



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2498611 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A01N 43/82 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

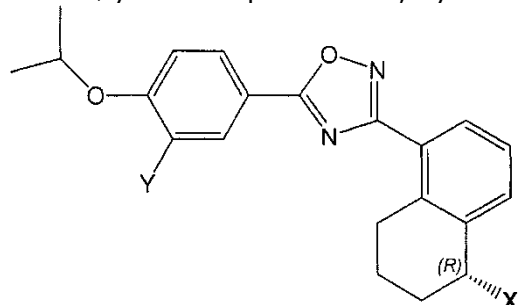
(21)	Translation Published	2018.06.18
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.01.10
(86)	European Application Nr.	10830877.6
(86)	European Filing Date	2010.11.15
(87)	The European Application's Publication Date	2012.09.19
(30)	Priority	2009.11.13, US, 261282 P 2009.11.18, US, 262474 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 ; RS ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
(73)	Proprietor	Celgene International II Sàrl, Rue des Moulins, 2108 Couvet, CH-Sveits
(72)	Inventor	MARTINBOROUGH, Esther, 11128 Portobelo Drive, San DiegoCA92124, US-USA BOEHM, Marcus, F., 2811 Maple Street, San DiegoCA92104, US-USA YEAGER, Adam, Richard, 3468 Copley Avenue, San DiegoCA92116, US-USA TAMIYA, Junko, 258 Argus Way, OceansideCA92057, US-USA HUANG, Liming, 12788 Adolphia Court, San DiegoCA92129, US-USA BRAHMACHARY, Enugurthi, 11795 Spruce Run Dr. C, San DiegoCA92131, US-USA MOORJANI, Manisha, 8389 Reagan Glen, San DiegoCA 92127, US-USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	SPHINGOSINE 1 PHOSPHATE RECEPTOR MODULATORS AND METHODS OF CHIRAL SYNTHESIS
(56)	References Cited:	WO-A1-2006/120577, WO-A1-2009/151529, WO-A2-2004/058149, FUJIWARA ET AL.: 'Identification of the Hydrophobic Ligand Binding Pocket of the S1P1 Receptor.' THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY vol. 282, no. 4, 2007, pages 2374 - 2385, XP008147908, US-A1-2008 280 876, ZANOTTI-GEROSA ET AL.: 'Ruthenium-Catalysed Asymmetric Reduction of Ketones.' PLATINUM METALS REV vol. 49, no. 4, 2005, pages 158 - 165, XP008156579, WO-A2-2005/032465

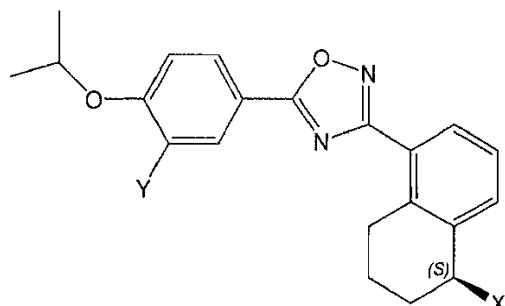
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters 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. Forbindelse som har en struktur med formel **I-R** eller **I-S** eller et farmasøytisk akseptabelt salt, hydrat eller solvat derav:



5

I-R**I-S**

hvor

X is -NR'R" eller -OR''';

10 Y er -CN, -Cl, -CF₃, I, -COOH eller -COOR¹;

R' er H, C₁₋₄-alkyl, n-hydroksy C₁₋₄-alkyl, -SO₂-R¹ eller -CO-R¹;

R" er H, -SO₂-R³, C₁₋₄-alkyl eventuelt substituert med 1 eller flere R², eller en ringandel eventuelt substituert med R⁴, hvori ringandelen er piperidiny, sykloheksyl, morfoliny, tiazoly, pyrazoly, pyrrolidiny, imidazoly eller fenyl;

15 eller R' og R" tatt sammen med nitrogenatomet som de er bundet til danner en 4-, 5- eller 6-leddet mettet heterosyklisk ring inneholdende 0 eller 1 ytterligere heteroatomer, hvor det ytterligere heteroatomet er O eller N, hvori

heterosyklusen eventuelt er enkelt eller multippelt substituert med substituerter uavhengig valgt fra gruppen bestående av -OH, okso, - NH₂, n-hydroksy-C₁₋₄-alkyl, -COOH, -(CH₂)_m-COOH, -(CH₂)_m-COOR¹, -N(R¹R¹) og -(CH₂)_m-CO-N(R⁵R⁵);

20 R''' er H, C₁₋₄-alkyl eller -CO-R¹;

hver R¹ uavhengig er C₁₋₄-alkyl eller H;

hver R² er uavhengig H, halo, OH, okso, =NH, NH₂, -COOH, F, -NHR¹, -N(R⁵R⁵), -SO₂-R¹, -SO₂-N(R⁵R⁵), -N(R¹)-SO₂-R¹, -COOR¹, -OCO-R¹, -CO-N(R⁵R⁵), -N(R¹)-

25 COR¹, C₁₋₃-alkyl, C₁₋₃-alkoksy og en ringandel eventuelt substituert med R⁴, hvori

ringandelen er piperazinyll, piperidinyll, morfolinyll, pyrrolidinyll, pyrazolyll, imidazolyll, benzimidazolyll, azetidinyll, syklobutinyll eller fenyll;

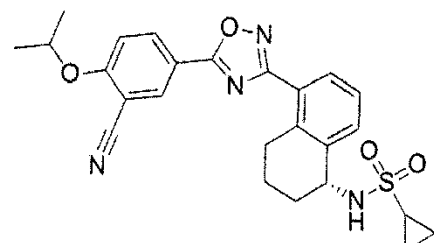
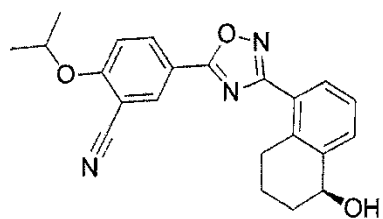
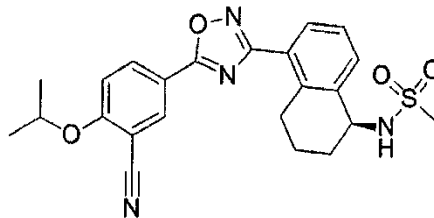
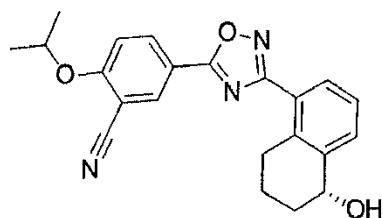
hver R^3 uavhengig er R^2 , C_{1-4} -alkyl, C_{3-6} -sykloalkyl eller C_{1-4} -alkyl eventuelt substituert med 1 eller flere R^2 ;

- 5 hver R^4 uavhengig er halo, OH, $-NH_2$, $-NHR^1$, $-N(R^1R^1)$, $-COOH$, $-COOR^1$, $-NHCO-R^1$; hver R^5 uavhengig er C_{1-4} -alkyl eller H, eller to R^5 tatt sammen med nitrogenatomet som de er bundet til danner en 4-, 5- eller 6-leddet mettet heterosyklisk ring inneholdende 0 eller 1 ytterligere heteroatomer, hvor det ytterligere heteroatomet er O eller N, hvori heterosyklusen eventuelt er
- 10 substituert med $-OH$, $-NH_2$, $-N(R^1R^1)$, n-hydroksy C_{1-4} -alkyl, $-(CH_2)_m-COOH$, $-(CH_2)_m-COOR^1$; og
- hver m uavhengig er 0, 1, 2 eller 3.

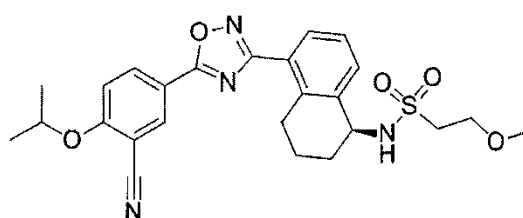
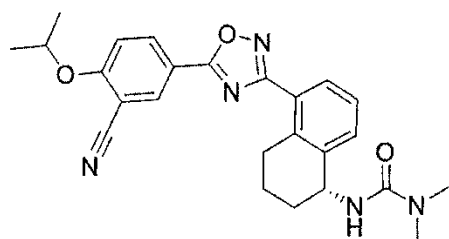
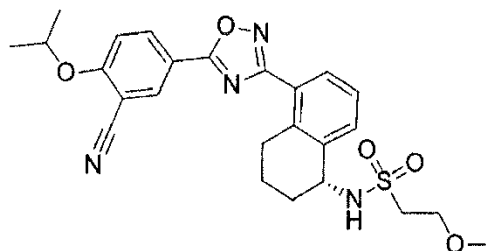
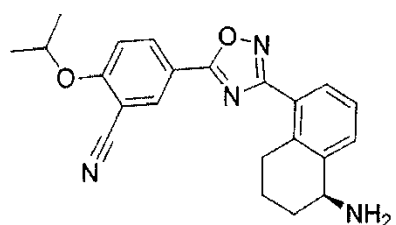
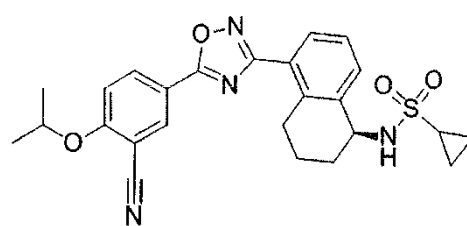
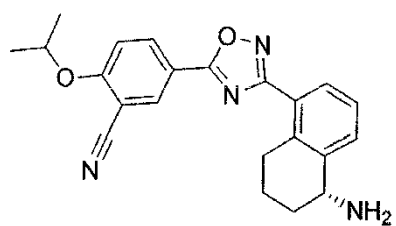
15 **2.** Forbindelsen ifølge krav 1, hvori forbindelsen er i det vesentlige enantiomert ren.

3. Forbindelsen ifølge kravene 1–2, hvori X er $-NR^1R^2$.

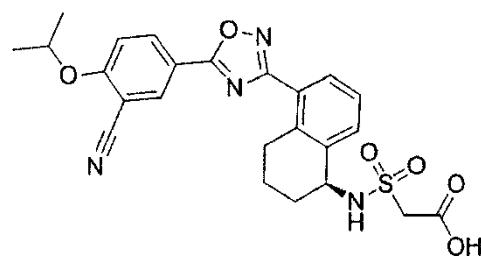
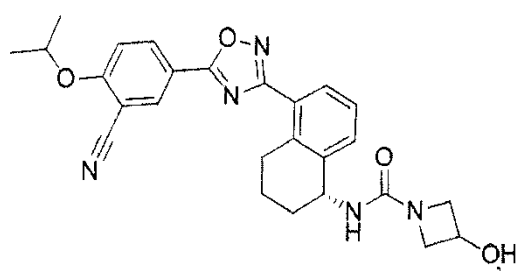
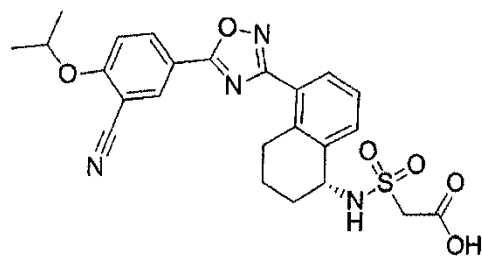
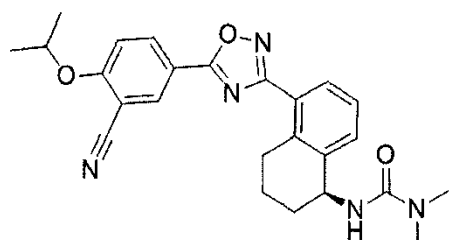
20 **4.** Forbindelsen ifølge kravene 1–2, hvori forbindelsen er valgt fra **forbindelser 1–55:**



3

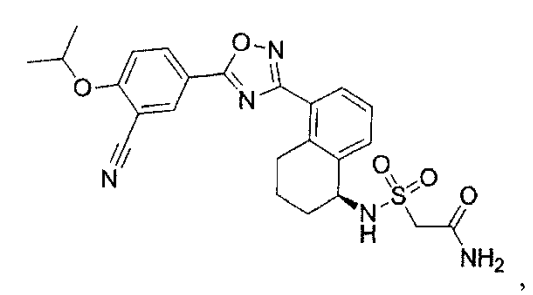
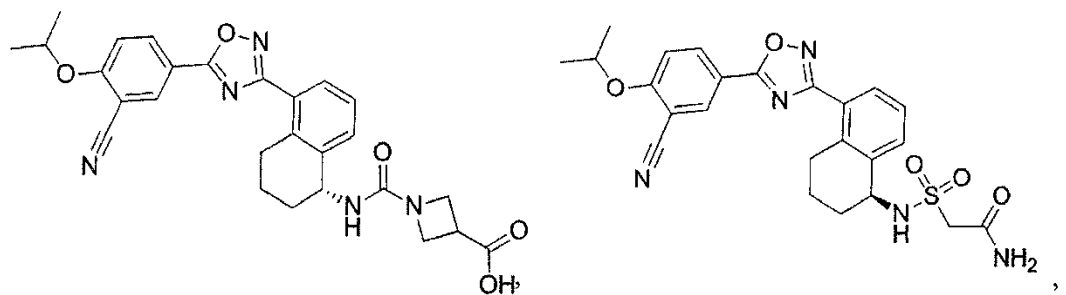
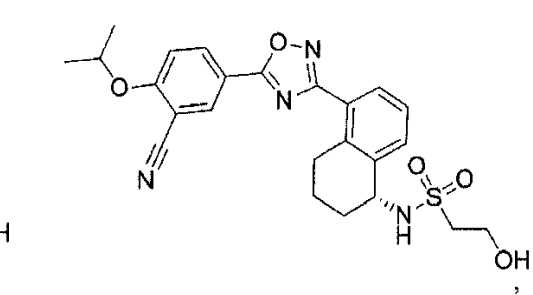
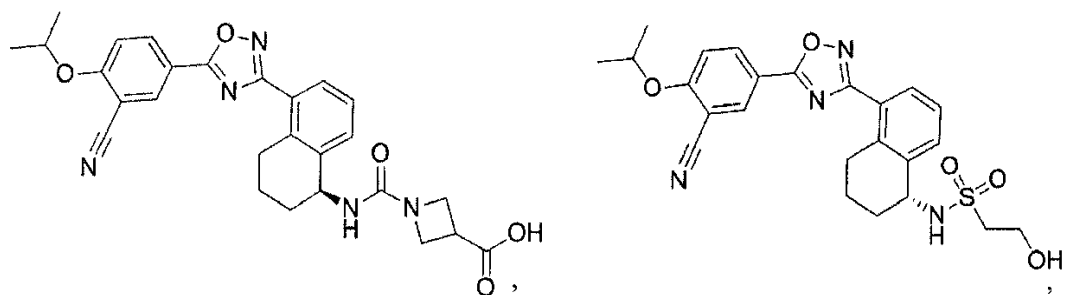
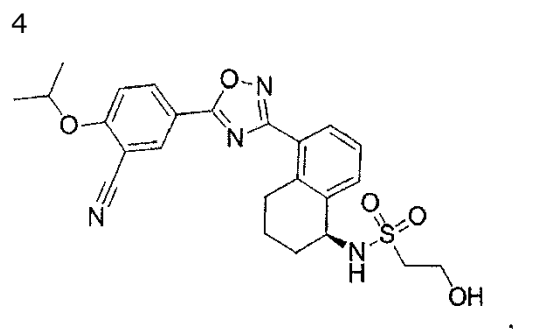
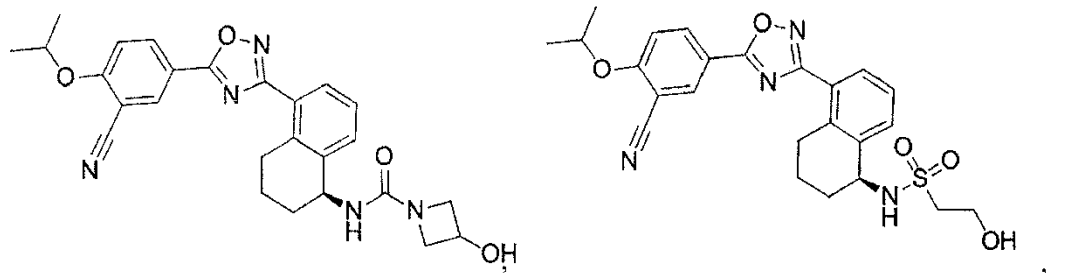


5

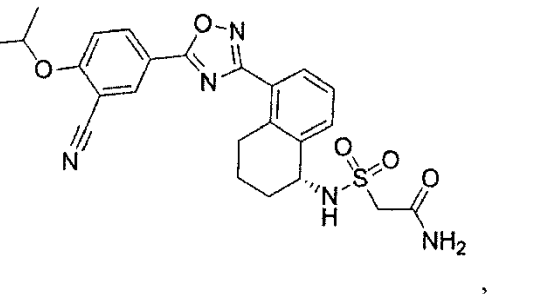
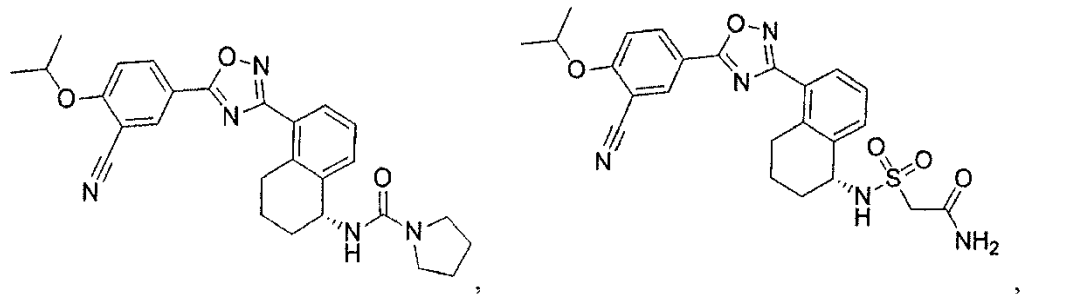


10

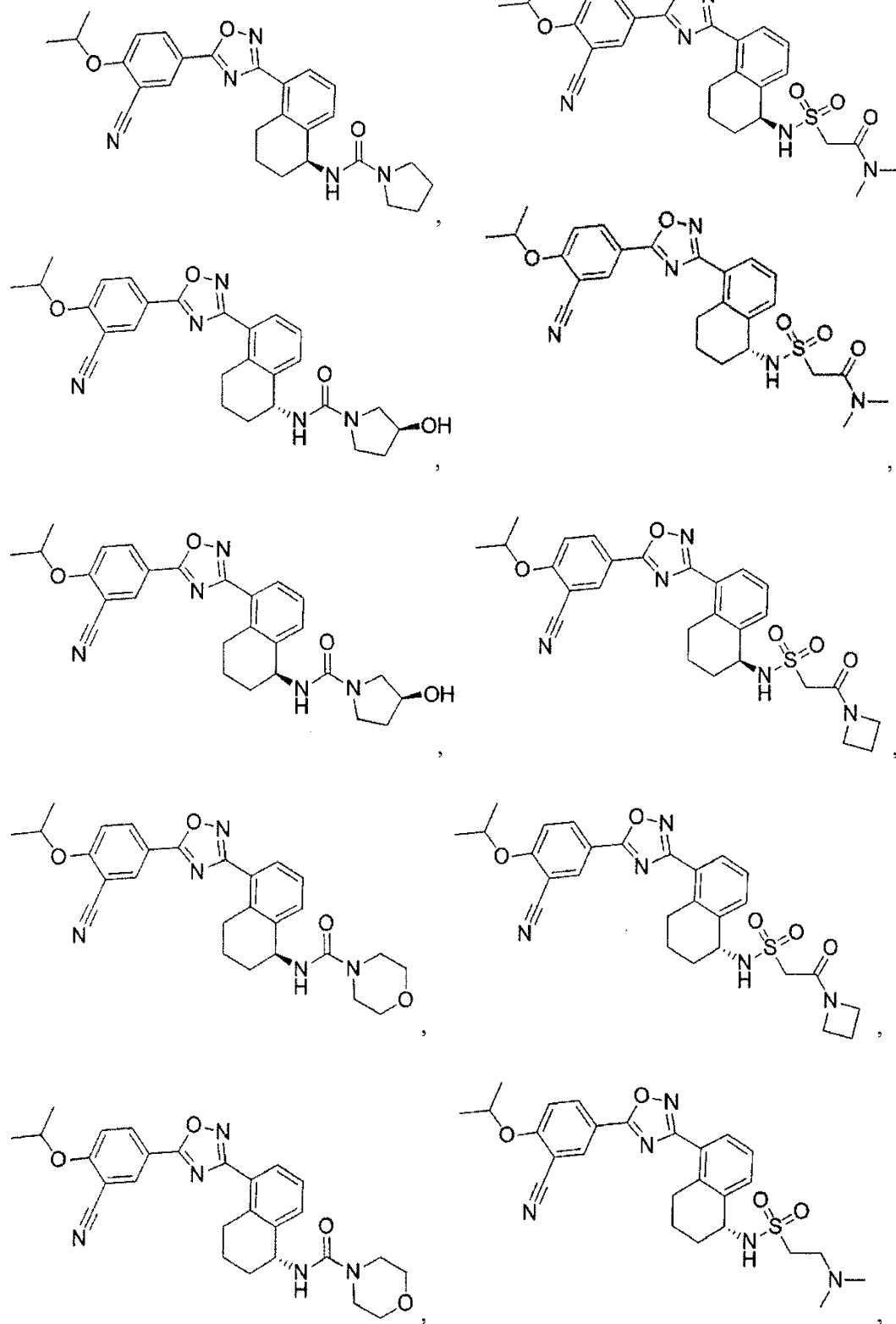
4



5

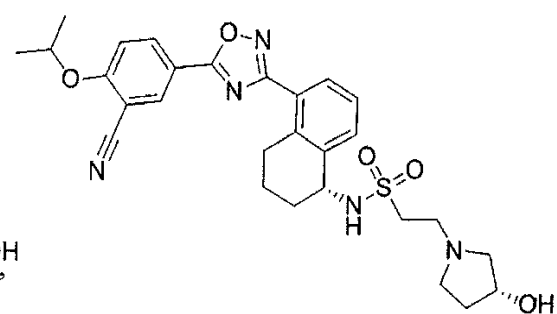
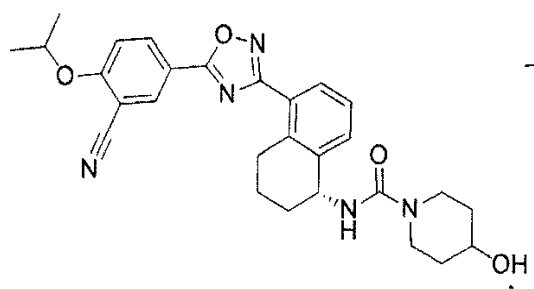
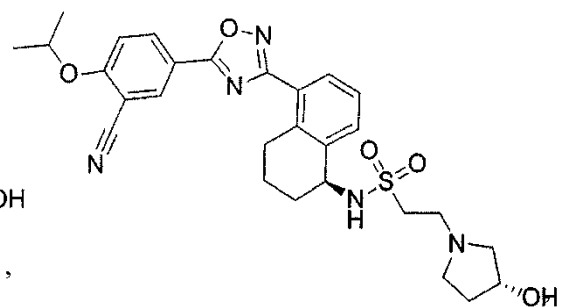
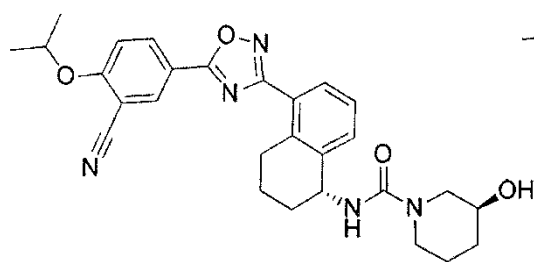
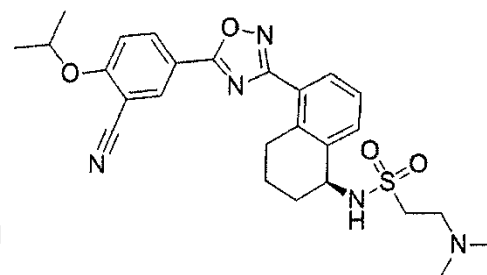
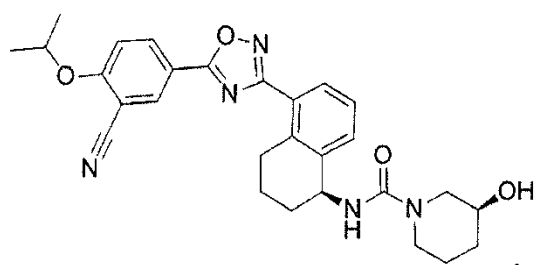


5

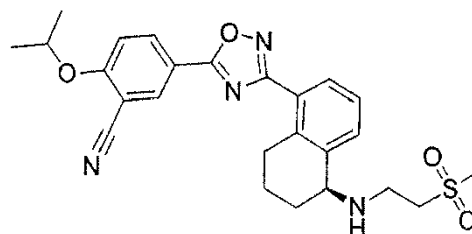
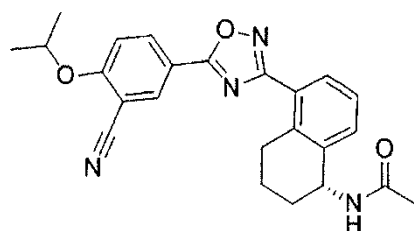
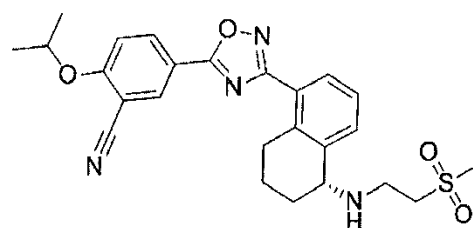
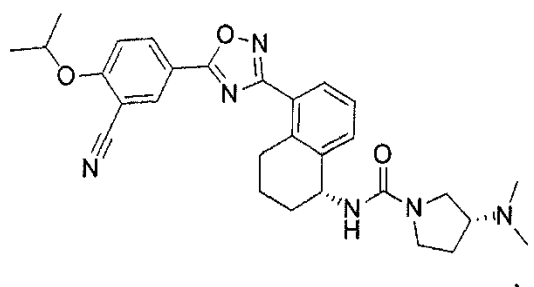


5

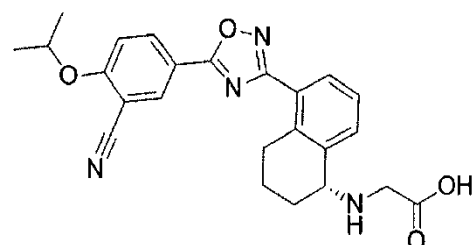
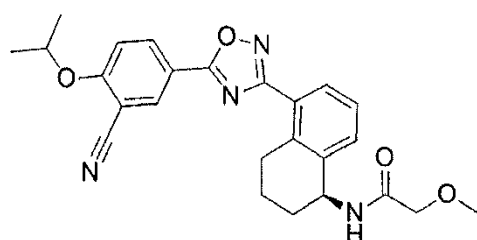
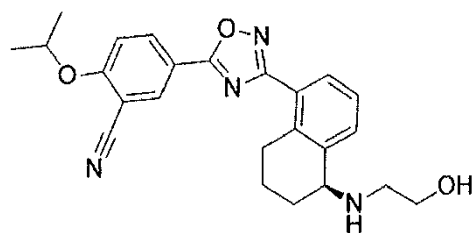
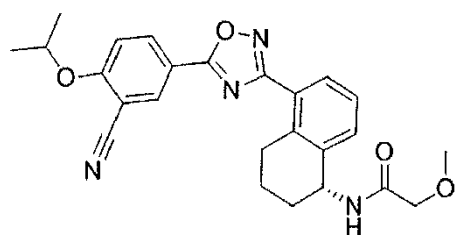
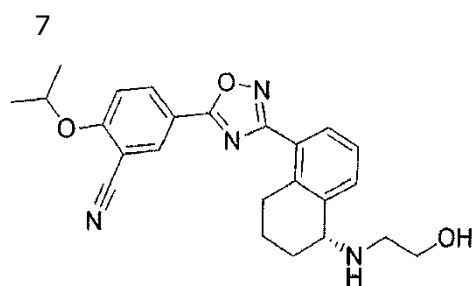
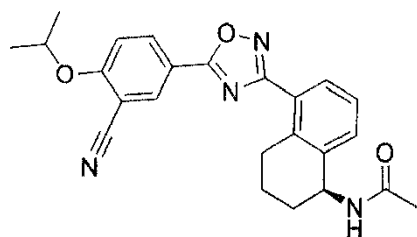
6



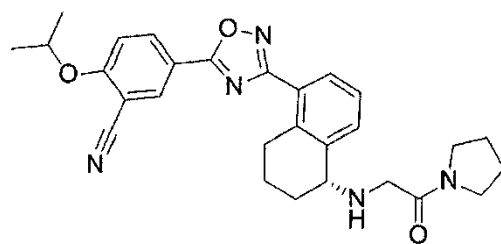
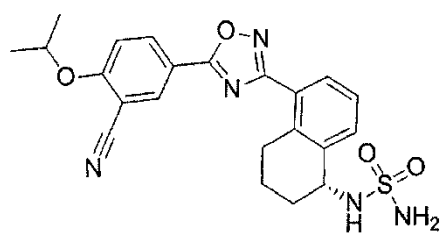
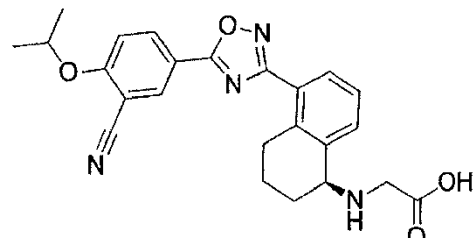
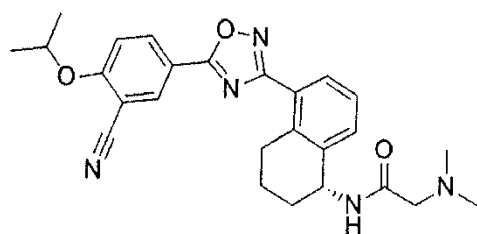
5



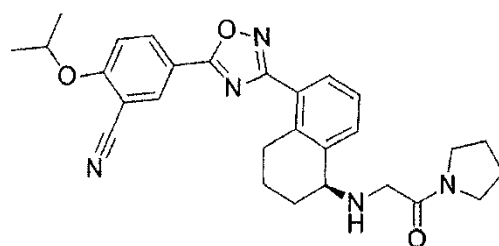
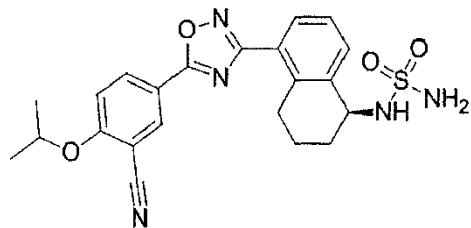
10

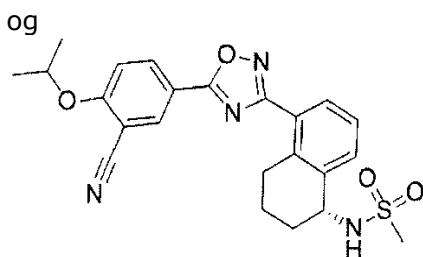


5



10





eller et farmasøytisk akseptabelt salt, hydrat eller solvat derav.

5 **5.** Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–4.

10 **6.** Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1–5 eller sammensetningen ifølge krav 5 for anvendelse i behandlingen av multipel sklerose, transplantasjonsavvisning, akutt respiratorisk nødsyndrom, ulcerøs kolitt, influensa, Crohns sykdom eller respiratorisk nødsyndrom hos voksne.

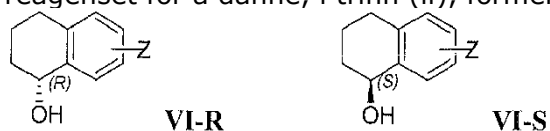
15 **7.** Fremgangsmåte for syntese av en forbindelse med formel I-R eller I-S ifølge kravene 1–4, omfattende en tetrahydronaftalenandel som har et kiralt atom i den seksleddede mettede ringen av tetrahydronaftalenandelen, hvori forbindelsen er enantiomert anriket med hensyn til det kirale atomet, der fremgangsmåten omfatter trinnene å

(i) tilveiebringe en forbindelse omfattende en tetrahydronaftalenandel hvor ringkarbonet av den seksleddede mettede ringen av tetrahydronaftalenandelen

20 hvor kiral substitusjon er ønsket, er oksosubstituert ved karbonet;

(ii) la forbindelsen reagere med et kiralt reagens for å danne et kiralt senter ved tetrahydronaftalenandelskarbonet som tidligere er bundet til oksogruppen.

25 **8.** Fremgangsmåten ifølge krav 7, hvori forbindelsen omfattende en tetrahydronaftalenandel tilveiebrakt i trinn (i) bringes i kontakt med det kirale reagenset for å danne, i trinn (ii), formel **VI-R** eller **VI-S**:

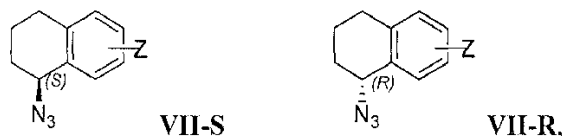


hvor Z er -CN, -Cl eller -CF₃.

30 **9.** Fremgangsmåten ifølge krav 8, hvori fremgangsmåten ytterligere omfatter trinnet å reversere den kirale konfigurasjonen for det kirale karbonet i det

seksleddede mettede ringen av tetrahydronaftalenandelen som tidligere var bundet til oksogruppen ved behandling av formel **VI-R** eller **VI-S** med difenylfosforylazid (DPPA) for å danne et azidotetrahydronaftalen med formel **VII-S** eller **VII-R**:

5

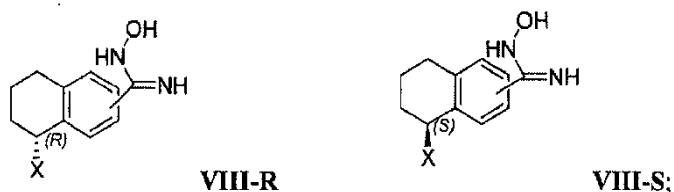


hvor azidosubstituenten i den seksleddede mettede ringen av tetrahydronaftalenandelen som erstatter hydroksysubstituenten og det kirale karbonet som er bundet til azidosubstituenten, har en revers kiral konfigurasjon for den kirale karbonet når det tidligere var bundet til hydroksysubstituenten.

10

10. Fremgangsmåten ifølge krav 9, hvori Z er -CN og fremgangsmåten ytterligere omfatter trinnet å danne et substituert 1,2,4-oksadiazol på tetrahydronaftalenandelen ved (a) å la mellomproduktet av **VII-R** eller **VII-S** reagere med en beskyttelsesagens og deretter la den resulterende beskyttede formen av mellomproduktet av **VII-R** eller **VII-S** reagere med et hydroksylamin eller et hydroksylaminhydroklorid for å danne et hydroksyamidin ved fenylkarbonet som Z har blitt festet til, der den resulterende forbindelsen av reaksjonen har formelen **VIII-R** eller **VIII-S**:

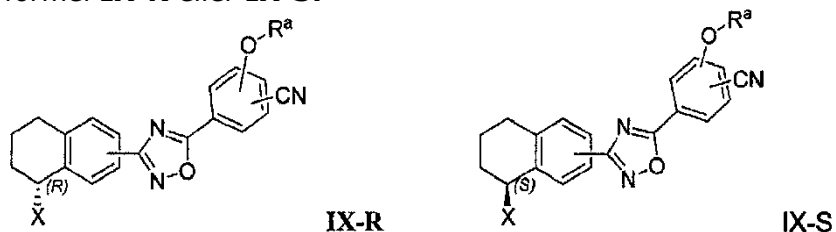
20



og

(b) å bringe mellomproduktet med formel **VIII-R** eller **VIII-S** i kontakt med substituert benzosyre og et koblingsreagens for å danne en forbindelse med formel **IX-R** eller **IX-S**:

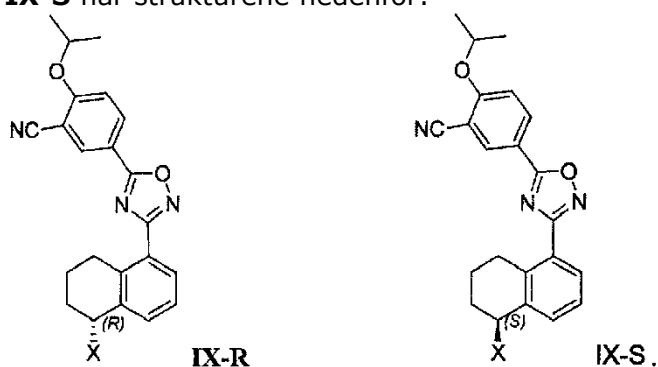
25



hvori X er OH, N₃, NH-PG, NH₂ eller NR'R''; PG er en beskyttelsesgruppe; R' er H, C₁₋₄-alkyl, n-hydroksy C₁₋₄-alkyl, -SO₂-R¹ eller -CO-R¹; R'' er H, -SO₂-R³, C₁₋₄-alkyl eventuelt substituert med 1 eller flere R², eller en ringandel eventuelt

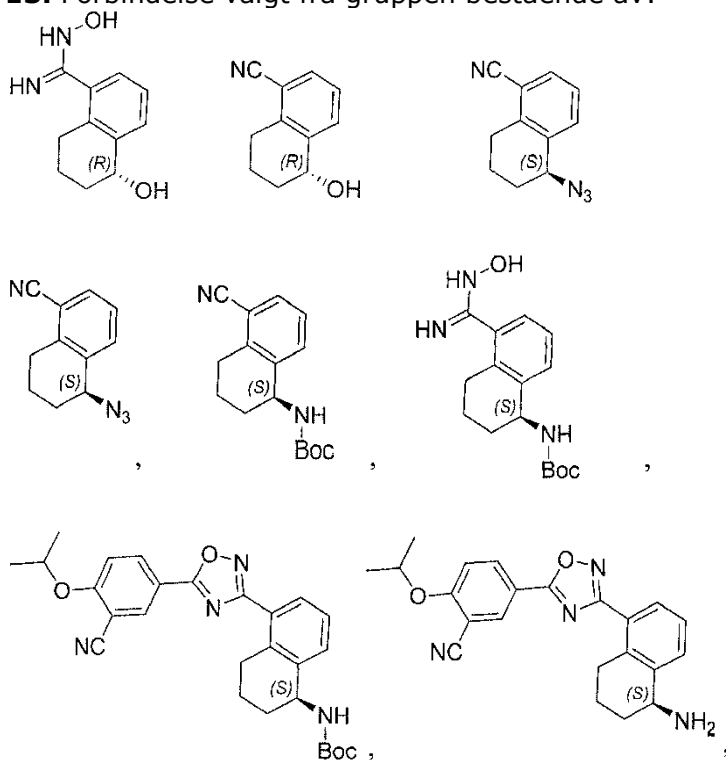
substituert med R^4 , hvori ringandelen er piperidinyl, sykloheksyl, morfolinyl, tiazolyl, pyrazolyl, pyrrolidinyl, imidazolyl eller fenyl; R^a er lavere alkyl, og R^1 , R^2 , R^3 og R^4 er som definert i krav 1.

- 5 **11.** Fremgangsmåten ifølge krav 10, hvori forbindelsen med formel **IX-R** eller **IX-S** har strukturene nedenfor:



- 10 **12.** Fremgangsmåten ifølge kravene 7–11, hvori den resulterende forbindelsen omfattende en tetrahydronaftalenandel som har et kiralt karbon i den seksleddede mettede ringen av tetrahydronaftalenandelen, er minst 90 % enantiomert anriket.

- 15 **13.** Forbindelse valgt fra gruppen bestående av:



14. Fremgangsmåte for syntese av en forbindelse med formel I-R eller I-S ifølge krav 1, omfattende en tetrahydronaftalenandel som har et kiralt atom i den seksleddede mettede ringen av tetrahydronaftalenandelen, hvori forbindelsen er enantiomert anrikt med hensyn til det kirale atomet, der fremgangsmåten omfatter trinnene å

(i) tilveiebringe en forbindelse omfattende en tetrahydronaftalenandel hvor ringkarbonet av den seksleddede mettede ringen av tetrahydronaftalenandelen hvor kiral substitusjon er ønsket, er oksosubstituert ved karbonet;

(ii) la forbindelsen reagere med et kiralt reagens for å danne et kiralt senter ved tetrahydronaftalenandelskarbonet som tidligere er bundet til oksogruppen.