



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3157930 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 495/10 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

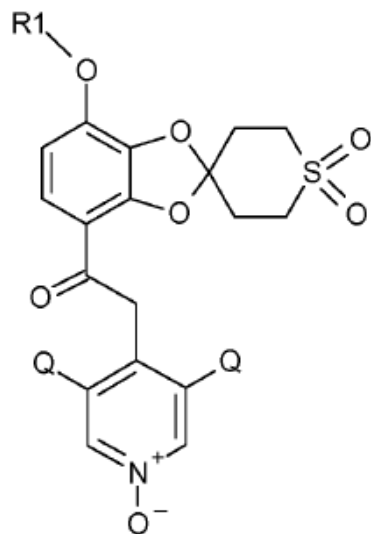
(21)	Translation Published	2019.02.25
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.10.17
(86)	European Application Nr.	15730183.9
(86)	European Filing Date	2015.06.22
(87)	The European Application's Publication Date	2017.04.26
(30)	Priority	2014.06.23, EP, 14173397
(84)	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 Pharma A/S, Industriparken 55, 2750 Ballerup, Danmark
(72)	Inventor	METZLER, Bjørn, c/o LEO Pharma A/S Industriparken 55, 2750 Ballerup, Danmark FALDT, André, c/o LEO Pharma A/S Industriparken 55, 2750 Ballerup, Danmark
(74)	Agent or Attorney	Nordic Patent Service A/S, Bredgade 30, 1260 KØBENHAVN K, Danmark

(54)	Title	METHODS FOR THE PREPARATION OF 1,3-BENZODIOXOLE HETEROCYCLIC COMPOUNDS
(56)	References Cited:	WO-A2-2008/104175, WO-A1-2011/160632

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 (I)

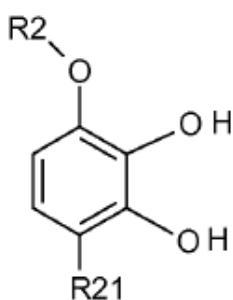


(I)

hvor R_1 er valgt fra CHF_2 og CF_3 , Q er valgt fra: klor, brom og fluor, som hver omfatter

5

(1) å reagere en forbindelse med formel (II)



(II)

hvor R_2 er valgt fra hydrogen, C_{1-6} -alkyl og arylalkyl, R_{21} er valgt fra hydrogen, $\text{C}(\text{O})\text{R}_{22}$ og $\text{C}(\text{O})\text{OR}_{22}$, og R_{22} er valgt fra hydrogen og C_{1-6} -alkyl; med en forbindelse med formel (III)

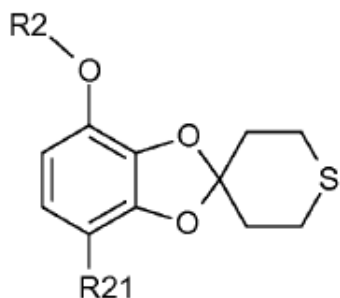


(III)

10

hvor " $\times$ " representerer en enkeltbinding, en dobbeltbinding eller to enkeltbindinger, og når " $\times$ " representerer en dobbeltbinding eller to enkeltbindinger, er " $=$ " en enkeltbinding, og når " $\times$ " representerer en enkeltbinding, er " $=$ " en dobbeltbinding, R_3 representerer oksygen når " $\times$ " representerer en dobbeltbinding, og R_3 representerer O-C_{1-} .

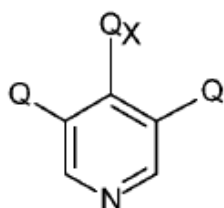
6-alkyl når " $\times$ " representerer en enkeltbinding eller to enkeltbindinger i nærvær av en syrekatalysator for å danne en forbindelse med formel (IV)



(IV)

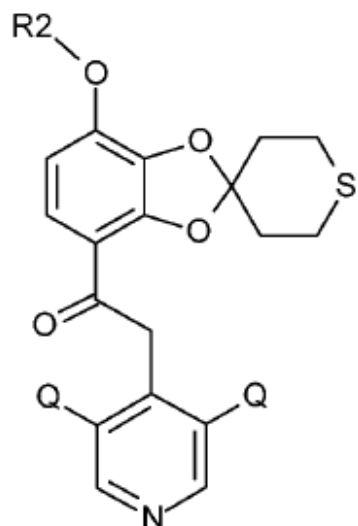
hvor R₂ og R₂₁ er som definert ovenfor;

- 5 (2a) å reagere den resulterende forbindelsen med formel (IV) med en pyridinforbindelse med formel (V)



(V)

hvor Q er som definert ovenfor og Q_x er valgt fra klor, brom, fluor og jod for å danne en mellomproduktforbindelse med formel (VI)

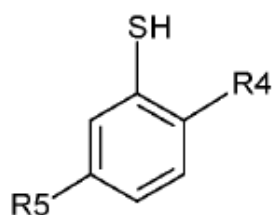


(VI)

10

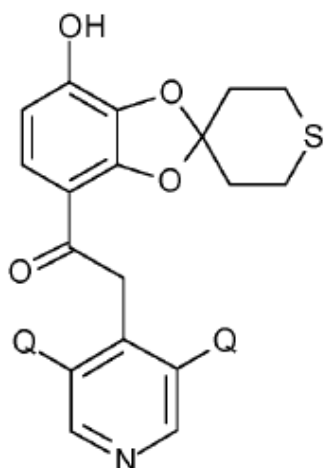
hvor R₂ og Q er som definert ovenfor;

- (2b) å reagere forbindelsen med formel (VI) med en forbindelse med formel (VII)



(VII)

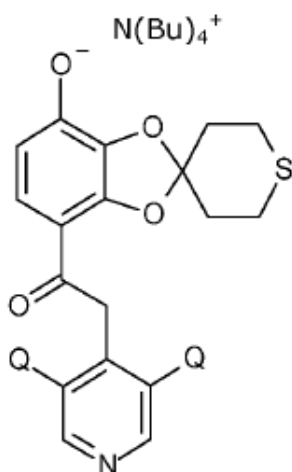
hvor R₄ og R₅ representerer C₁₋₆-alkyl, for å danne en forbindelse med formel (VIII)



(VIII)

hvor Q er som definert ovenfor;

- 5 (2c) å reagere forbindelsen med formel (VIII) med vandig N(Bu)₄⁺OH⁻ for å danne en forbindelse med formel (IX)



(IX)

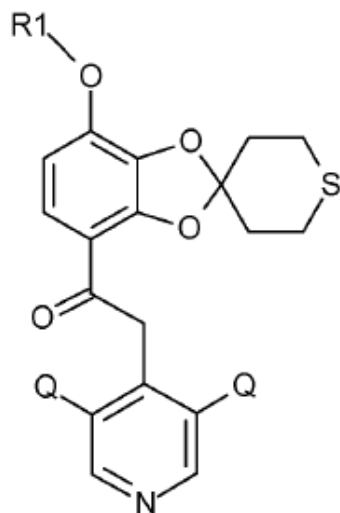
hvor Q er som definert ovenfor; etterfulgt av

- å alkylere og etterfølgende oksidere den resulterende forbindelsen for å fremstille forbindelsen med formel (I), hvor R₁ og Q er som definert ovenfor.

2. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori alkyleringen og den etterfølgende oksidasjonen er:

(3) å alkylere den resulterende forbindelsen med formel (IX) ved å reagere med en hydroklorfluorkarbonforbindelse, $R_1\text{-Cl}$, hvori R_1 er som definert ovenfor, for å danne en

5 forbindelse med formel (XI)



(XI)

hvor R_1 og Q er som definert ovenfor; og

(4) å oksidere den resulterende forbindelsen med formel (XI) for å fremstille forbindelsen med formel (I), hvori R_1 og Q er som definert ovenfor.

10

3. Fremgangsmåten ifølge krav 1 eller 2, hvori i trinn (1) er syrekatalysatoren i form av silikatmineralet Montmorillonitt K10.

4. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori i trinn (2a) utføres koblingen i et aprotisk polart løsningsmiddel i nærvær av en base.

15

5. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori avbeskyttelsen i trinn (2a) utføres i et løsningsmiddel, f.eks. valgt fra NMP, DMSO, DMF og blandinger derav, i nærvær av en base.

20

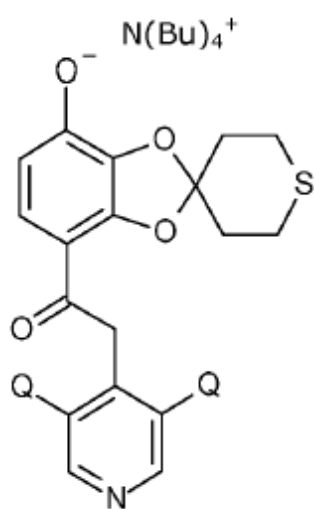
6. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene 2-5, hvori reaksjonen i trinn (3) utføres ved anvendelse av et hydroklorfluorkarbon i nærvær av et aprotisk polart løsningsmiddel.

7. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene 2-6, hvori reaksjonen i trinn (4) utføres ved anvendelse av pereddiksyre i eddiksyre.

8. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori R_1 er CHF_2 .

9. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori alle Q og Q_x er klor.

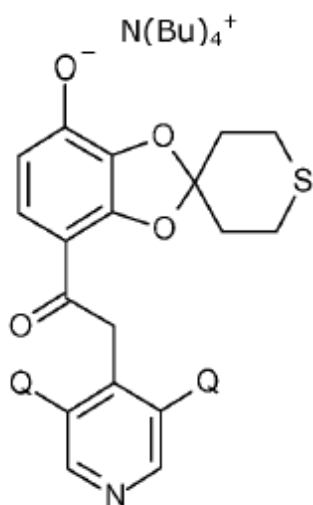
10. Mellomproduktforbindelse med formel (IX)



(IX)

hvor Q er valgt fra klor, brom og fluor.

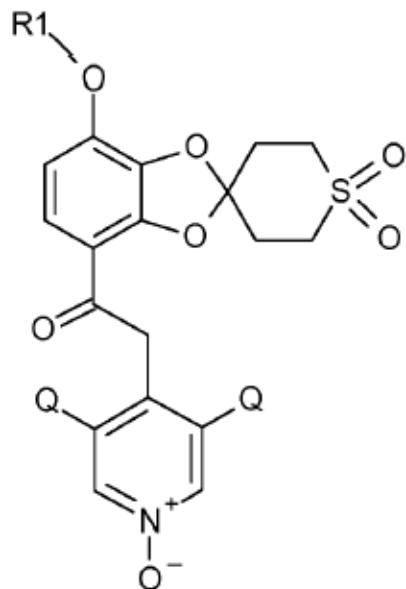
11. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (IX)



(IX)

hvor Q er valgt fra klor, brom og fluor, som omfatter trinn (2a), (2b) og (2c) som definert i krav 1.

12. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (I)



(I)

5

hvor R_1 er valgt fra CHF_2 og CF_3 , og Q er valgt fra klor, brom og fluor, som omfatter hvert av trinnene (1), (2a), (2b) og (2c), (3) og (4) som definert i krav 1 og 2.