



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2639223 B1

NORWAY

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

Norwegian Industrial Property Office

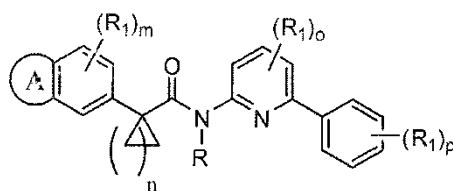
(21)	Translation Published	2017.06.12
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.03.29
(86)	European Application Nr.	12196511.5
(86)	European Filing Date	2008.12.04
(87)	The European Application's Publication Date	2013.09.18
(30)	Priority	2007.12.07, US, 12181 P 2008.10.30, 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 V. BAZANT ET AL: "Properties of sodium-bis-(2-methoxyethoxy)aluminiumhydri de. I. Reduction of some organic functional groups", TETRAHEDRON LETTERS, vol. 9, no. 29, 1 January 1968 (1968-01-01), pages 3303-3306, XP55073966, ISSN: 0040-4039, DOI: 10.1016/S0040-4039(00)89552-0 CERNY MILOSLAV ET AL: "Properties of sodium bis(2-methoxyethoxy)aluminum hydride. III. Reduction of carboxylic acids and their derivatives", COLLECTION OF CZECHOSLOVAK CHEMICAL COMMUNICATIONS, INSTITUTE OF ORGANIC CHEMISTRY & BIOCHEMISTRY, PRAGUE; CZ, vol. 34, no. 3, 1 March 1969 (1969-03-01), pages 1025-1032, XP009171707, ISSN: 0010-0765

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

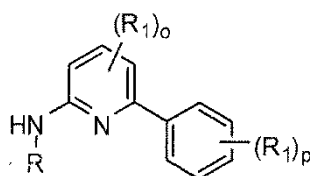
1. Fremgangsmåte for å fremstille en forbindelse med formel 1:



1

omfattende trinnet å:

- 5 ia) omsette en forbindelse med formel 6a:



6a

hvor

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

- 10 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;

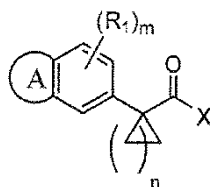
R^J er hydrogen eller C₁₋₆-alifatisk gruppe;

- 15 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;

med en forbindelse med formel 7a:

2



7a

hvor

A er en kondensert heterocykloalkylring;

5 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 gruppe;

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

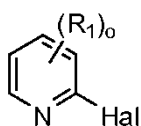
10 n er et heltall fra og med 1 til og med 4; og

X er et halogenid eller OH;

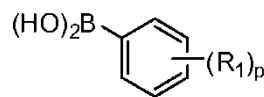
i et organisk løsemiddel i nærvær av en base;

hvor forbindelsen med formel 6a fremstilles ved de følgende trinn:

ib) tilveiebringe forbindelse 2a og forbindelse 3a,



2a



3a ;

15

hvor

R_1 er uavhengig valgt fra $-R^J$, $-OR^J$, $-N(R^J)_2$, $-NO_2$, halogen, $-CN$, $-C_{1-4}$ -halogenalkyl, $-C_{1-4}$ -

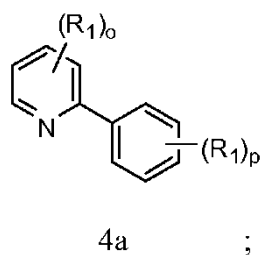
halogenalkoksy, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^j)_2$, $-\text{NR}^j\text{C}(\text{O})\text{R}^j$, $-\text{SOR}^j$, $-\text{SO}_2\text{R}^j$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^j)_2$,
 $-\text{NR}^j\text{SO}_2\text{R}^j$, $-\text{COR}^j$, $-\text{CO}_2\text{R}^j$, $-\text{NR}^j\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^j)_2$, $-\text{COCOR}^j$;

R^j er hydrogen eller C_{1-6} -alifatisk gruppe;

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

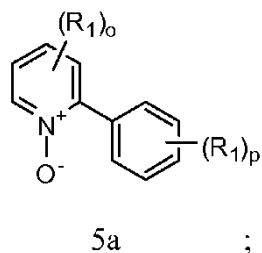
5 p er et heltall fra og med 0 til og med 5;

ii b) krysskoble forbindelse 2a og forbindelse 3a i en tofaset blanding omfattende vann, et organisk løsemiddel, en 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;

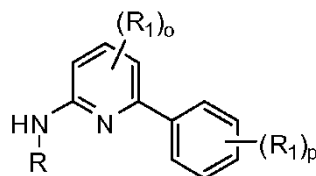
ii b) oksidere forbindelse 4a for å danne forbindelse 5a



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

15 iv b) tilsette en amingruppe til 6-posisjon av pyridylenheten for å danne forbindelse 6a

4



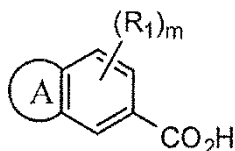
6a ;

hvor amineringsreaksjonen utføres i nærvær av en sulfonfylforbindelse, og hvor R er H, C₁₋₆-alifatisk gruppe, aryl, aralkyl, heteroaryl, cykloalkyl eller heterocykloalkyl og R₁, o og p har betydningene angitt for forbindelsene 2a og 3a ovenfor.

5

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor forbindelse 7a fremstilles ved de følgende trinn:

ic) redusere forbindelse 10a i et organisk løsemiddel:



10a

10 hvor

A er kondensert 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;

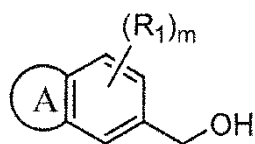
15

R^J er hydrogen eller C₁₋₆-alifatisk gruppe; og

m er et heltall fra og med 0 til og med 3,

med et reduksjonsmiddel for å danne forbindelse 11a:

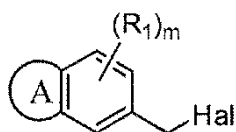
5



11a

hvor ring A, R_1 og m har betydningene angitt for forbindelse 10a ovenfor;

iiic) omsette forbindelse 11a med et første halogeneringsmiddel i et organisk løsemiddel for å danne forbindelse 12a:

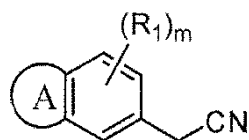


12a

5

hvor ring A, R_1 og m har betydningene angitt for forbindelse 10a ovenfor, og Hal er et halogenid;

iiic) omsette forbindelse 12a med et cyanid for å danne forbindelse 13a:

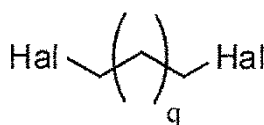


13a

10

hvor ring A, R_1 og m har betydningene angitt for forbindelse 10a ovenfor;

ivc) omsette forbindelse 13a med en forbindelse med formel 13aa i nærvær av en base:



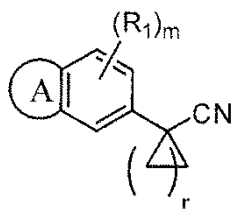
13aa

hvor

Hal er et halogenid; og

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

for å danne en forbindelse med formel 14a:



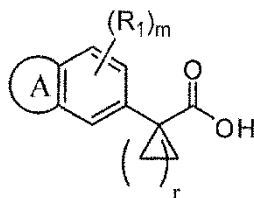
14a

5 hvor

r er et heltall fra og med 1 til og med 4; og

ring A, R₁ og m har betydningene angitt for forbindelse 10a ovenfor;

vc) sekvensielt omsette forbindelse 14a med en hydroksidbase og en syre for å danne forbindelse 15a, som er forbindelse 7a når X = OH:

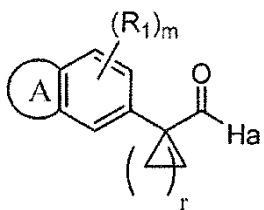


15a

10

hvor r, ring A, R₁ og m har betydningene angitt for forbindelse 14a ovenfor;
og

vic) omsette forbindelse 15a med et andre halogeneringsmiddel i et organisk løsemiddel for å danne forbindelse 16a, som er forbindelse 7a når X = halogenid:



16a

hvor

Hal er halogenid; og

r, ring A, R₁ og m har betydningene angitt for forbindelse 14a ovenfor.

- 5 3. Fremgangsmåte ifølge krav 2, hvor det organiske løsemiddel som brukes i trinn ic er et aprotisk løsemiddel.
4. Fremgangsmåte ifølge krav 2, hvor det organiske løsemiddel som brukes i trinn ic er toluen.
5. Fremgangsmåte ifølge krav 2, hvor reduksjonsmidlet er et hydrid.
- 10 6. Fremgangsmåte ifølge krav 2, hvor reduksjonsmidlet er natrium-bis(2-metoksyetoksy)aluminiumhydrid.
7. Fremgangsmåte ifølge krav 2, hvor reduksjonsreaksjonen utføres ved mellom 15°C og 40°C.
8. Fremgangsmåte ifølge krav 2, hvor det organiske løsemiddel som brukes i
- 15 trinn iic er et aprotisk løsemiddel.
9. Fremgangsmåte ifølge krav 2, hvor det organiske løsemiddel som brukes i trinn iic er metyl-t-butyleter.
10. Fremgangsmåte ifølge krav 2, hvor det første halogeneringsmiddel er tionylklorid.
- 20 11. Fremgangsmåte ifølge krav 2, hvor omsetningen av forbindelse 11a med en første halogeneringsreaksjon utføres ved mellom 15°C og 30°C.

12. Fremgangsmåte ifølge krav 2, hvor cyanidet er natriumcyanid.
13. Fremgangsmåte ifølge krav 2, hvor omsetningen av forbindelse 12a med et cyanid utføres ved mellom 30°C og 40°C.
14. Fremgangsmåte ifølge krav 2, hvor basen i trinn ivc er en uorganisk base.
- 5 15. Fremgangsmåte ifølge krav 2, hvor basen i trinn ivc er kaliumhydroksid.
16. Fremgangsmåte ifølge krav 2, hvor forbindelse 13aa er 1-brom-2-kloretan.
17. Fremgangsmåte ifølge krav 2, hvor omsetningen av forbindelse 13a med en forbindelse med formel 13aa utføres ved mellom 50°C og 90°C.
18. Fremgangsmåte ifølge krav 2, hvor hydroksidbasen er natriumhydroksid.
- 10 19. Fremgangsmåte ifølge krav 2, hvor syren i trinn vc er en uorganisk syre.
20. Fremgangsmåte ifølge krav 2, hvor syren i trinn vc er saltsyre.
21. Fremgangsmåte ifølge krav 2, hvor den sekvensielle omsetning av forbindelse 14a med en hydroksidbase og syre utføres ved mellom 70°C og 90°C.
22. Fremgangsmåte ifølge krav 2, hvor det organiske løsemiddel i trinn vic er et
15 aprotisk løsemiddel.
23. Fremgangsmåte ifølge krav 2, hvor det organiske løsemiddel i trinn vic er toluen.
24. Fremgangsmåte ifølge krav 2, hvor det andre halogeneringsmiddel er tionylklorid.
- 20 25. Fremgangsmåte ifølge krav 2, hvor omsetningen av forbindelse 15a med et andre halogeneringsmiddel utføres ved mellom 40°C og 80°C.