



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 3847157 B1

NORWAY

(19) NO  
(51) Int Cl.  
**C07D 207/12 (2006.01)**

**Norwegian Industrial Property Office**

---

|      |                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (45) | Translation Published                                                      | 2022.08.15                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| (80) | Date of The European<br>Patent Office Publication of<br>the Granted Patent | 2022.05.18                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| (86) | European Application Nr.                                                   | 19765711.7                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| (86) | European Filing Date                                                       | 2019.09.06                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| (87) | The European Application's<br>Publication Date                             | 2021.07.14                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| (30) | Priority                                                                   | 2018.09.07, EP, 18306177                                                                                                                                                                                                                                                     |
| (84) | Designated Contracting<br>States:                                          | AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ;<br>IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ;<br>SK ; SM ; TR                                                                            |
| (73) | Proprietor                                                                 | SANOFI, 54 rue La Boétie, 75008 Paris, Frankrike                                                                                                                                                                                                                             |
| (72) | Inventor                                                                   | RABION, Alain, Sanofi - Patent Department 54 rue La Boétie, 75008 Paris,<br>Frankrike<br>TABART, Michel, Sanofi - Patent Department 54 rue La Boétie, 75008 Paris,<br>Frankrike<br>WEHREY, Christian, Sanofi - Patent Department 54 rue La Boétie, 75008 Paris,<br>Frankrike |
| (74) | Agent or Attorney                                                          | RWS, Europa House, Chiltern Park, Chiltern Hill, SL99FG CHALFONT ST PETER,<br>Storbritannia                                                                                                                                                                                  |

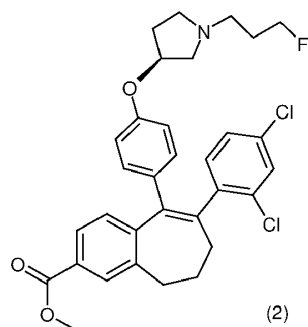
---

|      |                      |                                                                                                                                                                                              |
|------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (54) | Title                | <b>PROCESS FOR THE PREPARATION OF METHYL 6-(2,4-DICHLOROPHENYL)-5-[4-[(3S)-1-(3-FLUOROPROPYL)PYRROLIDIN-3-YL]OXYPHENYL]-8,9-DIHYDRO-7H-BENZO[7]ANNULENE-2-CARBOXYLATE AND A SALT THEREOF</b> |
| (56) | References<br>Cited: | WO-A1-2018/091153<br>WO-A1-2017/140669                                                                                                                                                       |

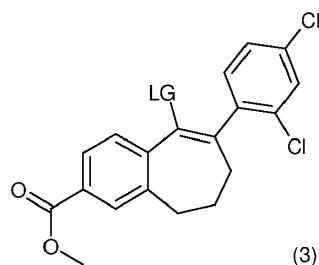
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters 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. Framgangsmåte for å framstille forbindelse (2):

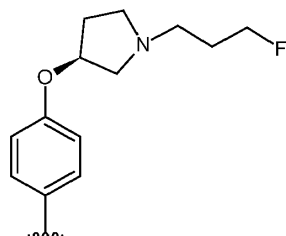


- 5 i baseformen eller i en saltform, karakterisert ved at forbindelse (2) blir oppnådd ved en suzukikopling av forbindelse (3),



der LG står for en avgangsgruppe valgt fra gruppen som består av en triflatgruppe og en nonaflatgruppe,

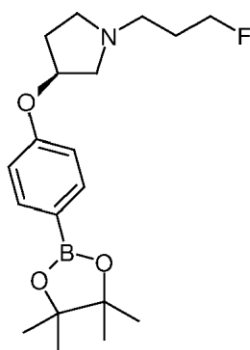
- 10 med en organoborreagens OrganoB-X, der OrganoB er et borderivat og X er en (3S)-1-(3-fluorpropyl)-3-fenoksy-pyrrolidin-gruppering på den følgende formelen:



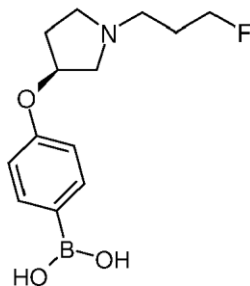
eventuelt etterfulgt av en forsaltingsreaksjon.

- 15 2. Framgangsmåte ifølge krav 1, der organoborreagensen er (3S)-1-(3-fluorpropyl)-3-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)fenoksy]pyrrolidin, den korresponderende syren eller et salt av dette.

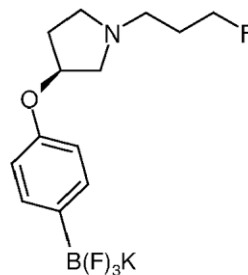
- 20 3. Framgangsmåte ifølge krav 2, der organoborreagensen er valgt blant reagensene (1), (2) og (3):



reagens (1)



reagens (2)



reagens (3)

4. Framgangsmåte ifølge et av kravene 1 til 3, der suzukikoplingen blir utført i nærvær av et palladiumkompleks.

5

5. Framgangsmåte ifølge krav 4, der palladiumkomplekset er bis(trifenylfosfin)palladium(II)diklorid.

10

6. Framgangsmåte ifølge et av kravene 1 til 5, der suzukikoplingen blir utført i nærvær av bis(trifenylfosfin)palladium(II)diklorid og cesiumkarbonat i et organisk løsemiddel.

7. Framgangsmåte ifølge et av kravene 1 til 6, der avgangsgruppen LG i forbindelse (3) står for en triflatgruppe.

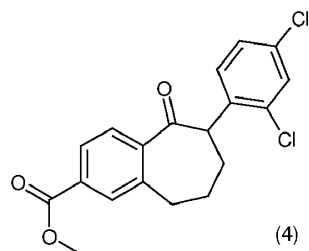
15

8. Framgangsmåte ifølge et av kravene 1 til 7, der forbindelse (2) blir framstilt i form av et oksalatsalt, ved en forsaltingsreaksjon som blir utført etter suzukikoplingen.

9. Framgangsmåte ifølge krav 8, der oksalatsaltet av forbindelse (2) blir oppnådd ved hjelp av oksalsyre i isopropylacetat.

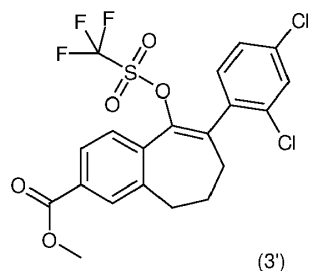
20

10. Framgangsmåte ifølge et av kravene 1 til 9, der forbindelse (3) blir oppnådd ved å aktivere forbindelse (4) med en avgangsgruppe LG:



25

11. Framgangsmåte ifølge krav 10, der forbindelse (4) blir aktivert til forbindelse (3') med en trifleringsreagens:



12. Framgangsmåte ifølge krav 11, der natriumhydrid blir brukt som sterk base og DBU som katalysator.

5

13. Framgangsmåte ifølge krav 11 eller 12, der N-fenylbistriflimid blir brukt som trifleringsreagens i Me-THF som organisk løsemiddel.

10 14. Framgangsmåte ifølge et av kravene 10 til 13, der forbindelse (4) blir oppnådd ved alfa-arylering av metyl-(5-okso-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-2)-karboksylat med 1-LG'-2,4-diklorbenzen, der LG' står for en avgangsgruppe.

15. Framgangsmåte ifølge krav 14, der avgangsgruppen LG' er et halogenatom valgt blant brom og jod.

15

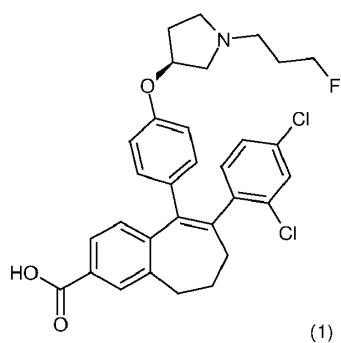
16. Framgangsmåte ifølge krav 14 eller 15, der alfa-aryleringen blir utført i et organisk løsemiddel, i nærvær av et palladiumderivat som katalysator, av en ligand, og av en mineralbase.

20 17. Framgangsmåte ifølge krav 16, der palladiumderivatet er Pd(OAc)<sub>2</sub> eller Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>.

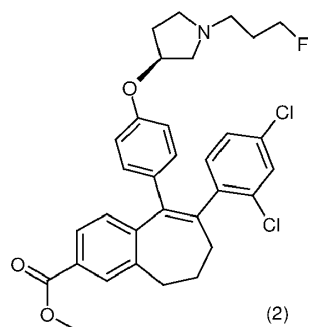
18. Framgangsmåte ifølge krav 16 eller 17, der mineralbasen er K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> eller tBuONa.

25 19. Framgangsmåte ifølge et av kravene 16 til 18, der alfa-aryleringen blir utført i toluen, i nærvær av Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> som katalysator og av 4,5-bis(difenylfosfino)-9,9-dimetylanten som ligand.

30 20. Framgangsmåte for å framstille forbindelse (1) eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne:



ved forsåping av forbindelse (2):



5 karakterisert ved at forbindelse (2) blir oppnådd ved framgangsmåte ifølge et av kravene 1 til 19.

21. Forbindelser (4) og (3), der LG står for en avgangsgruppe valgt fra gruppen som består av en triflatgruppe og en nonaflatgruppe:

