



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3312156 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07C 315/00 (2006.01)
C07C 315/04 (2006.01)
C07C 317/24 (2006.01)
C07C 317/28 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.09.30
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.06.05
(86)	European Application Nr.	17197504.8
(86)	European Filing Date	2013.02.20
(87)	The European Application's Publication Date	2018.04.25
(30)	Priority	2012.02.21, US, 201261601226 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
(73)	Proprietor	Celgene Corporation, 86 Morris Avenue, Summit, NJ 07901, USA
(72)	Inventor	VENKATESWARALU, Jasti, Road No 22bPlot No 396Jubilee Hills, 500033 Hyderabad, India RAJENDIRAN, Chinnapillai, 103 Balaji Residency89aVengalrao Nagar, 500038 Hyderabad, India REDDY, Nallamaddi Ravikumar, 16-2-146/5/2402 Anusuya ResidencyMalakpet, 500036 Hyderabad, India CONNOLLY, Terrence Joseph, 104 Wawayanda Road, Warwick, NY New York 10990, USA Ruchelman, Alexander L., 15 Cutter Court, Cream Ridge, NJ New Jersey 08514, USA ECKERT, Jeffrey, 13 West Susan Street, Hazlet, NJ New Jersey 07730, USA FRANK, Anthony Joseph, 139 Clover Hollow Road, Easton, PA Pennsylvania 18045, USA
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54)	Title	PROCESSES FOR THE PREPARATION OF (S)-1-(3-ETHOXY-4METHOXYPHENYL)-2-METHANESULFONYLETHYLAMINE
------	-------	---

(56)	References Cited:	WO-A2-2010/030345 US-A- 6 011 050 US-A- 3 878 252
------	----------------------	---

DE-A1- 2 051 871

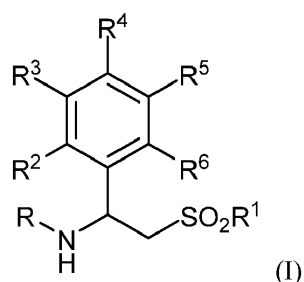
LAI C ET AL: "One-pot approach for the regioselective synthesis of beta-keto sulfones based on acid-catalyzed reaction of sulfonyl chlorides with arylacetylenes and water", TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 46, no. 3, 17 January 2005 (2005-01-17), pages 513-515, XP027862178, ISSN: 0040-4039 [retrieved on 2005-01-17]

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/>

FREMANGSMÅTER FOR FREMSTILLING AV (S)-1-(3-ETOKSY-4-METOKSYFENYL)-2-METANSULFONYLETYLAMIN

Patentkrav

1. Fremgangsmåte for å fremstille en forbindelse med formel (I):



eller et farmasøytisk akseptabelt salt, hydrat, solvat eller polymorf derav, hvori:

R er $-\text{CH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkyl})\text{Ar}$ eller hydrogen;

R^1 er $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkyl}$;

hver av R^2 , R^3 , R^4 , R^5 og R^6 er ved hver forekomst uavhengig hydrogen, halogen, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkoksy}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$ eller $-\text{NO}_2$; og

Ar er aryl,

som omfatter:

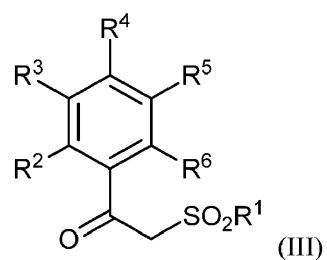
- (a) koble et eventuelt substituert benzonitril med et dialkylsulfon;
- (b) hydrolysere det koblede produktet for å gi et beta-ketosulfon;
- (c) reagere beta-ketosulfonet med et kiralt hjelpemiddel for å danne et kiralt enamin;
- (d) redusere det kirale enaminet for å gi et N-beskyttet aminosulfon; og
- (e) eventuelt å avbeskytte det N-beskyttede aminosulfonet.

2. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori R er H; R^1 er $-\text{CH}_3$; R^2 er H; R^3 er H; R^4 er $-\text{OCH}_3$; R^5 er $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$; og R^6 er H.

3. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori R er $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{fenyl}$; R^1 er $-\text{CH}_3$; R^2 er H; R^3 er H; R^4 er $-\text{OCH}_3$; R^5 er $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$; og R^6 er H.

4. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori forbindelsen med formel (I) er (+)- eller (-)-enantiomeren.
5. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori koblingen skjer under grunnleggende forhold.
6. Fremgangsmåten ifølge krav 5, hvori dialkylsulfonet deprotoneres med butyllitium.
7. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori hydrolyseringen skjer under syre forhold.
8. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori reduksjonen skjer ved anvendelse av natriumborhydrid.
9. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori benzonitrilet er 3-etoksy-4-metoksybenzonitril.
10. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori dialkylsulfonet er dimetylsulfon.
11. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori det kirale hjelpemidlet er et sulfonamid, eller hvori det kirale hjelpemidlet er (S)- α -metylbenzylamin eller (R)-tert-butylsulfinamid.
12. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori reageringen med et kiralt hjelpestoff skjer i nærvær av en syre, hvori eventuelt syren er titantetraetoksid eller *para*-toluensulfonsyre.
13. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori avbeskyttelsen av det N-beskyttede aminosulfonet er via debenzylering, hvori eventuelt debenzyleringen er via katalytisk hydrogenering.
14. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori benzonitrilet er 3-etoksy-4-metoksybenzonitril, dialkylsulfonet er dimetylsulfon, det kirale hjelpestoffet er (S)- α -metylbenzylamin, reageringen med et kiralt hjelpestoff skjer i nærvær av titantetraetoksid eller *para*-toluensulfonsyre, og avbeskyttelsen av det N-beskyttede aminosulfonet er via katalytisk hydrogenering.

15. Forbindelse med formel (III):



eller et farmasøytisk akseptabelt salt, hydrat, solvat eller polymorf derav, hvori:

R¹ er -CH₃; R² er H; R³ er H; R⁴ er -OCH₃; R⁵ er -OCH₂CH₃; og R⁶ er H.