



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2595948 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07C 67/08 (2006.01)
C07C 67/297 (2006.01)
C07C 69/533 (2006.01)
C07D 319/08 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2020.01.20
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.09.04
(86)	European Application Nr.	11738152.5
(86)	European Filing Date	2011.07.08
(87)	The European Application's Publication Date	2013.05.29
(30)	Priority	2010.07.20, US, 366018 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	LEO LABORATORIES LIMITED, 285 Cashel Road Crumlin, Dublin 2, Irland
(72)	Inventor	HÖGBERG, Thomas, Leo Pharma A/SIndustriparken 55, 2750 Ballerup, Danmark GRUE-SØRENSEN, Gunnar, Thyrasvej 3, 4000 Roskilde, Danmark LIANG, Xifu, Leo Pharma A/SIndustriparken 55, 2750 Ballerup, Danmark HORNEMAN, Anne, Marie, Leo Pharma A/SIndustriparken 55, 2750 Ballerup, Danmark PETERSEN, Anders, Klarskov, Leo Pharma A/SIndustriparken 55, 2750 Ballerup, Danmark
(74)	Agent or Attorney	OSLO PATENTKONTOR AS, Hoffsvæien 1A, 0275 OSLO, Norge

(54) Title **A METHOD OF PRODUCING INGENOL-3-ANGELATE**

(56) References
Cited: CA-A1- 2 541 903
D UEMURA: "Isolation and structures of irritant substances obtained from ? species ?",
TETRAHEDRON LETTERS, vol. 14, no. 11, 1 January 1973 (1973-01-01), pages 881-884,
XP55006201, ISSN: 0040-4039, DOI: 10.1016/S0040-4039(01)95742-9
Giovanni Appendino ET AL: "Synthesis of Modified Ingenol Esters", European Journal of Organic
Chemistry, 15 October 1999 (1999-10-15), pages 3413-3420, XP55006092, DOI:
10.1002/(SICI)1099-0690(199912)1999:12<3413::AID-EJOC3413>3.0.CO;2-S Retrieved from
the Internet: URL:[http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/\(SICI\)1099-0690\(199912\)1999:12<3413::AID-EJOC3413>3.0.CO;2-S/](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/(SICI)1099-0690(199912)1999:12<3413::AID-EJOC3413>3.0.CO;2-S/) [retrieved on 2011-09-01] cited in the
application

BERND SORG UND ERICH HECKER*: "Zur Chemie des Ingenols, II [1] Ester des Ingenols und des L17.8-Isoingenols", ZEITSCHRIFT FÜR NATURFORSCHUNG, TEIL B: ANORGANISCHE CHEMIE, ORGANISCHE CHEMIE, VERLAG DER ZEITSCHRIFT FÜR NATURFORSCHUNG, TUBINGEN, DE, vol. 37b, 1 January 1982 (1982-01-01), pages 748-756, XP008142493, ISSN: 0932-0776 & OPFERKUCH H J ET AL: "Zur Chemie des Ingenols, I Ingenol und einige 8einer Derivate", ZEITSCHRIFT FÜR NATURFORSCHUNG, TEIL B, ANORGANISCHE CHEMIE, ORGANISCHE CHEMIE, VERLAG DER ZEITSCHRIFT FÜR NATURFORSCHUNG, TUEBINGEN, DE, vol. 36b, 1 January 1981 (1981-01-01), pages 878-887, XP008142492, ISSN: 0340-5087

KIO A. ABO ET AL: "Ingenol esters from the pro-inflammatory fraction of *Euphorbia kamerunica*", PHYTOCHEMISTRY, vol. 21, no. 3, 1 January 1982 (1982-01-01), pages 725-726, XP55006203, ISSN: 0031-9422, DOI: 10.1016/0031-9422(82)83174-9

Benoît Hartmann ET AL: "Improved preparation of angelate esters", Tetrahedron Letters, vol. 32, no. 38, 1 September 1991 (1991-09-01), pages 5077-5080, XP055593549, AMSTERDAM, NL ISSN: 0040-4039, DOI: 10.1016/S0040-4039(00)93432-4

MITSURU HIROTA ET AL: "New ingenol-esters as piscicidal constituents of *Euphorbia cotinifolia* L.", AGRICULTURAL AND BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 44, no. 6, 1 January 1980 (1980-01-01), pages 1351-1356, XP55006372, ISSN: 0002-1369, DOI: 10.1271/bbb1961.44.1351

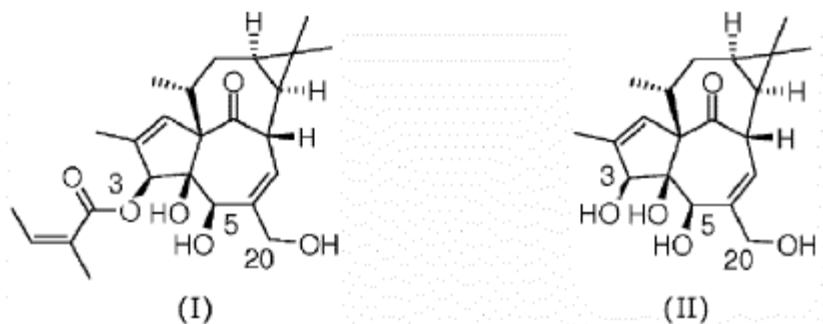
Robert E. Buckles ET AL: "THE PREPARATION OF TIGLIC AND ANGELIC ACIDS AND ESTERS 1", JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 15, no. 3, 1 May 1950 (1950-05-01), pages 680-684, XP055593497, US ISSN: 0022-3263, DOI: 10.1021/jo01149a038

BALOCH I B ET AL: "Bio-active compounds from *Euphorbia cornigera* Boiss", EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, EDITIONS SCIENTIFIQUE ELSEVIER, PARIS, FR, vol. 44, no. 8, 1 August 2009 (2009-08-01) , pages 3188-3194, XP026108434, ISSN: 0223-5234, DOI: 10.1016/J.EJMECH.2009.03.019 [retrieved on 2009-03-26]

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/>

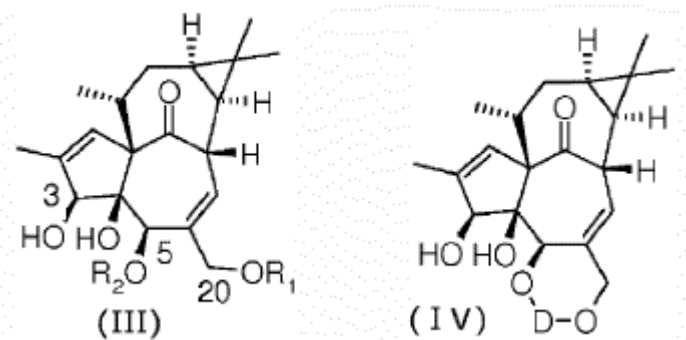
Krav

1. Fremgangsmåte for fremstilling av ingenol-3-angelat(2-Metyl-2(Z)-butensyre(1a*R*,2*S*,5*R*,5a*S*,6*S*,8a*S*,9*R*,10a*R*)-5,5a-dihydroksy-4-(hydroksymetyl)-1,1,7,9-tetrametyl-11-okso-1a,2,5,5a, 6,9,10,10a-oktahydro-1H-2,8a-
- 5 metanocyklopenta[a]cyklopropa[e]cyklodecen-6-yl ester) (I) fra ingenol (II)

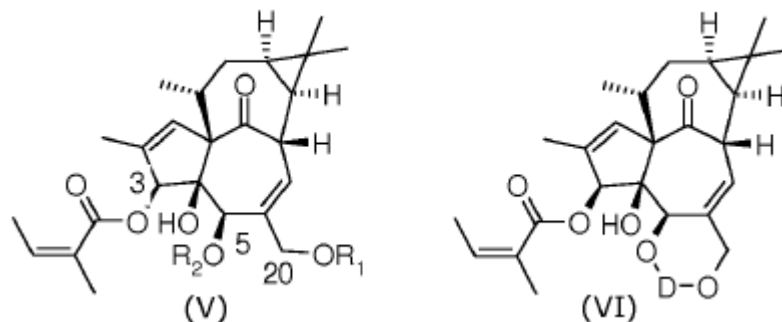


omfattende trinnene:

- (a) å omsette en eller begge hydroksylgrupper i stilling 5 og 20 i ingenol med
- 10 passende hydroksylbeskyttende midler, like eller forskjellige, for å oppnå en forbindelse med den generelle formel (III) eller (IV)



- 15 hvor R_1 representerer hydrogen eller en hydroksylbeskyttende gruppe og R_2 representerer hydrogen eller en hydroksylbeskyttende gruppe, med det forbehold at ikke både R_1 og R_2 representerer hydrogen, eller hvor D representerer en dihydroksylbeskyttende gruppe
- (b) forestring av hydroksylgruppen i 3-stillingen av forbindelser (III) eller (IV)
- 20 for å oppnå forbindelser med den generelle formel (V) eller (VI)

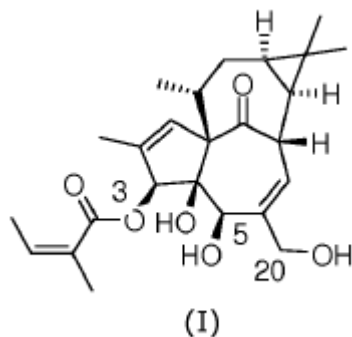


hvor R_1 , R_2 og D er som beskrevet ovenfor, og hvor trinn (b) omfatter å omsette forbindelse (III) eller (IV) med:

- (i) metylangelat,
- (ii) angeloylchlorid i nærvær av en base, i et passende løsningsmiddel,
- (iii) angelikasyre anhydrid, eller
- (iv) et blandet angelikasyre anhydrid;

10 og

(c) fjerne de hydroksylbeskyttende gruppene R_1 eller R_2 , eller R_1 og R_2 eller D fra forbindelser (V) eller (VI) for å oppnå ingenol-3-angelat (1).



15

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor R_1 representerer hydrogen eller en eter-, acetal-, ketal-, silyleter-, ester-, karbonat- eller en sulfenat-avledet hydroksylbeskyttende gruppe, og R_2 representerer hydrogen eller en eter-, acetal-, ketal-, silyleter-, ester-, karbonat- eller en sulfenat-avledet hydroksylbeskyttende gruppe.

20

3. Fremgangsmåte ifølge krav 1, karakterisert ved at D representerer en acetal-, ketal-, diacetal-, diketal-, ortoester-, silyl-, boronat- eller karbonat-avledet dihydroksylbeskyttende gruppe.

4. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2, hvor R_1 er valgt fra gruppen bestående av hydrogen eller [(3,4-dimetoksybenzyl)oksy]metyl, guaiacolmetyl, 2-metoksyetoksymetyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, 1-etoksyetyl, 1-metyl-1-metoksyetyl, allyl, prenyl, *p*-metoksybenzyl, trifenylmetyl, 2-
 5 (trimetylsilyl)etoksymetyl, trietylsilyl, triisopropylsilyl, *tert*-butyldimetylsilyl, dimetylisopropylsilyl, dietylisopropylsilyl, *tert*-butyldifenylsilyl, trifenylsilyl, acetyl, kloracetyl, fenoksyacetyl eller angeloyl.

5. Fremgangsmåte ifølge krav 1, 2 eller 4, hvor R_2 er valgt fra gruppen
 10 bestående av hydrogen eller [(3,4-dimetoksybenzyl)oksy]metyl, guaiacolmetyl, 2-metoksyetoksymetyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, 1-etoksyetyl, 1-metyl-1-metoksyetyl, allyl, prenyl, *p*-metoksybenzyl, trifenylmetyl, 2-(trimetylsilyl)etoksymetyl, trietylsilyl, triisopropylsilyl, *tert*-butyldimetylsilyl, dimetylisopropylsilyl, dietylisopropylsilyl, *tert*-butyldifenylsilyl, trifenylsilyl, acetyl,
 15 kloracetyl, fenoksyacetyl eller angeloyl.

6. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 3, hvor D er valgt fra gruppen bestående av isopropyliden, cyklopentyliden, cykloheksyliden, *p*-metoksybenzyliden, metoksymetylen, 2-oksacyklopentyliden, 2,3-dimetoksybutan-2,3-di-yl, 1, 2-
 20 dimetoksykloheksan-1,2-di-yl, oktahydro-[2,2']-bipyran-2,2'-di-yl, di-*tert*-butylsilylen, 1,3-(1,1,3,3-tetraisopropylidisiloksanyliden), fenylboronat, 3-pentyliden, 2,4-dimetyl-3-pentyliden, 2,6-dimetyl-4-heptyliden, 3,3-dimetyl-2-butyliden, 1-fenyl-1-etyliden, benzyliden, 2,4-dimetoksybenzyliden, 4-nitrobenzyliden, 2,4,6-trimetylbenzyliden, 2,2-dimetyl-1-propyliden, etoksymetylen
 25 eller isopropoksymetylen.

7. Fremgangsmåte ifølge krav 6, hvor D er isopropyliden.

8. Fremgangsmåte ifølge krav 1, 2 eller 4, hvor R_1 representerer en
 30 hydroksylbeskyttende gruppe og R_2 representerer hydrogen.

9. Fremgangsmåte ifølge krav 1, 2, 4 eller 5, hvor trinn (b) omfatter å omsette forbindelse (III) eller (IV), med metylangelat, angeloylklorid, angelikasyre-anhydrid, [(*Z*)-2-metylbut-2-enoyl]-2,4,6-triklorbenzoat eller angeloyl-4-
 35 nitrobenzoylanhydrid.

10. Fremgangsmåte ifølge krav 1, 2, 4 eller 5, hvor trinn (b) omfatter å omsette forbindelse (III) eller (IV) med angeloylklorid, angelikasyre-anhydrid, [(*Z*)-2-

metylbut-2-enoyl]-2,4,6-triklorbenzoat eller angeloyl-4-nitrobenzoylanhydrid.

11. Fremgangsmåte ifølge krav 1, 2, 4 eller 5, hvor trinn (b) omfatter å omsette forbindelse (III) eller (IV) med angelikasyre-anhydrid:

5

- (i) uten katalysator; eller
- (ii) i nærvær av en sur katalysator, for eksempel en syre så som perklorsyre eller en Lewis-syre så som skandium (III) triflat eller vismut (III) triflat; eller

10

- (iii) i nærvær av en base så som natriumhydrogenkarbonat, trietylamin, litiumheksametyldisilazid, natriumheksametyldisilazid, kaliumheksametyldisilazid, pyridin, cesiumkarbonat eller 4-(dimetylamino)pyridin;

15

i et egnet løsningsmiddel så som tetrahydrofuran, MeCN, pyridin eller metyl-*tert*-butyleter.

20

12. Fremgangsmåte ifølge krav 11, hvor trinn (b) omfatter å omsette forbindelse (III) eller (IV) med angelikasyre-anhydrid i nærvær av en base valgt fra natriumhydrogenkarbonat, trietylamin, litiumheksametyldisilazid, natriumheksametyldisilazid, kaliumheksametyldisilazid, pyridin, cesiumkarbonat og 4-(dimetylamino)pyridin.

25

13. Fremgangsmåte ifølge krav 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8, hvor trinn (b) omfatter å omsette forbindelse (III) eller (IV) med et blandet angelikasyre-anhydrid valgt fra angeloyl-2,4,6 -triklorbenzoylanhydrid, [(Z)-2-metylbut-2-enoyl]-2,4,6-triklorbenzoat og angeloyl-4-nitrobenzoylanhydrid:

30

- (i) uten katalysator; eller
- (ii) i nærvær av en sur katalysator som anvender en syre så som perklorsyre eller en Lewis-syre så som skandium (III) triflat eller vismut (III) triflat; eller
- (iii) i nærvær av en base så som natriumhydrogenkarbonat eller trimetylamin;

i et egnet løsningsmiddel så som toluen.

14. Fremgangsmåte ifølge krav 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8, hvor trinn (b) omfatter å omsette forbindelse (III) eller (IV) med angeloylklorid.
15. Fremgangsmåte ifølge krav 14, hvor forestringen ved reaksjon med angeloylklorid finner sted:
i nærvær av en base så som pyridin, trietylamin, litiumheksametyldisilazid eller 4-(dimetylamino)pyridin;
i et egnet løsningsmiddel så som pyridin eller tetrahydrofuran.
16. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 eller 9-15, hvor forbindelsen med den generelle formel (IV) er valgt fra gruppen bestående av
Ingenol-5,20-(3-pentyliden)-ketal,
Ingenol-5,20-(2,4-dimetyl-3-pentyliden)-ketal,
Ingenol-5,20-(2,6-dimetyl-4-heptyliden)-ketal,
Ingenol-5,20-cyklopentyliden-ketal,
Ingenol-5,20-cykloheksyliden-ketal,
Ingenol-5,20-(3,3-dimetyl-2-butyliden)-ketal,
Ingenol-5,20-(1-fenyl-1-etyliden)-ketal,
Ingenol-5,20-benzylidene-acetal,
Ingenol-5,20-(4-metoksybenzyliden)-acetal,
Ingenol-5,20-(2,4-dimetoksybenzyliden)-acetal,
Ingenol-5,20-(4-nitrobenzyliden)-acetal,
Ingenol-5,20-(2,4,6-trimetylbenzyliden)-acetal,
Ingenol-5,20-(2,2-dimetyl-1-propyliden)-acetal,
Ingenol-5,20-metyl-ortoformiat,
Ingenol-5,20-etyl-ortoformiat,
Ingenol-5,20-(prop-2-yl)-ortoformiat,
Ingenol-5,20-(di(*tert*-butyl)silylen)-eter.