



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2970263 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 471/04 (2006.01)
C07C 67/00 (2006.01)

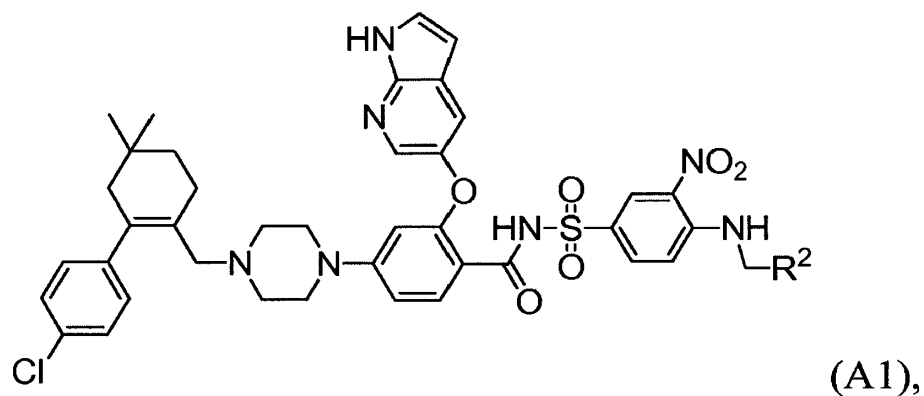
Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.10.15
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.05.09
(86)	European Application Nr.	14715501.4
(86)	European Filing Date	2014.03.12
(87)	The European Application's Publication Date	2016.01.20
(30)	Priority	2013.03.13, US, 201361780621 P 2014.03.04, US, 201461947850 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
	Designated Extension States:	BA; ME
(73)	Proprietor	Abbvie Inc., 1 North Waukegan Road, North Chicago, IL 60064, US-USA
(72)	Inventor	BARKALOW, Jufang, 1027 Knollwood Road, Deerfield, IL 60015, US-USA CALIFANO, Jean-Christophe, 6167 North Bay Ridge, Whitefish Bay, WI 53217, US-USA CHAN, Vincent S., 734 Hinman Avenue 1, Evanston, IL 60202, US-USA CHRISTENSEN, Alan, C., 2147 West Wicklow Lane, Round Lake, IL 60073, US-USA GRIEME, Timothy A., 4942 N. Winchester Avenue, Chicago, IL 60640, US-USA KU, Yi-Yin, 23 River Oaks Circle, Buffalo Grove, IL 60089, US-USA MULHERN, Mathew M., 1009 Oaktree Trail, Lake Villa, IL 60046, US-USA PU, Yu-ming M., 5507 Notting Hill Road, Gurnee, IL 60031, US-USA
(74)	Agent or Attorney	PLOUGMANN VINGTOFT, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

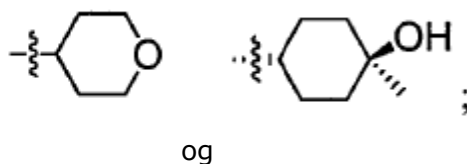
(54)	Title	PROCESSES FOR THE PREPARATION OF AN APOPTOSIS-INDUCING AGENT
(56)	References Cited:	P. G. GASSMAN ET AL: "A General Procedure for the Base-Promoted Hydrolysis of Hindered Esters at Ambient Temperatures", J. ORG. CHEM, vol. 42, no. 5, 1 January 1977 (1977-01-01), pages 918-920, XP055115941,, T. RAUSIS ET AL: "The Basicity Gradient-Driven Migration of Iodine: Conferring Regioflexibility on the Substitution of Fluoroarenes", EUR. J. ORG. CHEM., 1 January 2002 (2002-01-01), pages 3351-3358, XP55115669,, WO-A1-2011/150016, "Preparation of t-Butyl-3-Bromo-5-Formylbenzoate Through Selective Metal-Halogen Exchange

Reactions", ORGANIC SYNTHESSES, vol. 89, 1 January 2012 (2012-01-01), page 460, XP55128994, ISSN: 0078-6209, DOI: 10.15227/orgsyn.089.0460, V. BAVETSIAS ET AL.: "Synthesis of N-substituted derivatives of tert-butyl 4-aminobenzoate via a palladium-catalysed reaction", J. CHEM. RESEARCH (S), 1 September 2000 (2000-09-01), pages 418-419, XP055324460,, WO-A1-2012/071336

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/>

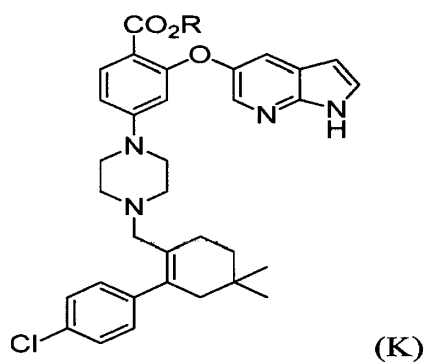
Patentkrav**1. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel A1:**

hvor R^2 er valgt fra



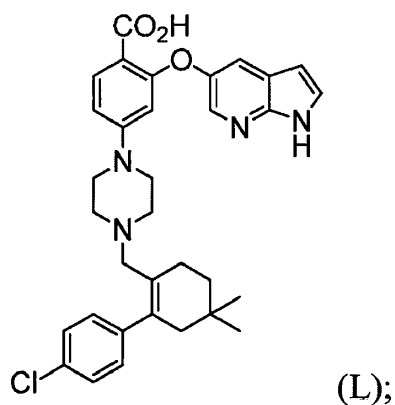
som omfatter:

(a) å kombinere en forbindelse med formel (K):



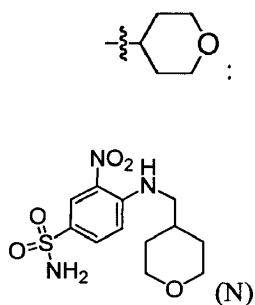
hvor R er C_1 - til C_{12} -alkyl,

med et tert-butoksidsalt, et aprotisk organisk løsningsmiddel og vann for å tilveiebringe en forbindelse med formel (L):

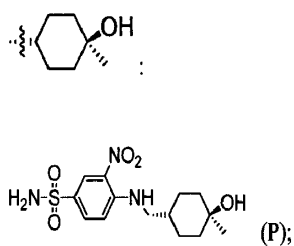


og

(b") å kombinere forbindelsen med formel (L) med 1-metyl-3-(3-dimetylaminopropyl)karbodiimidhydroklorid, 4-dimetylaminopyridin, et organisk løsningsmiddel og enten en forbindelse med formel (N), for å tilveiebringe en forbindelse med formel (A1) hvori R^2 er

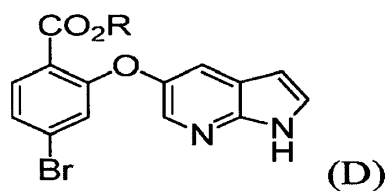


eller en forbindelse med formel (P), for å tilveiebringe en forbindelse med formel (A1) hvori R^2 er



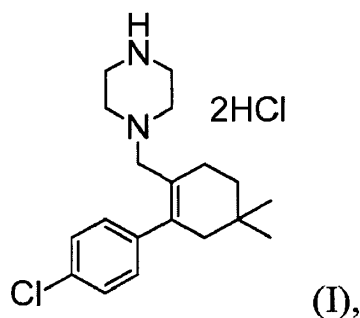
for derved å tilveiebringe en forbindelse med formel (A1);
hvori forbindelsen med formel (K) fremstilles ved:

(d) å kombinere en forbindelse med formel (D):



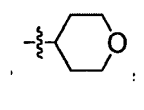
med en forbindelse med formel (I):

3



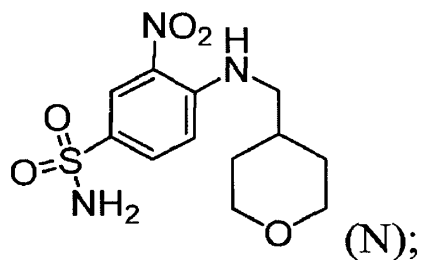
en palladiumkilde, et tert-butoksidsalt og en fosfinligand i et aprotisk organisk løsningsmiddel for å tilveiebringe forbindelsen med formel (K).

2. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori R^2 er



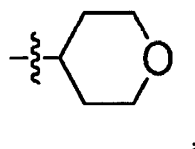
og trinn (b'') omfatter:

(b'') å kombinere forbindelsen med formel (L) med 1-etyl-3-(3-dimetylamino-propyl)karbodiimidhydroklorid, 4-dimetylamino-pyridin, et organisk løsningsmiddel og forbindelsen med formel (N):



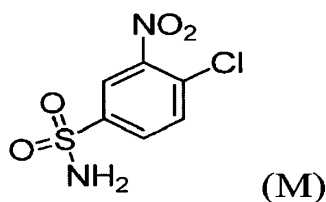
for å tilveiebringe en forbindelse med formel (A1).

3. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori R^2 er



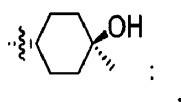
og prosessen videre omfatter:

(c'') å kombinere en forbindelse med formel (M):



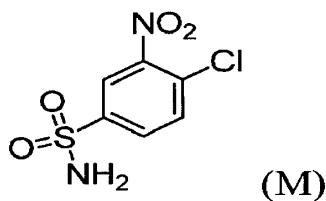
med en tertiær aminbase, et organisk løsningsmiddel og (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanamin eller et salt derav, for å tilveiebringe forbindelsen med formel (N).

4. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori R² er



og prosessen videre omfatter:

(c'') å kombinere en forbindelse med formel (M):



med en tertiær aminbase, et organisk løsningsmiddel og (1R,4R)-4-(aminometyl)-1-metylsykloheksanol eller et salt derav, for å tilveiebringe forbindelsen med formel (P).

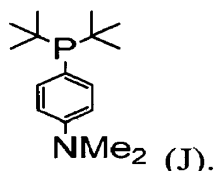
5. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, hvori i trinn (a) velges tert-butoksidsaltet fra gruppen som består av natrium-tert-butoksid og kalium-tert-butoksid.

6. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 3-5, hvori i trinn (c'') er den tertiære aminbasen N,N-diisopropyletylamin.

7. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori forbindelsen med formel (I) kombineres med en base før kombinasjonen av trinn (d).

8. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6 og krav 7, hvori i trinn (d) er palladiumkilden Pd_2dba_3 eller $[(\text{cinnamyl})\text{PdCl}]_2$.

9. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 6, 7 og 8, hvori fosfinliganden i trinn (d) er en forbindelse med formel (J):



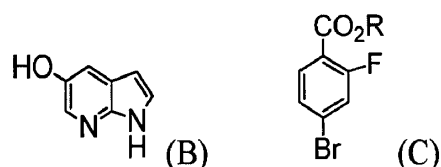
10. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, 7, 8 og 9, hvori palladiumkilden er Pd_2dba_3 , en katalytisk mengde av Pd_2dba_3 anvendes i forhold til mengden av forbindelse (I), og hvori den katalytiske mengden av Pd_2dba_3 er fra ca. 0,5 molprosent til ca. 2 molprosent.

11. Fremgangsmåten ifølge krav 10, hvori en katalytisk mengde av forbindelsen med formel (J) anvendes i forhold til mengden av forbindelse (I), og hvori den katalytiske mengden av forbindelsen med formel (J) er fra ca. 1 molprosent til ca. 5 molprosent.

12. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, hvori i trinn (d) er tert-butoksidsaltet valgt fra gruppen som består av natrium-tert-butoksid og kalium-tert-butoksid.

13. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-12, hvori fremgangsmåten videre omfatter:

(e) å kombinere en forbindelse med formel (B) med en forbindelse med formel (C):

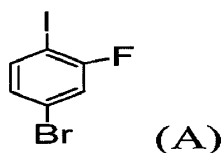


og et tert-butoksidsalt i et organisk løsningsmiddel for å tilveiebringe forbindelsen med formel (D).

14. Fremgangsmåten ifølge krav 13, hvori i trinn (e) er tert-butoksidsaltet valgt fra gruppen som består av natrium-tert-butoksid og kalium-tert-butoksid.

15. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 13 eller 14, hvori fremgangsmåten videre omfatter:

(f) å kombinere en forbindelse med formel (A):



med R^1MgX i et aprotisk organisk løsningsmiddel; hvori R^1 er C_1 - til C_6 -alkyl og X er Cl, Br, eller I;

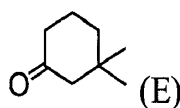
(g) å kombinere et C_1 - til C_{12} -alkylklorformat eller et di-(C_1 - til C_{12} -alkyl)dikarbonat med produktet i trinn (f), for å tilveiebringe forbindelsen med formel (C).

16. Fremgangsmåten ifølge krav 15, hvori i trinn (f), er R^1 isopropyl.

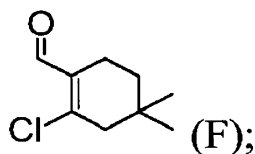
17. Fremgangsmåten ifølge krav 15 eller 16, hvori i trinn (f) er R tert-butyl og di-(C_1 - til C_{12} -alkyl)dikarbonatet er di-tert-butyldikarbonat.

18. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-17, hvori fremgangsmåten videre omfatter:

(h) å kombinere en forbindelse med formel (E):

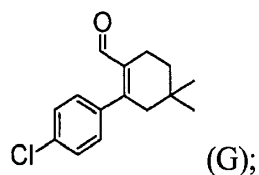


med dimetylformamid og $POCl_3$ for å tilveiebringe en forbindelse med formel (F):

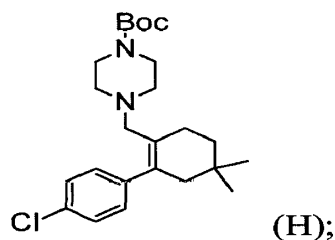


(i) å kombinere forbindelsen med formel (F) med en palladiumkilde og 4-klorfenylborholdig syre i et organisk løsningsmiddel for å tilveiebringe en forbindelse

med formel (G):



(j) å kombinere forbindelsen med formel (G) med BOC-piperazin og natriumtriacetoksyborhydrid i et organisk løsemiddel for å tilveiebringe en forbindelse med formel (H):



og

(k) å kombinere forbindelsen med formel (H) med saltsyre for å tilveiebringe forbindelsen med formel (I).

19. Fremgangsmåten ifølge krav 18, hvori i trinn (i) er palladiumkilden Pd(OAc)₂.

20. Fremgangsmåten ifølge krav 18 eller 19, hvori trinn (i) omfatter kombinerings av tetrabutylammoniumbromid med forbindelsen med formel (F), palladiumkilden og 4-klorfenylborholdig syre i det organiske løsningsmidlet.

21. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 18-20, hvori trinn (j) videre omfatter fremstilling av forbindelsen med formel (H) som et krystallinsk faststoff.

22. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 18-21, hvori trinn (k) videre omfatter fremstilling av forbindelsen med formel (I) som et krystallinsk faststoff.

23. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-22, hvori R er valgt fra gruppen som består av metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, tert-butyl, isobutyl og neobutyl.

24. Fremgangsmåten ifølge krav 23, hvori R er tert-butyl.