



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2563790 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 471/10 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 487/10 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

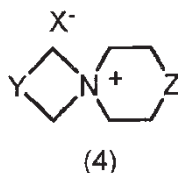
(21)	Translation Published	2017.01.23
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.09.14
(86)	European Application Nr.	11775164.4
(86)	European Filing Date	2011.04.25
(87)	The European Application's Publication Date	2013.03.06
(30)	Priority	2010.04.26, US, 327809 P
(84)	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	Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd., 6-8, Dosho-machi 2-chome Chuo-ku, Osaka-shi Osaka 541-8524, JP-Japan
(72)	Inventor	AE, Nobuyuki, c/o Sumitomo Dainippon Pharma Co. Ltd.1-98 Kasugadenaka 3- chome Konohana-ku, Osaka-shi Osaka 554-0022, JP-Japan FUJIWARA, Yuji, c/o Sumitomo Dainippon Pharma Co. Ltd.1-98 Kasugadenaka 3- chomeKonohana-ku, Osaka-shi Osaka 554-0022, JP-Japan
(74)	Agent or Attorney	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	A PROCESS OF A QUATERNARY AMMONIUM SALT
(56)	References Cited:	EP-A1- 0 464 846 WO-A2-2011/002103 JP-A- 5 017 440 JP-A- 8 333 368 JP-A- 2003 160 583 JP-A- 2006 169 154 JP-A- 2006 169 155 STARA,I.G. ET AL.: 'Nucleophilic cleavage of 4,5-dihydro-3H-dinaphth[2,1-c:1',2'-e]azepi ni urn quaternary salts. A convenient approach to new axially dissymmetric and axially asymmetric ligands' J. ORG. CHEM. vol. 57, no. 25, 1992, pages 6966 - 6969, XP002278771

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

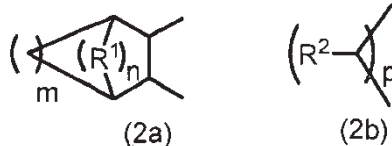
1. Fremgangsmåte for fremstilling av et kvaternært ammoniumsalt med formel (4):



hvor

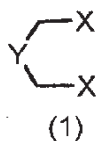
X er halogenatom, C₁₋₆ alkylsulfonyloksygruppe, eller C₆₋₁₀-arylsulfonyloksygruppe, og X⁻ er et mot-anion derav,

Y er en substituent med den etterfølgende formel (2a) eller (2b):

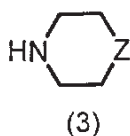


hvor R¹ er uavhengig metylen eller oksygenatom; R² er uavhengig C₁₋₆-alkylgruppe, C₁₋₆-alkoksygruppe, eller hydroksygruppe; m og n er uavhengig 0, 1, 2, eller 3; og p er 1 eller 2, og

Z er =N-R³ eller =CH-R⁴ hvor R³ er C₁₋₆ alkylgruppe, C₃₋₇sykloalkylgruppe, C₅₋₇-sykloalkenylgruppe, C₆₋₁₀ arylgruppe, eller 5- til 10-leddet monosyklisk eller bisyklisk heteroarylgruppe; R⁴ er C₁₋₆alkylgruppe, C₁₋₆ alkoksygruppe, C₁₋₆-alkyltiogruppe, C₃₋₇-sykloalkylgruppe, C₃₋₇ sykloalkyloksygruppe, C₃₋₇ sykloalkyltiogruppe, C₅₋₇sykloalkenylgruppe, C₅₋₇ sykloalkenyloksygruppe, C₅₋₇-sykloalkenyltiogruppe, C₆₋₁₀ arylgruppe, C₆₋₁₀ arylloksygruppe, C₆₋₁₀ aryltiogruppe, 5- til 10-leddet monosyklisk eller bisyklisk heteroarylgruppe, 5- til 10-leddet monosyklisk eller bisyklisk heteroaryloksygruppe, eller 5- til 10-leddet monosyklisk eller bisyklisk heteroaryltiogruppe, som omfatter å omsette en forbindelse med formel (1):



hvor X er uavhengig valgt fra de som er definert ovenfor, og Y er som definert ovenfor, med 1,8 til 15 mol av en forbindelse med formel (3):



hvor Z er som definert ovenfor, per ett mol av forbindelsen med formel (1) for å fremstille det kvaternære ammoniumsaltet med formel (4).

- 5 **2.** Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor omsetningen av forbindelse (1) med forbindelse (3) inkluderer de følgende trinnene (i) og (ii):

trinn (i): å omsette forbindelse (1) med 0,1 til 1,0 mol av forbindelse (3) per ett mol av forbindelse (1), og deretter

- 10 trinn (ii): tilsetning av resten av forbindelse (3) til reaksjonsblandingen slik at den totale mengden av forbindelse (3) kan være 1,8 til 15 mol per ett mol av forbindelse (1), og fortsette reaksjonen.

- 15 **3.** Fremgangsmåte ifølge krav 1 hvor omsetningen av forbindelse (1) med forbindelse (3) inkluderer de følgende trinnene (i) og (ii):

trinn (i): å omsette 0,1 til 1,0 mol av forbindelse (1) med 0,1 til 1,0 mol av forbindelse (3) per ett mol av den totale mengden av forbindelse (1), og deretter

- 20 trinn (ii): tilsetning av resten av forbindelse (1) og resten av forbindelse (3) til reaksjonsblandingen slik at den totale mengden av forbindelse (3) kan være 1,8 til 15 mol per ett mol av den totale mengden av forbindelse (1), og fortsette reaksjonen.

- 25 **4.** Fremgangsmåte ifølge krav 2 eller 3, hvor reaksjonen er utført i nærværet av 0,1 til 1,0 mol av en fast uorganisk base per ett mol av den totale mengden av forbindelse (1).

5. Fremgangsmåte ifølge krav 4 hvor den faste uorganiske basen er kaliumkarbonat.

- 30 **6.** Fremgangsmåte ifølge krav 4 eller 5, hvor mengden av den faste uorganiske basen er 0,1 til 0,3 mol per ett mol av den totale mengden av forbindelse (1).

7. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 6, hvor mengden av forbindelse (3) tilsatt i trinn (i) er 0,1 to 0,5 mol per ett mol av den totale mengden av forbindelse (1).

8. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 7, hvor den totale mengden av forbindelse (3) i trinn (ii) er 1,8 til 5 mol per ett mol av forbindelse (1).

9. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvor X er uavhengig en C_{1-6} alkylsulfonyloksygruppe, eller C_{6-10} arylsulfonyloksygruppe, fortrinnsvis hvor X er en metansulfonyloksygruppe.

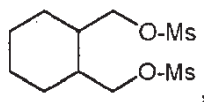
10. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvor Y er substituenten med formel (2a).

11. Fremgangsmåte ifølge krav 10, hvor m er 2 og n er 0.

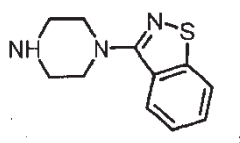
12. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, hvor Z er $=N-R^3$.

13. Fremgangsmåte ifølge krav 12, hvor R^3 er 5- til 10-leddet monosyklisk eller bisyklisk heteroarylgruppe, fortrinnsvis hvor R^3 er 1,2-benzisotiazol-3-yl.

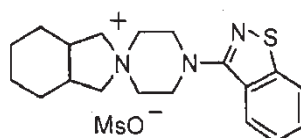
14. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 13, hvor forbindelsen med formel (1) er



forbindelsen med formel (3) er



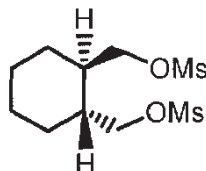
og det kvaternære ammoniumsaltet med formel (4) er



hvor Ms er en metansulfonylgruppe.

15. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 to 14, hvor det kvaternære ammoniumsaltet med formel (4) er 4'-(1,2-benzisotiazol-3-yl)-(3*aR*, 7*aR*)-oktahydro-spiro[2*H*-isoindol-2,1'-piperazinium]metansulfonat.

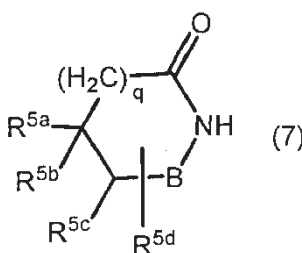
5 **16.** Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 15, hvor forbindelsen



med formel (1) er

hvor Ms er en metansulfonylgruppe.

10 **17.** Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 16, som videre omfatter å omsette det oppnådde kvaternære ammoniumsalt (4) med den etterfølgende forbindelse (7):



15 hvor

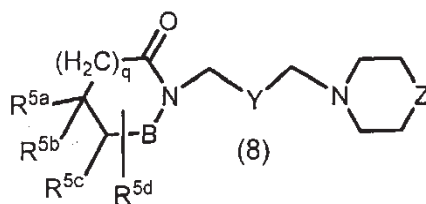
B er karbonylgruppe eller sulfonylgruppe,

R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} og R^{5d} er uavhengig hydrogenatom eller C_{1-4} alkylgruppe, alternativt R^{5a} og R^{5b} , eller R^{5a} og R^{5c} kan tas sammen for å danne en hydrokarbonring, eller

20 R^{5a} og R^{5c} kan tas sammen for å danne en aromatisk hydrokarbonring, hvor hydrokarbonringen kan være tilpasset med C_{1-4} alkylene eller oksygenatom hvor C_{1-4} -alkylenet og hydrokarbonringen kan være substituert med minst ett C_{1-4} -alkyl, og q er 0 eller 1,

i nærvær av en fast uorganisk base for å oppnå den etterfølgende forbindelse med

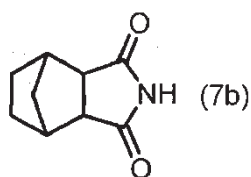
25 formel (8):



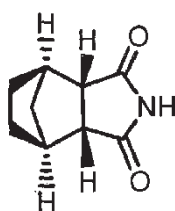
eller et syreaddisjonssalt derav,
 hvor B, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d} og q er som definert ovenfor og
 Y og Z er som definert i krav 1.

18. Fremgangsmåte ifølge krav 17, hvor B er karbonylgruppe og/eller hvor R^{5a} og R^{5c} tas sammen for å danne en hydrokarbonring som kan være tilpasset med C₁₋₄-alkylen, og R^{5b} og R^{5d} er hydrogenatom.

19. Fremgangsmåte ifølge krav 17 eller 18, hvor forbindelse (7) er den etterfølgende forbindelse med formel (7b):



20. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 17 til 19, hvor forbindelse (7) er



21. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 17 til 20, som videre omfatter de følgende trinn etter reaksjonen av det kvaternære ammoniumsaltet (4) og forbindelse (7):

tilsetning av et ytterligere løsemiddel til produktet av reaksjonen av det kvaternære ammoniumsaltet (4) og forbindelse (7) for å oppnå forbindelse (8) som en krystall, hvor det tilsatte løsemidlet er et alifatisk hydrokarbon løsemiddel og/eller et alkoholisk løsemiddel.

22. Fremgangsmåte ifølge krav 21, hvor det tilsatte løsemiddel er et alkoholisk løsemiddel.

5 **23.** Fremgangsmåte ifølge krav 21 eller 22, hvor det tilsatte løsemiddel er metanol, etanol og/eller isopropanol.

24. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 17 til 23, hvor forbindelse (8) er (3*aR*,4*S*,7*R*,7*aS*)-2-{(1*R*,2*R*)-2-[4-(1,2-benzisotiazol-3-yl)-piperazin-1-ylmetyl]-sykloheksylmetyl} heksahydro-4,7-metano-2*H*-isoindol-1,3-dion.