



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3060551 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C07D 213/89 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01) C07D 213/61 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2020.01.20
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.09.18
(86)	European Application Nr.	14795565.2
(86)	European Filing Date	2014.10.17
(87)	The European Application's Publication Date	2016.08.31
(30)	Priority	2013.10.22, EP, 13189784
(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	Chiesi Farmaceutici S.p.A., Via Palermo, 26/A, 43100 Parma, Italia
(72)	Inventor	FALCHI, Alessandro, c/o CHIESI FARMACEUTICI S.p.A. Via Palermo 26/A, I-43100 Parma, Italia LUTERO, Emilio, c/o CHIESI FARMACEUTICI S.p.A. Via Palermo 26/A, I-43100 Parma, Italia FERRARI, Emanuele, c/o CHIESI FARMACEUTICI S.p.A. Via Palermo 26/A, I-43100 Parma, Italia PIVETTI, Fausto, c/o CHIESI FARMACEUTICI S.p.A. Via Palermo 26/A, I-43100 Parma, Italia BUSSOLATI, Rocco, c/o CHIESI FARMACEUTICI S.p.A. Via Palermo 26/A, I-43100 Parma, Italia MARIANI, Edoardo, c/o CHIESI FARMACEUTICI S.p.A. Via Palermo 26/A, I-43100 Parma, Italia VECCHI, Orsola, c/o CHIESI FARMACEUTICI S.p.A. Via Palermo 26/A, I-43100 Parma, Italia BAPPERT, Erhard, c/o CHIESI FARMACEUTICI S.p.A. Via Palermo 26/A, I-43100 Parma, Italia VENTRICI, Caterina, c/o CHIESI FARMACEUTICI S.p.A. Via Palermo 26/A, I-43100 Parma, Italia
(74)	Agent or Attorney	OSLO PATENTKONTOR AS, Hoffsvæien 1A, 0275 OSLO, Norge

(54) Title **PROCESS FOR THE PREPARATION OF A PDE4 INHIBITOR**

(56) References

Cited:

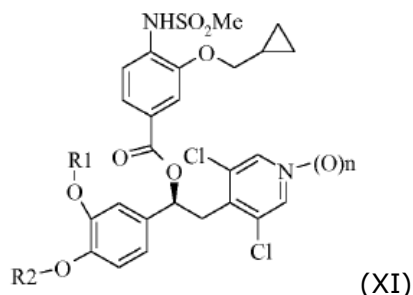
WO-A1-2010/089107

CAIRA M R: "CRYSTALLINE POLYMORPHISM OF ORGANIC COMPOUNDS", TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 198, 1 January 1998 (1998-01-01), pages 163-208, XP001156954, ISSN: 0340-1022, DOI: 10.1007/3-540-69178-2_5

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/>

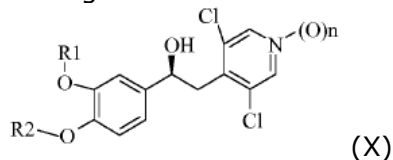
Patentkrav

1. Fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser med formel **(XI)**

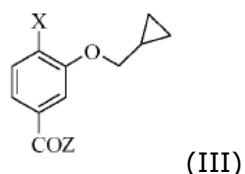


5 hvor n er 0 eller 1 og R₁ og R₂, uafhængig er valgt i en gruppe bestående af H, lineær eller forgrenet (C₁-C₆) alkyl, eventuelt substitueret med en eller flere substituenten valgt fra gruppen bestående af: halogenatomer, (C₃-C₇) cykloalkyl, og lineær eller forgrenet (C₂-C₆) alkynyl, hvilken fremgangsmåde omfatter:

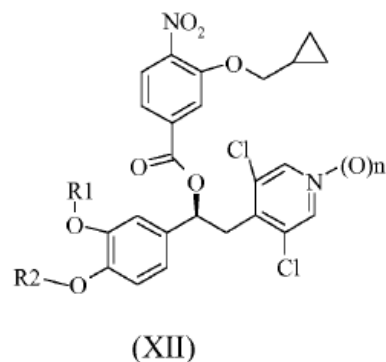
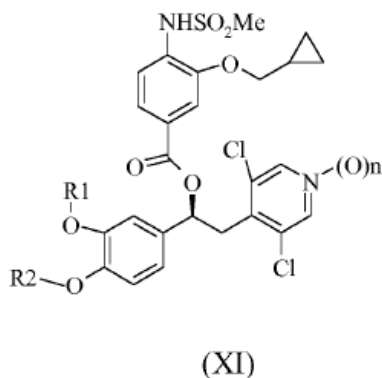
a) omsetning av en forbindelse med formel (X)



10 hvor n er 0 eller 1, med en forbindelse med formel (III)

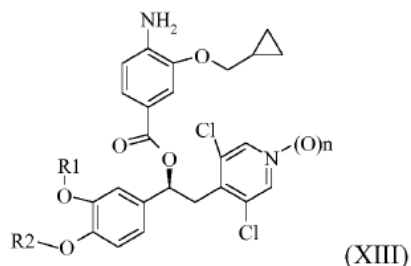


15 hvor X er valgt fra $\text{-NHSO}_2\text{Me}$ og -NO_2 og Z er valgt fra -OH , klor, brom, lineær eller forgrenet ($\text{C}_1\text{-C}_6$) alkoksy, aryloksy, arylalkoksy, ($\text{C}_1\text{-C}_6$) alkylkarbonyloksy, arylkarbonyloksy og aryl ($\text{C}_1\text{-C}_6$) alkylkarbonyloksy for å oppnå en forbindelse med formel (XI) hvor n er 0 eller 1 eller en forbindelse med formel (XII)



hvor R1, R2 og n har de ovenfor angitte betydningene; og når en forbindelse med formel (XII) oppnås i trinn (a):

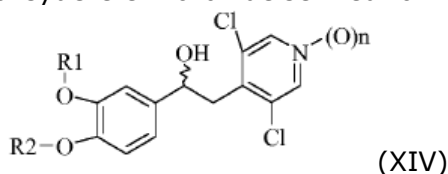
20 b) å redusere den til en tilsvarende forbindelse med formel (XIII)



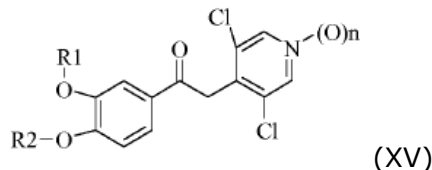
hvor R1, R2 og n har de ovenfor angitte betydninger, og å omsette den med metansulfonylhalogenid for å oppnå en forbindelse med formel (XI) hvor n har de ovenfor angitte betydningene;

- 5 og hvor forbindelsen med formel (X) i trinn (a) oppnås ifølge et hvilket som helst av de alternative trinnene (c1) eller (c2) ved:

(c1) å oksydere en forbindelse med formel (XIV)

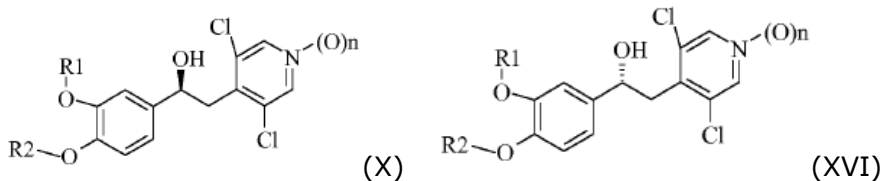


hvor n er 0 eller 1 for å oppnå en forbindelse med formel (XV)



10

hvor n er 0 eller 1, og deretter enantioselektiv reduksjon av den for å oppnå en forbindelse med formel (X) hvor n har de ovenfor angitte betydningene; eller c2) kromatografisk separering av en forbindelse med formel (XIV) hvor n er 0 eller 1, for å oppnå både en forbindelse med formel (X) og en forbindelse med formel (XVI)



15

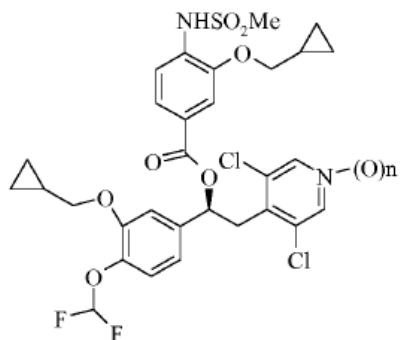
hvor n har de ovenfor angitte betydningene;

og eventuelt oksydere forbindelsen med formel (XVI) oppnådd i trinn (c2) til en tilsvarende forbindelse med formel (XV) for deretter å bli redusert til en forbindelse med formel (XIV) hvor n er 0 eller 1 og opparbeides i den følgende kromatografiske separasjon prosess;

20

og hvor alle forbindelsene med formel (XI), (X), (XII), (XIII), (XIV), (XV) eller (XVI) hvor n er 1 kan oppnås ved å oksidere de tilsvarende forbindelser hvor n er 0.

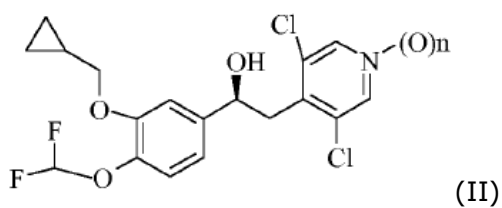
- 25 2. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (I) ifølge krav 1



(I)

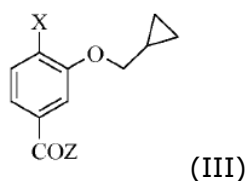
hvor n er 0 eller 1, hvilken fremgangsmåte omfatter:

a) omsetning av en forbindelse med formel (II)



(II)

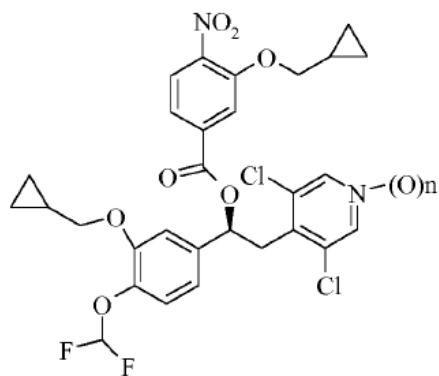
5 hvor n er 0 eller 1, med en forbindelse med formel (III)



(III)

hvor X er valgt fra $-NHSO_2Me$ og $-NO_2$ og Z er valgt fra $-OH$, klor, brom, lineær eller forgrenet (C_1-C_6) alkoksy, aryloksy, arylalkoksy, (C_1-C_6) alkylkarbonyloksy, arylkarbonyloksy og aryl (C_1-C_6) alkylkarbonyloksy for å oppnå en forbindelse med formel (I) hvor n er 0 eller 1 eller en forbindelse med formel (IV)

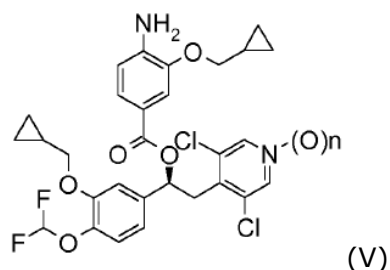
10



(IV)

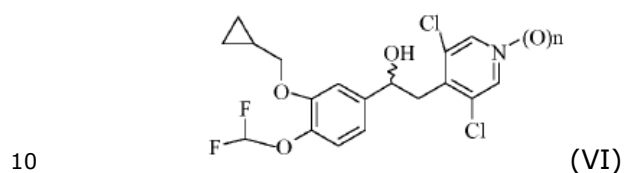
hvor n har de ovenfor angitte betydningene og X er $-\text{NO}_2$; og når en forbindelse med formel (IV) oppnås i trinn a):

b) å redusere den til en tilsvarende forbindelse med formel (V)

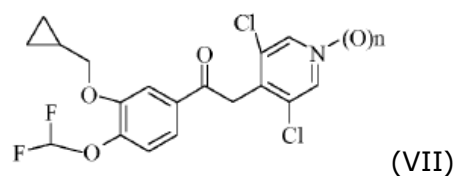


5 hvor n er 0 eller 1, og å omsette det med metansulfonylhalogenid for å oppnå en forbindelse med formel (I) hvor n har de ovenfor angitte betydninger; og hvor forbindelsen med formel (II) i trinn a) oppnås ifølge et hvilket som helst av de alternative trinnene c1) eller c2) ved:

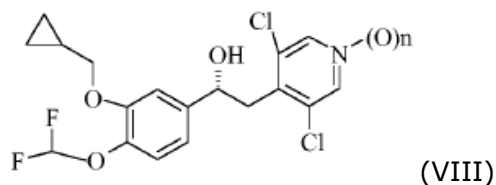
c1) å oksidere en forbindelse med formel (VI)



hvor n er 0 eller 1 for å oppnå en forbindelse med formel (VII)



15 hvor n er 0 eller 1, og deretter og enantioselektivt å redusere den for å oppnå en forbindelse med formel (II) hvor n har de ovenfor angitte betydningene; eller c2) kromatografisk separasjon av en forbindelse med formel (VI) hvor n er 0 eller 1, for å oppnå både en forbindelse med formel (II) og en forbindelse med formel (VIII)



hvor n har de ovenfor angitte betydningene;

og eventuelt oksydasjon av forbindelsen med formel (VIII) oppnådd i trinn c2) til en tilsvarende forbindelse med formel (VII) for deretter å bli redusert til en

5 forbindelse med formel (VI) hvor n er 0 eller 1 og repressert i den kromatografiske separasjonsprosessen;

og hvor alle forbindelsene med formel (I), (II), (IV), (V), (VI), (VII) eller (VIII) hvor n er 1, kan oppnås ved å oksidere de tilsvarende forbindelser hvor n er 0.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 2, omfattende å omsette i trinn a) en forbindelse
10 med formel (II) med en forbindelse med formel (III) hvor X er $\text{-NHSO}_2\text{Me}$.

4. Fremgangsmåte ifølge krav 2, omfattende å omsette i trinn a) en forbindelse med formel (II) med en forbindelse med formel (III) hvor X er -NO_2 for å oppnå en forbindelse med formel (IV) og, i trinn b), å redusere (IV) til det korresponderende
15 aminoderivat med formel (V) som deretter omsettes med et metansulfonylhalogenid for å oppnå en forbindelse med formel (I).

5. Fremgangsmåte ifølge krav 2, omfattende å omsette forbindelsen med formel (II) oppnådd som i trinn c1), ved oksydasjon av en forbindelse med formel
20 (VI) til en forbindelse med formel (VII) og ved enantioselektiv reduksjon av denne sistnevnte til en forbindelse med formel (II).

6. Fremgangsmåte ifølge krav 2, omfattende å omsette forbindelsen med formel (II) oppnådd som i trinn c2) ved kromatografisk separasjon av en
25 forbindelse med formel (VI) for å oppnå både en forbindelse med formel (II) og en forbindelse med formel (VIII).

7. Fremgangsmåte ifølge krav 2, som omfatter oksidasjon av en forbindelse med formel (I) hvor n er 0.

30

8. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 4 for fremstilling av en forbindelse med formel (I) eller med formel (IV) som omfatter å omsette en forbindelse med formel (II) med en forbindelse med formel (III) hvor Z er -OH i nærvær av et koblingsreagens valgt fra DCC, CDI, HATU, HBTU, TBTU, DMTMM,

COMU, EDCI, med eller uten HOBt, med eller uten en organisk base som TEA, DIPEA, NMM, DBU, DBO, pyridin og DMAP, i et løsningsmiddel valgt fra gruppen bestående av dimetylsulfoksyd, sulfolan, dimetylformamid, dimetylacetamid, N-metylpyrrolidon, toluen, benzen, xylen, aceton, isopropylketon, metyletylketon, metylisobutylketon, THF, dioksan, 2-metoksyetyleter, dietyleter, isopropyleter, t-butylmetyleter, etylacetat, isopropylacetat, acetonitril, diklormetan, kloroform, klorbenzen og blandinger derav.

9. Fremgangsmåte ifølge krav 2 eller 3, utført med CDI og DBU i etylacetat.

10. Fremgangsmåte ifølge krav 2 eller 4, utført med EDCI og DMAP i DMF.

11. Fremgangsmåte ifølge krav 2 eller 4, hvor reduksjon av (IV) i trinn b) blir utført med et reduksjonsmiddel valgt fra gruppen bestående av hydrogen, cykloheksadien, ammoniumformiat, maursyre, jern, tinndiklorid, tinn, nikkelklorid, nikkel, litiumaluminiumhydrid, natriumaluminiumhydrid, litiumborhydrid, natriumborhydrid, kaliumborhydrid og natriumhydrosulfitt.

12. Fremgangsmåte ifølge krav 11, hvor reduksjonsmidlet er valgt fra hydrogen, cykloheksadien, ammoniumformiat og maursyre, utført i nærvær av en katalysator valgt fra palladium-, platina- eller nikkel-basert katalysator, eller valgt fra gruppen bestående av palladium på karbon, palladium sulfidert på karbon, palladium på bariumsulfat, palladium på kalsiumkarbonat, platina på karbon.

13. Fremgangsmåte ifølge krav 11, hvor reduksjonsmidlet er maursyre, utført i nærvær av ammoniakk eller et amin, foretrukket trietylamin, i et løsningsmiddel valgt fra gruppen bestående av vann, metanol, etanol, isopropanol, n-butanol, t-butanol, dimetylformamid, dimetylacetamid, N-metylpyrrolidon, toluen, benzen, xylen, THF, dioksan, 2-metoksyetyleter, dietyleter, isopropyleter, t-butylmetyleter, etylacetat, isopropylacetat, acetonitril og blandinger derav.

14. Fremgangsmåte ifølge krav 11, utført med hydrogen med palladium 5% på aktivt karbonpulver, type A103038, sulfidert i etylacetat.

15. Fremgangsmåte ifølge krav 2 eller 4, hvor omsetning av (V) med metansulfonylhalogenid utføres i nærvær av ett eller flere løsningsmidler valgt fra toluen, benzen, xylen, tetrahydrofuran, dioksan, 2-metoksyetyleter, dietyleter, isopropyleter, t-butylmetyleter, etylacetat, isopropylacetat, acetonitril,

diklormetan, kloroform, klorbenzen og blandinger derav og en base foretrukket valgt fra gruppen bestående av natriumhydroksyd, natriumkarbonat, natriumbikarbonat, natriumhydrogenid, kaliumhydroksyd, kaliumkarbonat, kaliumbikarbonat, litiumhydroksyd, litiumkarbonat, cesiumhydroksyd, cesiumkarbonat, cesiumbikarbonat, TEA, DIPEA, NMM, DBO, pyridin og DMAP og hvor i tilfelle pyridin brukes i overskudd, kan andre løsningsmidler unngås.

16. Fremgangsmåte ifølge krav 2 eller 5, hvor oksydasjonen av (VI) for å oppnå (VII) utføres i nærvær av et oksydasjonsmiddel valgt fra et metallisk oksyd så som MnO_2 , et hypervalent jod, så som 2-jodoksybenzosyre (IBX) eller Dess-Martin periodinan, dimetylsulfoksidbaserte oksidanter (Swern) så som svoveltrioksydpyridinkompleks, i et løsningsmiddel valgt fra gruppen bestående av vann, dimetylformamid, dimetylacetamid, N-metylpyrrolidon, dimetylsulfoksyd, sulfolan, toluen, benzen, xylene, aceton, isopropylketon, metyletylketon, metylisobutylketon, etylacetat, isopropylacetat, acetonitril, diklormetan, THF, dioksan og blandinger derav.

17. Fremgangsmåte ifølge krav 2 eller 5, hvor den enantioselektive reduksjonen av (VII) til (II) utføres med et reduksjonsmiddel valgt fra hydrogen i nærvær av et tungmetall kiralt kompleks forhånds fremstilt eller dannet in-situ, hvor in-situ dannelse kan skje ved å omsette et Ru-, Rh- eller Ir-kompleks som $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$, $[\text{Ru}(\text{p-cymen})\text{Cl}_2]_2$, $[\text{RhCl}_2(\text{Cp}^*)]_2$ eller $[\text{IrCl}_2(\text{Cp}^*)]_2$ med en kiral ligand så som SL-N004-1 ((R)-4-tert-butyl-2-[(R)-2-(bis(1-fenyl)fosfino)ferrocen-1-yl]oksazolin), SL-N003-1 ((R)-4-isopropyl-2-[(R)-2-(difenyfosfino)-ferrocen-1-yl]oksazolin), (S,S)-Ts-DPEN ((1S,2S)-(-)-N-p-tosyl-1,2-difenyletylendiamin), (S,S)-Ms-DPEN ((1S,2S)-(-)-N-Mesyl-1,2-difenyletylendiamin), (R)-DAIPEN ((2R)-(-)-1,1-bis(4-metoksyfenyl)-3-metyl-1,2-butandiamin), (1R,2S)-1-amino-2-indanol.

18. Fremgangsmåte ifølge krav 17, hvor den enantioselektive reduksjonen blir utført i nærvær av en base valgt fra gruppen bestående av natriumhydroksyd, natriumkarbonat, natrium-C1-C4-alkoholater, natriumbikarbonat, natriumhydrogenid, kaliumhydroksyd, kaliumkarbonat, kalium C1-C4-alkoholater, kaliumbikarbonat, litiumhydroksyd, litiumkarbonat, litium C1-C4-alkoholater, cesiumhydroksyd, cesiumkarbonat, cesiumbikarbonat, trietylamin, pyridin og 4-dimetylaminopyridin.

19. Fremgangsmåte ifølge krav 2 eller 5, hvor den enantioselektive reduksjonen blir utført i nærvær av et reduksjonsmiddel valgt fra et boran kiralt kompleks, så

som diisopinocampheylboran (f.eks. allyl-diisopinocampheylboran, klor-diisopinocampheylboran, diisopinocampheyl-metoksy boran) eller oksazaborolidiner (f.eks. 2-methyl-CBS-okszaborolidin, 2-butyl-CBS-okszaborolidin, o-Tolyl-CBS-okszaborolidin, hvor CBS står for Corey-Bakshi-Shibata oksazaborolidinkatalysator).

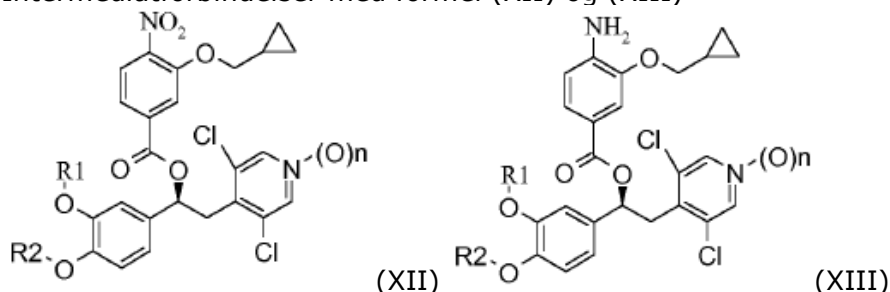
20. Fremgangsmåte ifølge krav 17, hvor den enantioselektive reduksjonen blir utført i et løsningsmiddel valgt fra gruppen bestående av vann, metanol, etanol, isopropanol, n-butanol, t-butanol, dimetylformamid, dimetylacetamid, N-metylpyrrolidon, toluen, benzen, xylene, THF, dioksan, 2-metoksyetyleter, dietyleter, isopropyleter, t-butylmetyleter, etylacetat, isopropylacetat, acetonitril og blandinger derav.

21. Fremgangsmåte ifølge krav 2 eller 5, hvor den enantioselektive reduksjonen blir utført med komplekset dannet in situ ved å omsette $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ og den kirale liganden SL-N004-1, i toluen og i nærvær av vandig natriumhydroksyd.

22. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor et hvilket som helst av trinnene a), b), c1) og c2) blir utført ifølge et hvilket som helst av de foregående krav.

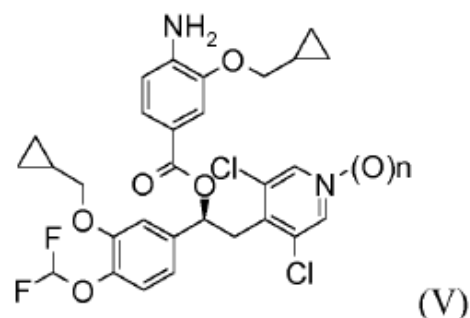
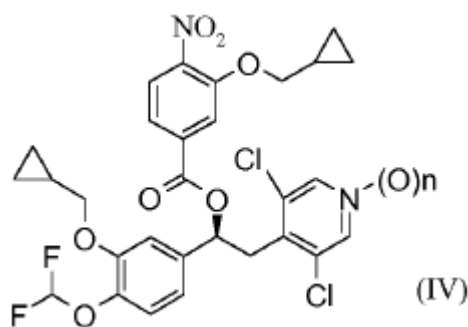
20

23. Intermediatforbindelser med formel (XII) og (XIII)



hvor n er 0 eller 1 og R1 og R2 er uavhengig valgt i en gruppe bestående av H, lineær eller forgrenet (C₁-C₆) alkyl, eventuelt substituert med en eller flere substituenten valgt fra gruppen bestående av: halogenatomer, (C₃-C₇) cykloalkyl, og lineær eller forgrenet (C₂-C₆) alkynyl.

24. Intermediatforbindelser ifølge krav 23 med formel (IV) og (V) hvor n er 0 eller 1



25. Fremgangsmåte ifølge krav 2, hvor forbindelsen med formel (I) renses ved krystallisering eller knusing fra ett eller flere løsningsmidler valgt fra gruppen bestående av vann, metanol, etanol, isopropanol, n-butanol, t-butanol, toluen, benzen, xylene, aceton, isopropylketon, metyletylketon, metylisobutylketon, THF, dioksan, 2-metoksyetyleter, dietyleter, isopropyleter, t-butylmetyleter, etylacetat, isopropylacetat, diklormetan, en alifatisk eller aromatisk hydrokarbon, foretrukket valgt fra gruppen bestående av pentan, heksan, heptan, cykloheksan og metylcykloheksan eller blanding derav.

26. Fremgangsmåte ifølge krav 25 utført i etylacetat med n-heptan for fremstilling av krystallform A av en forbindelse med formel (I) hvor n er 1 karakterisert ved følgende karakteristiske XRPD-topper: 7,48; 7,93; 10,15; 10,32; 12,72; 13,51; 16,18; 16,46; 18,08; 18,53; 18,94; 8,55; 17,79; 19,89; 19,1; 20,2; 21,37; 22,96; 23,63; 24,87; 26,51; 28,09; 28,61 og $25,82 \pm 0,2$ grader / 2 teta (CuK α 2).