



(12) **Translation of
european patent specification**

(11) **NO/EP 2477964 B1**

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 207/16 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

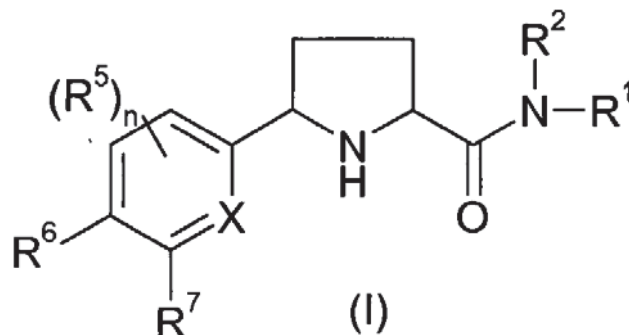
(21)	Translation Published	2015.07.13
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2015.02.11
(86)	European Application Nr.	10749642.4
(86)	European Filing Date	2010.09.01
(87)	The European Application's Publication Date	2012.07.25
(30)	Priority	2009.09.14, US, 242003 P
(84)	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 SE SI SK SM TR
(73)	Proprietor	Convergence Pharmaceuticals Limited, 90 High Holborn, London WC1V 6XX, GB- Storbritannia
(72)	Inventor	ZAJAC, Matthew, Allen, GlaxoSmithKline 709 Swedeland Road, King of Prussia, Pennsylvania 19406, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Orsnes Patent ApS, Forskerparken 10, DK-5230 ODENSE, Danmark

(54)	Title	Process for preparing alpha-carboxamide derivatives
(56)	References Cited:	WO-A1-2007/042239 WO-A1-2007/042240 WO-A1-2007/042250 WO-A1-2008/090116 WO-A1-2008/122546 WO-A2-2005/110982 LYGO B ET AL: "Co-catalyst enhancement of enantioselective PTC Michael additions involving glycine imines" TETRAHEDRON LETTERS, vol. 50, no. 26, 1 July 2009 (2009-07-01), pages 3363-3365, XP026120504 ELSEVIER, AMSTERDAM, NL ISSN: 0040-4039 DOI: 10.1016/J.TETLET.2009.02.123 [retrieved on 2009-02-21] S. KANEMASA ET AL.: "Stereoselective Michael Addition of the Imines of alpha-Amino Esters in the Presence of Lithium Bromide/1,8-Diazabicyclo- [5.4.0]undec-7-ene" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 55, no. 14, 1990, pages 4411-4417, XP002607994

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 framstilling av α -karboksamid pyrrolidin-derivater av formel (1),



5 hvori

R^1 and R^2 er uavhengig hydrogen, C_{1-6} alkyl eller C_{3-6} sykloalkyl/ C_{1-6} alkyl; eller slike R^1 og R^2 , sammen med nitrogenet som de er festet til, kan danne en usubstituert 3-, 4-, 5- eller 6-leddet mettet ring;

X er karbon eller nitrogen;

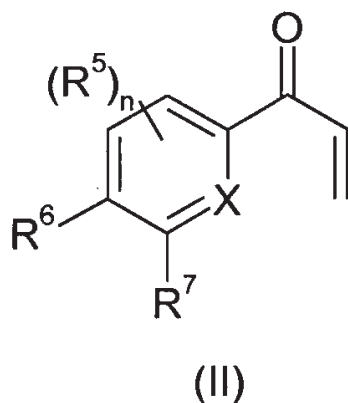
10 n er 0, 1 eller 2, hvori når de er til stede, hver R^5 er uavhengig valgt fra listen som består av C_{1-3} alkyl, halogen, cyano, halo C_{1-3} alkyl, hydroksy, C_{1-3} alkoksy og C_{1-3} haloalkoksy;

enten R^6 eller R^7 er $-O-R^8$, $-OCHR^9R^8$, NCH_2R^8 or $-(CH_2)_2R^8$ hvori den andre R^6 eller R^7 er hydrogen eller R^5 , og hvori R^8 er en fenyling eller hvori fenylingen etter valg er substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra listen som består av C_{1-3} alkyl,

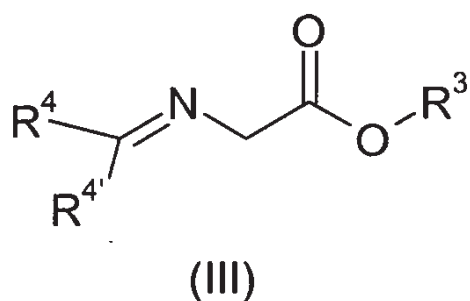
15 halogen, cyano, halo C_{1-3} alkyl, hydroksy, C_{1-3} alkoksy og C_{1-3} haloalkoksy; og R^9 er hydrogen eller C_{1-3} alkyl;

som omfatter:

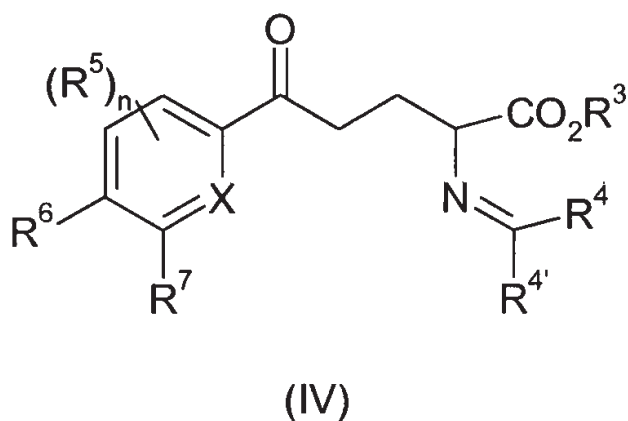
(a) å reagere en forbindelse av formel (II)



hvor X , R^5 , R^6 , R^7 og n er som definert ovenfor,
med en forbindelse av formel (III)



- 5 hvor R^3 er C_{1-4} alkyl og R^4 og $R^{4'}$ hver kan etter valg være en substituert fenyling i nærvær av et organisk, protonfritt løsemiddel, en aminbase, en kiral ligand og et egnet Cu(I)-salt, for å produsere den korresponderende forbindelsen av formel (IV)



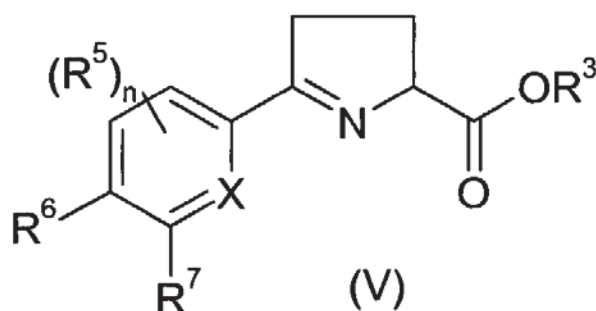
- hvor X , R^5 , R^6 , R^7 , R^3 , R^4 , $R^{4'}$ og n er som definert ovenfor; og hvor den kirale ligand blir
10 valgt i gruppen som består av:

(R)-1-[(S)-2-(difenyfosfino)ferrocenyl]etyldisykloheksylfosfinn etanol addukt;

(S)-1-[(R)-2-(difenyfosfino)ferrocenyl]etyldisykloheksylfosfin etanol addukt;

- (R)-1-[(S)-2-difenylfosfinoferrocenyl]etyl-di-tert.-butylfosfin;
 (S)-1-[(R)-2-difenylfosfinoferrocenyl]etyl-di-tert.-butylfosfin;
 (R)-1-[(S)-2-disykloheksylfosfino]ferrocenyl]etyl-disykloheksylfosfin;
 (S)-1-[(R)-2-disykloheksylfosfino]ferrocenyl]etyl-disykloheksylfosfin;
 5 (R)-1-[(D)-2-difenylfosfino]-ferrocenyl]etyl-di-3,5-xylylfosfin;
 (S)-1-[(R)-2-difenylfosfino]-ferrocenyl]etyl-di-3,5-xylylfosfin;
 (R)-1-[(S)-2-Di-(3,5-bis(trifluormetyl)fenyl)fosfino)-
 ferrocenyl]etyl-disykloheksylfosfin;
 (S)-1-[(R)-2-di-(3,5-bis(trifluormetyl)fenyl)fosfino)-
 10 ferrocenyl]etyl-disykloheksylfosfin;
 (R)-1-[(S)-2-di-(4-metoksy-3,5-dimetylfenyl)fosfino)-
 ferrocenyl]etyl-disykloheksylfosfin;
 (S)-1-[(R)-2-di-(4-metoksy-3,5-dimetylfenyl)fosfino)-
 ferrocenyl]etyl-disykloheksylfosfin;
 15 (R)-1-[(S)-2-di-(3,5-bis(trifluormetyl)fenyl)fosfino)-ferrocenyl]etyl-di-(3,5-
 xylyl)fosfin;
 (S)-1-[(R)-2-di-(3,5-bis(trifluormetyl)fenyl)fosfino)-ferrocenyl]etyl-di-(3,5-xylyl)fosfin;
 (R)-1-[(S)-2-disykloheksylfosfino]ferrocenyl]-etyl-di-tert.-butylfosfin;
 (S)-1-[(R)-2-disykloheksylfosfino]ferrocenyl]-etyl-di-tert.-butylfosfin;
 20 (R)-1-[(S)-2-di-(4-trifluormetylfenyl)fosfino]ferrocenyl]etyl-di-tert.-butylfosfin;
 (S)-1-[(R)-2-di-(4-trifluormetylfenyl)fosfino]ferrocenyl]etyl-di-tert.-butylfosfin;
 (R)-1-[(S)-2-(di-2-furylfosfino)-ferrocenyl]etyl-di-3,5-xylylfosfin;
 (S)-1-[(R)-2-(di-2-furylfosfino)-ferrocenyl]etyl-di-3,5-xylylfosfin;
 (R)-4-isopropyl-2-[(R)-2-(difenylfosfino)ferrocen-1-yl]oksazolin;
 25 (S)-4-isopropyl-2-[(S)-2-(difenylfosfino)ferrocen-1-yl]oksazolin;
 (S)-1-difenylfosfino-2-[(R)- α -(N,N-dimetylamino)-o-
 difenylfosfinofenyl)metyl]ferrocen;
 (R)-1-difenylfosfino-2-[(S)- α -(N,N-dimetylamino)-o-
 difenylfosfinofenyl)metyl]ferrocen;
 30 (R)-1-[(R)-2-(2'-difenylfosfinofenyl)ferrocenyl]etyl-di(bis-3,5-
 trifluormetylfenyl)fosfin;

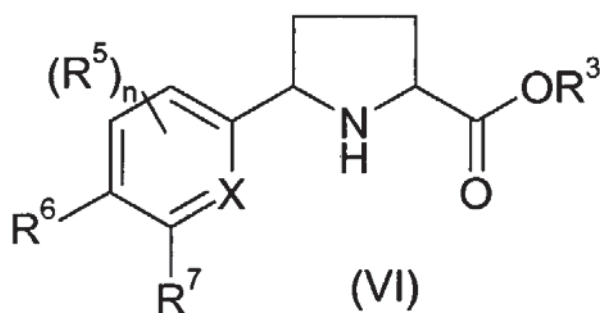
- (S)-1-[(S)-2-(2'-difenylfosfinofenyl)ferrocenyl]etylidi(bis-3,5-trifluormetylphenyl)fosfin;
- (R)-1-[(R)-2-(2'-difenylfosfinofenyl)ferrocenyl]-etyl difenylfosfin;
- (S)-1-[(S)-2-(2'-difenylfosfinofenyl)ferrocenyl]-etyl difenylfosfin;
- 5 (S)-1-[(S)-2-(2'-di(3,5-dimetyl-4-metoksyfenyl)fosfinofenyl)-ferrocenyl]etylidi(bis-3,5-trifluormetylphenyl)fosfin;
- (R)-1- (R)-2-[2'-di(3,5-dimetyl-4-metoksyfenyl)fosfinofenyl]-ferrocenyl]etylidi(bis-3,5-trifluormetylphenyl)fosfin;
- (α R, α R)-2,2'-bis(α -N,N-dimetylaminofenylmetyl)-(S,S)-
- 10 1,1'bis(difenylfosfino)ferrocen;
- (α S, α S)-2,2'-bis(α -N,N-dimetylaminofenylmetyl)-(R,R)-
- 1,1'bis(difenylfosfino)ferrocen;
- (α R, α R)-2,2'-bis(α -N,N-dimetylaminofenylmetyl)-(S, S)-1,1'-bis(disykloheksylfosfino)-ferrocen;
- 15 (α S, α S)-2,2'-bis(α -N,N-dimetylaminofenylmetyl)-(R, R)-1,1'-bis(disykloheksylfosfino)-ferrocen;
- (α R, α R)-2,2'-bis(α -N, N-dimetyletylaminofenylmetyl)-(S, S)-1,1'-bis[di(bis-(3,5-trifluormetyl)phenyl)-fosfino]ferrocen;
- (α S, α S)-2,2'-bis(α -N,N-dimetylaminofenylmetyl)-(R,R)-1,1'-bis-[di(bis-(3,5-trifluormetyl)phenyl)-fosfino]ferrocen;
- 20 (α R, α R)-2,2'-bis(α -N,N-dimetylaminofenylmetyl)-(S,S)-1,1'-bis(di(3,5-dimetyl-4-metoksyphenyl)fosfino]ferrocen;
- (α S, α S)-2,2'-bis(α -N,N-dimetylaminofenylmetyl)-(R,R)-1,1'-bis[di(3,5-dimetyl-4-metoksyphenyl)fosfino]ferrocen;
- 25 hydroquinidin(antrakinon-1,4-diyl)dieter;
- hydroquinidin-2,5-difenyl-4,6-pyrimidindiyl dieter;
- (S)-(-)-2,2'-bis(di-*p*-tolylfosfino)-1,1-binaftyl
- og (R)-(+)-2,2'-bis(di-*p*-tolylfosfino)-1,1'-binaftyl
- 30 **(b)** å reagere en forbindelse av formel (IV) i vannholdige syremedier for å produsere forbindelsen av formel (V) etter nøytralisering med en base



hvor

X, R⁵, R⁶, R⁷, R³, R⁴, R^{4'} og n er definert som ovenfor;

- (c) å reagere en forbindelse av formel (V) med Pt/C under en atmosfære av hydrogen ved høyt trykk i et protisk løsemiddel ved romtemperatur for å gi en forbindelse av formel (VI)



hvor X, R⁵, R⁶, R⁷, R³, R⁴, R^{4'} og n er definert som over;

og (d) å reagere en forbindelse av formel (VI) med en løsning av en amin NR₁R₂ i et protisk løsemiddel for å produsere forbindelser av formel (I).

10

2. Framgangsmåte i henhold til krav 1, hvor for trinn (a) liganden er (S)-4-isopropyl-2-[(S)-2-(difenylfosfino) ferrocen-1-yl]oksazolin og Cu(I)-komplekset er Cu(MeCN)₄PF₆.

3. Framgangsmåte i henhold til krav 1 eller 2, hvor forbindelsen til formel (I) fremstilt er (5R)-5-(4-[(2-fluorfenyl)metyl]oksyl)fenyl)-L-prolinamid og for trinn (a) er forbindelsen av formel (II) 1-(4-[2-fluorbenzyloksyl]fenyl)-2-propen-1-on.

15

4. Framgangsmåte i henhold til et hvilket som helst av krav 1-3, hvor det høye trykket i trinn (c) er 2 atm.

5. Framgangsmåte i henhold til et hvilket som helst av krav 1 til 4, hvori aminet i trinn (d) ved en konsentrert løsning er 7N eller 11,2 M.

5 6. Framgangsmåte i henhold til et hvilket som helst av krav 1 til 5, hvori det protiske løsemidlet i trinn (d) er metanol.

7. Framgangsmåte i henhold til et hvilket som helst av krav 1 til 6, hvori trinn (d) blir utført ved romtemperatur.

10