



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

(11) **NO/EP 2639222 B1**

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 213/73 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

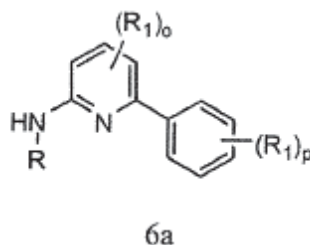
(21)	Translation Published	2017.01.09
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.08.31
(86)	European Application Nr.	12196502.4
(86)	European Filing Date	2008.12.04
(87)	The European Application's Publication Date	2013.09.18
(30)	Priority	2007.12.07, US, 12181 P 2008.10.30, US, 109573 P
(84)	Designated Contracting States:	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
	Designated Extension States:	AL BA RS
(62)	Divided application	EP2231606, med inndato 2008.12.04
(73)	Proprietor	Vertex Pharmaceuticals Incorporated, 50 Northern Avenue, Boston, MA 02210, US- USA
(72)	Inventor	Siesel, David, 11145 Papoose Ct., San Diego, CA California 92127, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua, 0306 OSLO, Norge

(54)	Title	Process for producing cycloalkylcarboxiamido-pyridine benzoic acids
(56)	References Cited:	WO-A-2007/056341 WO-A1-02/096421 WO-A1-2004/072038 YIN JINGJUN ET AL: "A general and efficient 2-amination of pyridines and quinolines", JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 72, no. 12, June 2007 (2007-06), pages 4554-4557, XP002514944, ISSN: 0022-3263 LUKASZ KACZMAREK ET AL: "An Excellent Method for the Mild and Safe Oxidation of N- Heteroaromatic Compounds and Tertiary Amines", CHEMISCHE BERICHTE, vol. 125, no. 8, 1 August 1992 (1992-08-01), pages 1965-1966, XP55074047, ISSN: 0009-2940, DOI: 10.1002/cber.19921250825

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 å fremstille en forbindelse med formel 6a:



hvor

- 5 R er H, C₁₋₆-alifatisk forbindelse, aryl, aralkyl, heteroaryl, cykloalkyl eller heterocykloalkyl;

R₁ er uavhengig valgt fra -R^J, -OR^J, -N(R^J)₂, -NO₂, halogen, -CN, -C₁₋₄-halogenalkyl, -C₁₋₄-halogenalkoksy, -C(O)N(R^J)₂, -NR^JC(O)R^J, -SOR^J, -SO₂R^J, -SO₂N(R^J)₂, -NR^JSO₂R^J, -COR^J, -CO₂R^J, -NR^JSO₂N(R^J)₂, -COCOR^J;

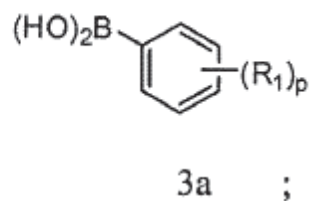
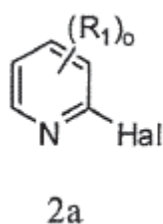
- 10 R^J er hydrogen eller C₁₋₆-alifatisk forbindelse;

o er et heltall fra og med 0 til og med 3; og

p er et heltall fra og med 0 til og med 5;

omfattende trinnene å:

- ib) tilveiebringe forbindelse 2a og forbindelse 3a,



hvor

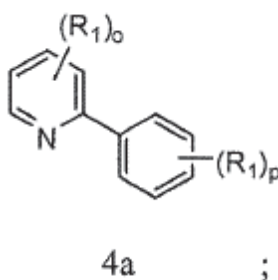
R_1 er uavhengig valgt fra $-R^J$, $-OR^J$, $-N(R^J)_2$, $-NO_2$, halogen, $-CN$, $-C_{1-4}$ -halogenalkyl, $-C_{1-4}$ -halogenalkoksy, $-C(O)N(R^J)_2$, $-NR^J C(O)R^J$, $-SOR^J$, $-SO_2R^J$, $-SO_2N(R^J)_2$, $-NR^J SO_2R^J$, $-COR^J$, $-CO_2R^J$, $-NR^J SO_2N(R^J)_2$, $-COCOR^J$;

R^J er hydrogen eller C_{1-6} -alifatisk forbindelse;

5 o er et heltall fra og med 0 til og med 4; og

p er et heltall fra og med 0 til og med 5;

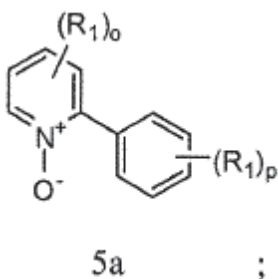
ii b) krysskoble forbindelse 2a og forbindelse 3a i en tofaset blanding omfattende vann, et første organisk løsemiddel, en første base og en overgangsmetallkatalysator for å danne forbindelse 4a,



10

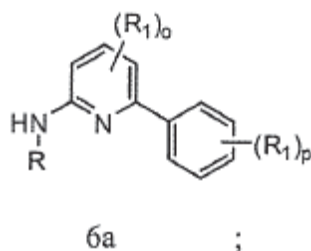
hvor R_1 , o og p har betydningene angitt for forbindelsene 2a og 3a ovenfor;

iiib) oksidere forbindelse 4a for å danne forbindelse 5a,



hvor R_1 , o og p har betydningene angitt for forbindelsene 2a og 3a ovenfor;

15 ivb) tilføye en amingruppe i 6-posisjon av pyridylenheten for å danne forbindelse 6a,



hvor amineringsreaksjonen utføres i nærvær av en sulfonylforbindelse, hvor

R er H, C₁₋₆-alifatisk forbindelse, aryl, aralkyl, heteroaryl, cykloalkyl eller heterocykloalkyl; og

5 R₁, o og p har betydningene angitt for forbindelsene 2a og 3a ovenfor.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor det første organiske løsemiddel er et aprotisk løsemiddel.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor det første organiske løsemiddel er toluen.

10 4. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor det første organiske løsemiddel er et protisk løsemiddel.

5. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor den første base er en uorganisk base.

6. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor den første base er kaliumkarbonat.

15 7. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor overgangsmetallkatalysatoren er en palladium-basert katalysator.

8. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor den palladium-baserte katalysator er Pd(dppf)Cl₂.

9. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor krysskoblingsreaksjonen utføres ved mellom 60°C og 100°C.

20 10. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor oksidasjonsreaksjonen utføres ved bruk av et peroksid.

11. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor oksidasjonsreaksjonen utføres ved bruk av pereddiksyre.
12. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor oksidasjonsreaksjonen utføres i nærvær av et anhydrid.
- 5 13. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor oksidasjonsreaksjonen utføres i nærvær av ftalsyreanhydrid.
14. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor oksidasjonsreaksjonen utføres ved mellom 25°C og 65°C.
- 10 15. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor amineringsreaksjonen utføres i nærvær av metansulfonsyreanhydrid.