemisk formel 1-3]



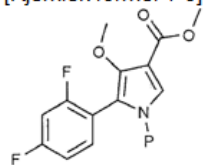
[Kjemisk formel 1-4]



[Kjemisk formel 1-5]



[Kjemisk formel 1-6]



2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor
i trinn 1 er molforholdet av forbindelsen som betegnes av den kjemiske formel 1-1 til ammoniumklorid, 10:1 til 1:10, og
5 molforholdet av forbindelsen som betegnes av den kjemiske formel 1-1 til natriumcyanid eller kaliumcyanid, er 10:1 til 1:10.
3. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor
10 i trinn 1 gjennomføres reaksjonen med forbindelsen som betegnes av den kjemiske formel 1-1, ammoniumklorid og natriumcyanid eller kaliumcyanid, ved 0 til 40°C, og reaksjonen med en syre gjennomføres ved 80 til 120°C.
4. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor
15 syren i trinn 1 er eddiksyre eller saltsyre.

5. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor, aminbeskyttelsesgruppen (P) i trinn 2 er tert-butoksykarbonyl (Boc), fluorenylmetyloksykarbonyl (Fmoc), Tosyl eller Acyl.
- 5
6. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor reaksjonen av trinn 2 gjennomføres ved 10 til 40°C.
7. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor
- 10 magnesiumhalogenidet i trinn 3 er magnesiumklorid eller magnesiumbromid.
8. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor i trinn 3 er molforholdet av forbindelsen som betegnes av den kjemiske formel 1-3 til metylkaliummalonat eller metylnatriummalonat, 10:1 til 1:10,
- 15 molforholdet av forbindelsen som betegnes av den kjemiske formel 1-3 til karbonyldiimidazol, er 10:1 til 1:10, og molforholdet av forbindelsen som betegnes av den kjemiske formel 1-3 til magnesiumhalogenid, er 10:1 til 1:10.
- 20 9. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor syren i trinn 3 er saltsyre, salpetersyre, svovelsyre eller fosforsyre.
10. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor reaksjonen mellom forbindelsen som betegnes av den kjemiske formel 1-3 og (i)
- 25 metylkaliummalonat eller metylnatriummalonat, (ii) karbonyldiimidazol og (iii) magnesiumhalogenid i trinn 3, gjennomføres ved 50 til 100°C, og reaksjonen med syren gjennomføres ved 0 til 40°C.
11. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor
- 30 molforholdet av forbindelsen som betegnes av den kjemiske formel 1-4 til N,N-dimetylformamiddimetylacetal i trinn 4, er 1:1 til 1:10.
12. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor reaksjonen av trinn 4 gjennomføres ved 20 til 70°C.
- 35
13. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor molforholdet av forbindelsen som betegnes av den kjemiske formel 1-5 til dimetylsulfat i trinn 5, er 10:1 til 1:10.

14. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor reaksjonen av trinn 5 gjennomføres ved 20 til 60°C.
- 5 15. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor molforholdet av forbindelsen som betegnes av den kjemiske formel 1-6 til trifluoreddiksyre i trinn 6, er 1:1 til 1:30.
- 10 16. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor reaksjonen av trinn 6 gjennomføres ved 10 til 40°C.
17. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor syren i trinn 6 er trifluoreddiksyre, saltsyre, salpetersyre, svovelsyre eller fosforsyre.