



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3200791 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/445 (2006.01)
C07D 211/60 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

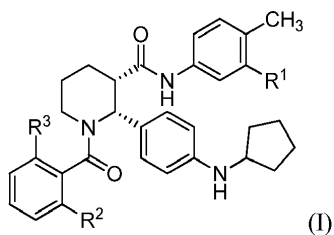
(45)	Translation Published	2020.08.03
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.04.22
(86)	European Application Nr.	15845610.3
(86)	European Filing Date	2015.09.28
(87)	The European Application's Publication Date	2017.08.09
(30)	Priority	2014.09.29, US, 201462057107 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	ChemoCentryx, Inc., 850 Maude Avenue, Mountain View, California 94043, USA
(72)	Inventor	FAN, Pingchen, 2157 Kalenda Commons, Fremont, California 94539, USA KALISIAK, Jaroslaw, 1031 Crestview DriveApt. 104, Moutain View, California 94040, USA KRASINSKI, Antoni, 4125 De Mille Drive, San Jose, California 95117, USA LUI, Rebecca, 3901 Lick Mill Boulevard 346, Santa Clara, California 95054, USA POWERS, Jay, 745 Rockaway Beach Avenue, Pacifica, California 94044, USA PUNNA, Sreenivas, 1240 Vicente DriveApt. E, Sunnyvale, California 94086, USA TANAKA, Hiroko, 815 Catamaran Street 1, Foster City, California 94404, USA ZHANG, Penglie, 1036 Jamaica Street, Foster City, California 94404, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	PROCESSES AND INTERMEDIATES IN THE PREPARATION OF C5AR ANTAGONISTS
(56)	References Cited:	US-A1- 2011 275 639 LI-PING GUAN ET AL: "Synthesis and Anticonvulsant Activity of 5-Phenyl-[1,2,4]-triazolo[4,3- a]quinolines", ARCHIV DER PHARMAZIE, vol. 341, no. 12, 1 December 2008 (2008-12-01), pages 774-779, XP055044168, ISSN: 0365-6233, DOI: 10.1002/ardp.200800116 DATABASE PUBCHEM [Online] 30 November 2012 XP055423776 Retrieved from NCBI Database accession no. CID 68717675 DATABASE PUBCHEM [Online] 19 August 2012 XP055423769 Retrieved from NCBI Database accession no. CID 58506538

- ROMAIN NOËL ET AL: "Synthesis of New Chiral 6-Carbonyl 2,3,8,8a-Tetrahydro-7 H - oxazolo[3,2- a]pyridines", JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 70, no. 22, 1 October 2005 (2005-10-01), pages 9044-9047, XP055472008, ISSN: 0022-3263, DOI: 10.1021/jo051192p
- LARRY J POWERS ET AL: "Effect of Structural Change on Acute Toxicity and Antiinflammatory Activity in a Series of Imidazothiazoles and Thiazolobenzimidazoles", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 24, no. 5, 1 January 1981 (1981-01-01), pages 604-609, XP055472198,
- ROMAIN NOËL ET AL: "Convenient One-Pot Synthesis of Chiral Tetrahydropyridines via a Multicomponent Reaction", SYNTHESIS, vol. 2008, no. 12, 16 May 2008 (2008-05-16), pages 1948-1954, XP055472000, STUTTGART, DE. ISSN: 0039-7881, DOI: 10.1055/s-2008-1067092
- WOLTERING T J ET AL: "Synthesis and characterization of 1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one derivatives: Part 4. In vivo active potent and selective non-competitive metabotropic glutamate receptor 2/3 antagonists", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 20, no. 23, 1 December 2010 (2010-12-01), pages 6969-6974, XP027459338, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2010.09.125 [retrieved on 2010-10-21]
- DATABASE PUBCHEM [Online] 19 August 2012 XP055423754 Retrieved from NCBI Database accession no. CID 58506549
- ROMAIN NOËL ET AL: "Diastereoselective Reduction of Bicyclic beta-Enamino Carbonyl Piperidines - Application to the Total Synthesis of (-)-Deoxocassine", EUROPEAN JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 2007, no. 3, 1 January 2007 (2007-01-01), pages 476-486, XP055471993, ISSN: 1434-193X, DOI: 10.1002/ejoc.200600777
- DATABASE PUBCHEM [Online] 30 November 2012 XP055423780 Retrieved from NCBI Database accession no. CID 68607180

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/>

3200791

Patentkrav**1. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (I):**

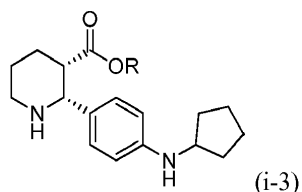
eller et salt derav, hvor

- 5 R¹ er Cl eller CF₃;
 R² er F eller Cl; og
 R³ er H eller CH₃;

og hvor nevnte forbindelse med formel (I) er i det minste 95% fri for enantiomere eller diastereomere urenheter, idet nevnte fremgangsmåte omfatter:

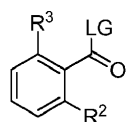
10

(a) å bringe en forbindelse med formelen (i-3):

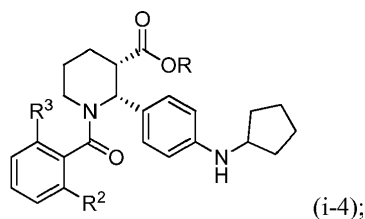


hvor R velges fra gruppen bestående av H, C₁₋₈-alkyl, aryl og aryl-C₁₋₄-alkyl, som er i det minste 95% fri for enantiomere eller diastereomere urenheter, eller et salt derav, i kontakt med en forbindelse med formelen:

15



hvor LG er en forlatende gruppe; R² er F eller Cl; og R³ er H eller CH₃; under betingelser som er tilstrekkelige til å danne en forbindelse med formel (i-4):



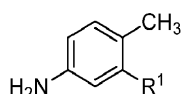
20

og

3200791

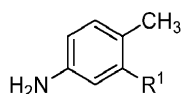
(b) å omdanne nevnte forbindelse med formel (i-4) til nevnte forbindelse med formel (I), hvor nevnte forbindelse med formel (I) er i det minste 95% fri for enantiomere eller diastereomere urenheter.

- 5 **2.** Fremgangsmåte ifølge krav **1**, hvor trinn (b) innbefatter å bringe nevnte forbindelse med formel (i-4) i kontakt med et anilin med formelen:



hvor R¹ er Cl eller CF₃; i nærvær av et metallreagens.

- 10 **3.** Fremgangsmåte ifølge krav **1**, hvor trinn (b) innbefatter hydrolyse av esteren som er til stede i nevnte forbindelse med formel (i-4), og å bringe karboksylsyreforbindelse-mellomproduktet i kontakt med et anilin med formelen:



hvor R¹ er Cl eller CF₃; under betingelser som er tilstrekkelige til å tilveiebringe

- 15 nevnte forbindelse med formel (I).

4. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene **1, 2 eller 3**, hvor R¹ er CF₃, R² er F, og R³ er CH₃.

- 20 **5.** Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene **1, 2 eller 3**, hvor R¹ er CF₃, R² er Cl, og R³ er H.

6. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene **1, 2 eller 3**, hvor R¹ er Cl, R² er F, og R³ er CH₃.

25

7. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene **1-6**, hvor LG velges fra gruppen bestående av klor, brom, jod, hydroksyl, metansulfonat (eller mesylat), trifluormetansulfonat (triflat), benzensulfonat, 4-metylbenzensulfonat (tosylat), 4-nitrobenzensulfonat, 4-klorbenzensulfonat og karboksylatforbindelsen av et blandet eller symmetrisk anhydrid.

30

3200791

8. Fremgangsmåte ifølge krav 2 eller kravene 4-6 avhengig av krav 2, hvor metallreagenset velges fra gruppen bestående av et organoaluminiumreagens, aluminiumforbindelser, en alkyl-litiumforbindelse, et Grignard-reagens, et organosinkreagens, en sinkforbindelse, natriumhydrid og natrium-, kalium- eller litium-HDMS-salter.

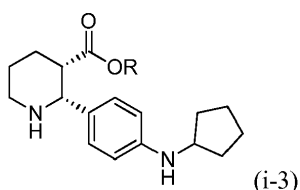
9. Fremgangsmåte ifølge krav 2 eller krav 4-6 avhengig av krav 2, hvor metallreagenset er et organoaluminiumreagens.

10. Fremgangsmåte ifølge krav 9, hvor metallreagenset er $\text{Al}(\text{Me})_3$ eller trimetylaluminium kompleksert med DABCO (DABAL-ME_3).

11. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1-10, hvor betingelser som er tilstrekkelige til å danne en forbindelse med formel (i-4), innbefatter en base, valgfritt hvor basen velges fra gruppen bestående av trietylamin, *N,N*-diisopropyletylamin, DBU, *N*-metylmorfolin, kaliumkarbonat (K_2CO_3), kaliumbikarbonat (KHCO_3), natriumkarbonat og natriumbikarbonat (NaHCO_3).

12. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1, 3, 4, 5, 6, 7 og 11, hvor betingelser som er tilstrekkelige for å tilveiebringe nevnte forbindelse med formel (I), innbefatter et koblingsreagens og en andre base, valgfritt hvor koblingsreagenset er *O*-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetrametyluroniumheksafluorofosfat (HATU) eller metansulfonylklorid (MsCl); den andre base er *N*-metylmorfolin eller *N,N*-diisopropyletylamin.

13. Forbindelse med formelen (i-3):



hvor R velges fra gruppen bestående av H, C_{1-8} -alkyl, aryl og aryl- C_{1-4} -alkyl, eller et salt derav, idet nevnte forbindelse er i det minste 95% fri for enantiomere eller diastereomere urenheter.

3200791

14. Forbindelse ifølge krav **13** i saltform som et bis-L-DTTA salt.