



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3406142 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A01N 43/78 (2006.01)
A61K 31/425 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.03.29
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.12.23
(86)	European Application Nr.	18160667.4
(86)	European Filing Date	2010.11.15
(87)	The European Application's Publication Date	2018.11.28
(30)	Priority	2009.11.13, US, 261301 P 2009.11.18, US, 262474 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
(62)	Divided application	EP2498610, 2010.11.15
(73)	Proprietor	RECEPTOS LLC, 430 East 29th Street, 14 Floor, New York, NY 10016, USA
(72)	Inventor	Martinborough, Esther, 11128 Portobelo Drive, San Diego, CA 92104, USA Boehm, Marcus F., 2811 Maple Street, San Diego, CA 92104, USA Yeager, Adam Richard, 3468 Copley Avenue, San Diego, CA 92116, USA Tamiya, Junko, 258 Argus Way, Oceanside, CA 92057, USA Huang, Liming, 12788 Adolphia Court, San Diego, CA 62129, USA Brahmachary, Enugurthi, 11795 Spruce Run Dr. No., San Diego, CA 92131, USA Moorjani, Manisha, 8389 Reagan Glen, San Diego, CA 92127, USA Timony, Gregg Alan, 2064 Glasgow Avenue, Cardiff By The Sea, CA 92007, USA Brooks, Jennifer L., 1352 Ahlrich Avenue, Encinitas, CA 92024, USA Peach, Robert, 3415 6th Avenue, 1400, San Diego, CA 92103, USA Scott, Fiona Lorraine, 1072 Diamond St No. B, San Diego, CA 92109, USA Hanson, Michael Allen, 1359 Avenida Pantera, San Marcos, CA 92069, USA
(74)	Agent or Attorney	OSLO PATENTKONTOR AS, Hoffsvæien 1A, 0275 OSLO, Norge

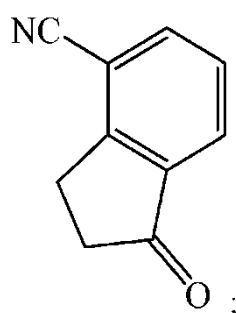
(54)	Title	SELECTIVE SPHINGOSINE 1 PHOSPHATE RECEPTOR MODULATORS AND METHODS OF CHIRAL SYNTHESIS
(56)	References Cited:	WO-A1-2009/151529 US-A- 5 180 741 WO-A2-2004/058149

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/>

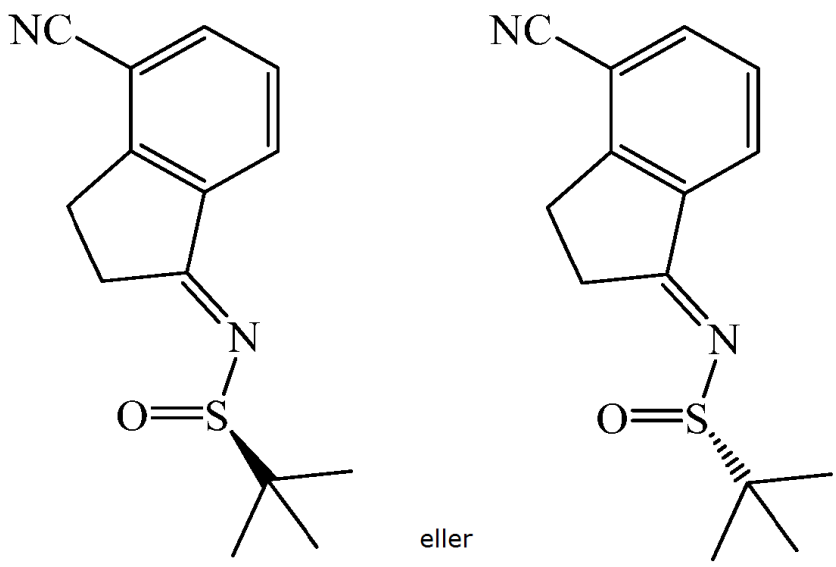
Patentkrav

1. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse omfattende en indanenhet som har et kiralt karbon i den fem-leddede ring av indanenheten hvor forbindelsen er enantiomert anriket med hensyn til det kirale karbon, hvilken fremgangsmåte
5 omfatter trinnene å:

(i) tilveiebringe en indanenhet hvor ringkarbonet av den fem-leddede ring av indanenheten hvor en kiral substitusjon er ønsket, er okso-substituert ved dette karbon, hvilken forbindelse har den følgende struktur:

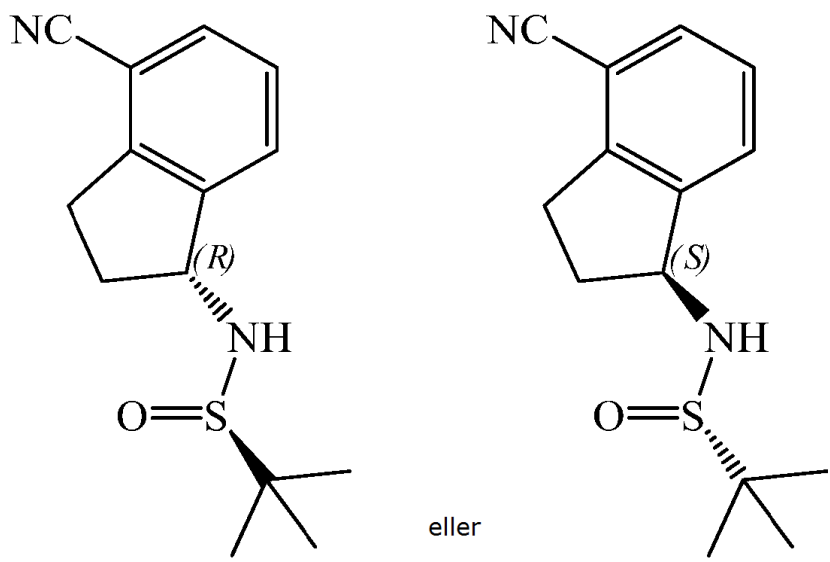


- 10 (ii) omsette forbindelsen fra trinn (i) med et kiralt reagensmiddel, hvor det kirale middel er t-Bu-S(=O)NH₂, hvorved det dannes en forbindelse med en av de følgende strukturer:

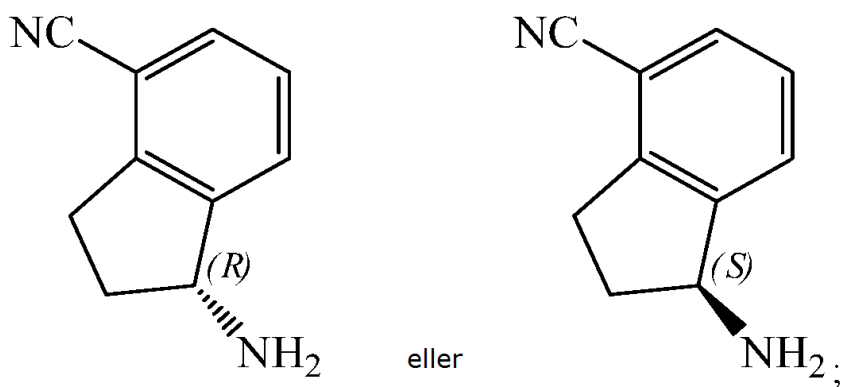


- 15 (iii) danne et kiralt senter ved karbonet av indanenheten som tidligere ble bundet til okso-gruppen, ved å omsette forbindelsen fra trinn (ii) med et reduksjonsmiddel, hvorved det dannes en forbindelse med en av de følgende strukturer:

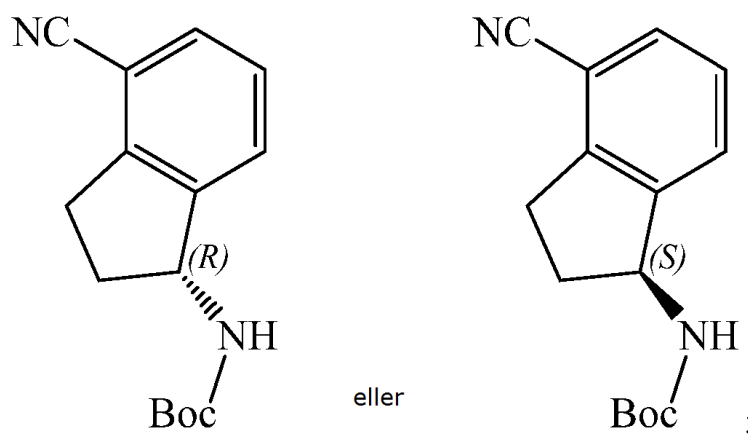
2



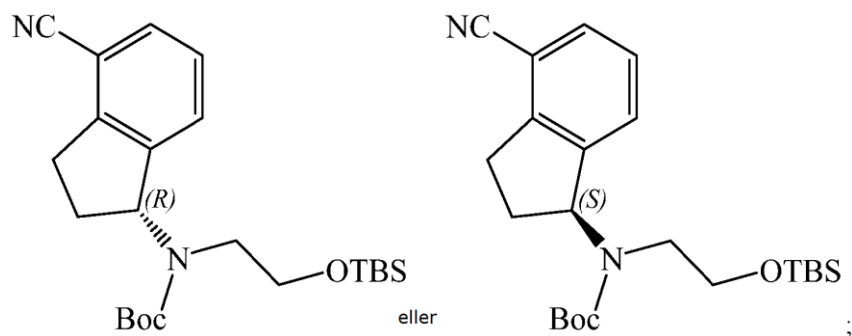
(iv) omvandle forbindelsen fra trinn (iii) til et kiralt amin, hvorved det dannes en forbindelse med en av de følgende strukturer:



5 (v) omvandle forbindelsen fra trinn (iv) til et beskyttet kiralt amin, hvorved det dannes en forbindelse med en av de følgende strukturer:

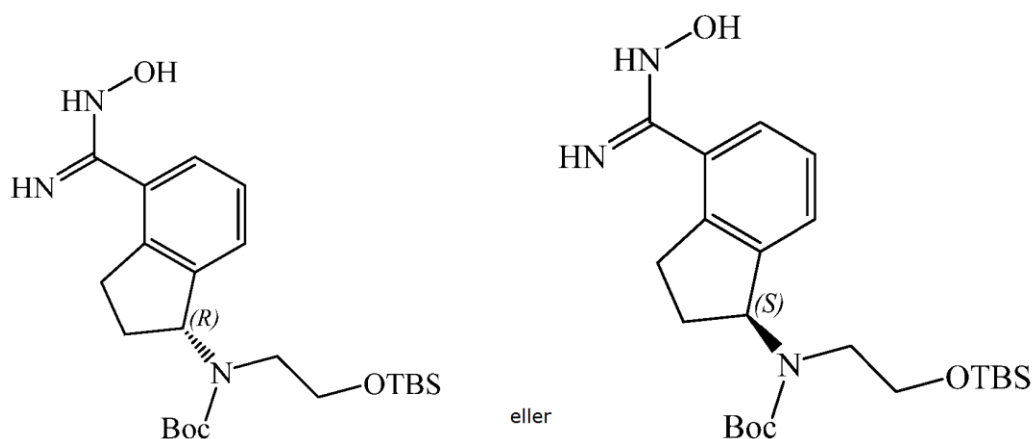


(vi) omsette forbindelsen fra trinn (v) med R"-halogenid hvor R" er -CH₂CH₂OTBS, hvorved det dannes en forbindelse med en av de følgende strukturer:



og

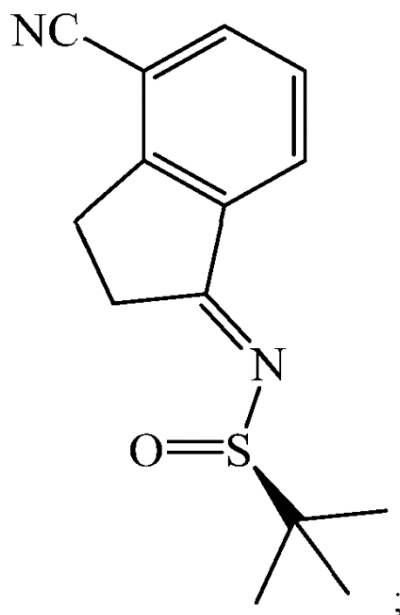
- 5 (vii) behandle forbindelsen fra trinn (vi) med et hydroksylamin eller et hydroksylaminhydroklorid for å omvandle cyanosubstituenten til et hydroksyamidin i 4-posisjon av indanenheten, hvorved det dannes en forbindelse med en av de følgende strukturer:



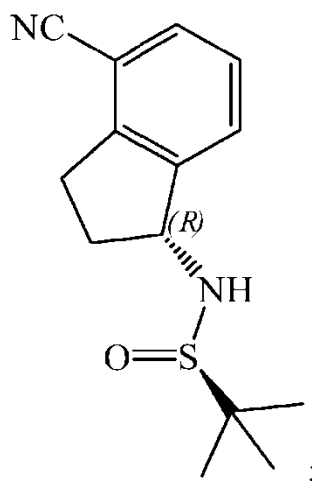
- 10 2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor:

forbindelsen dannet i trinn (ii) er:

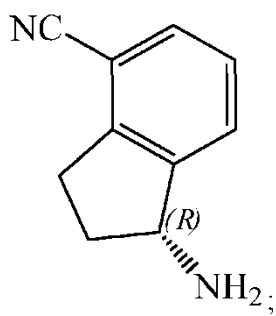
4



forbindelsen dannet i trinn (iii) er:



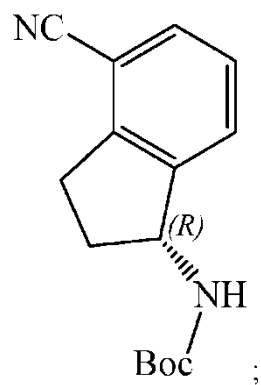
forbindelsen dannet i trinn (iv) er:



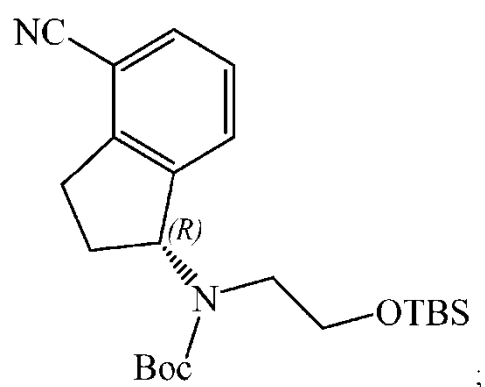
5

forbindelsen dannet i trinn (v) er:

5

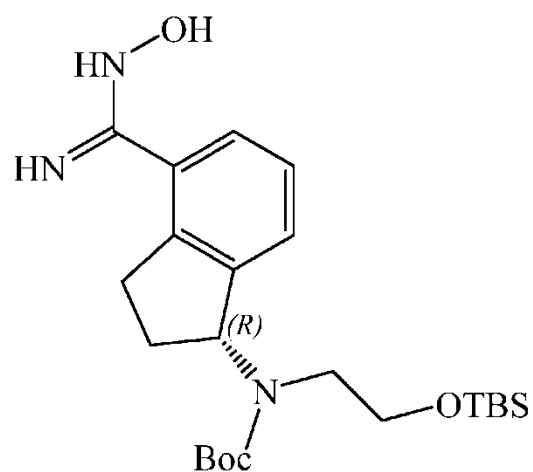


forbindelsen dannet i trinn (vi) er:



og

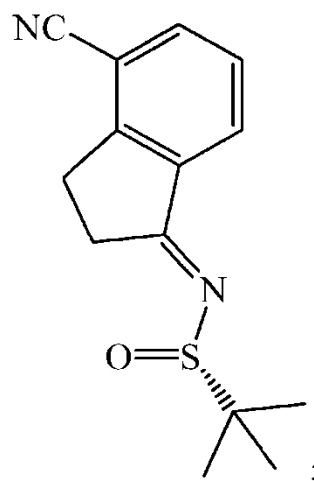
5 forbindelsen dannet i trinn (vii) er:



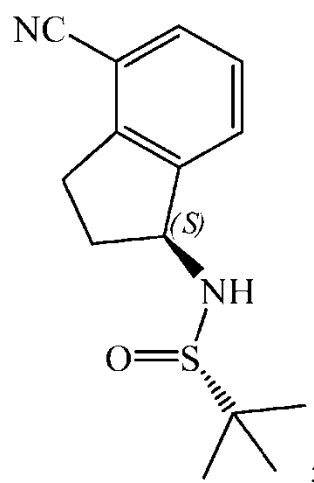
3. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor

forbindelsen dannet i trinn (ii) er:

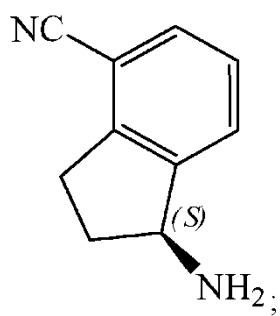
6



forbindelsen dannet i trinn (iii) er:



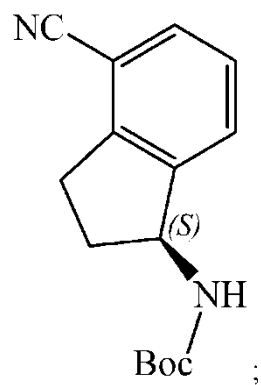
forbindelsen dannet i trinn (iv) er:



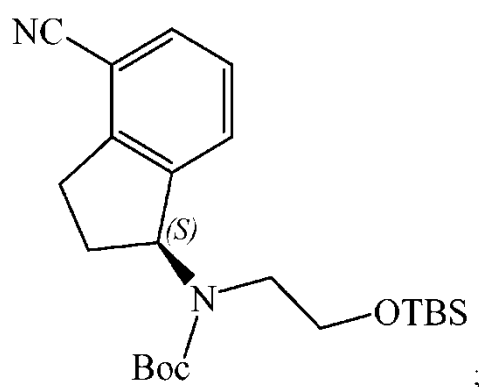
5

forbindelsen dannet i trinn (v) er:

7

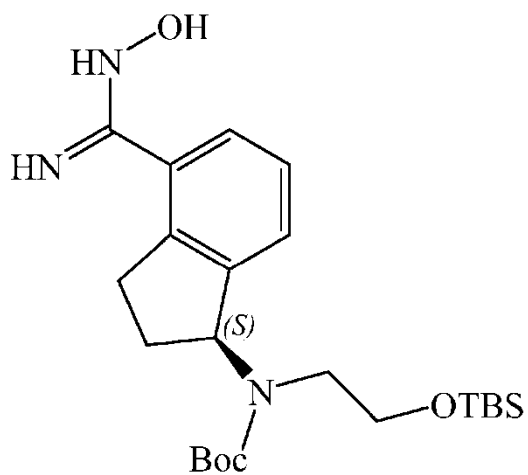


forbindelsen dannet i trinn (vi) er:



og

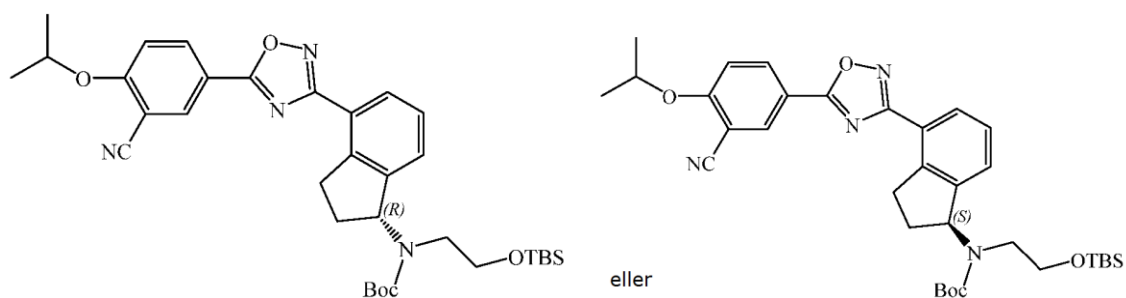
5 forbindelsen dannet i trinn (vii) er:



4. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor trinn (vii) utføres i nærvær av en base.

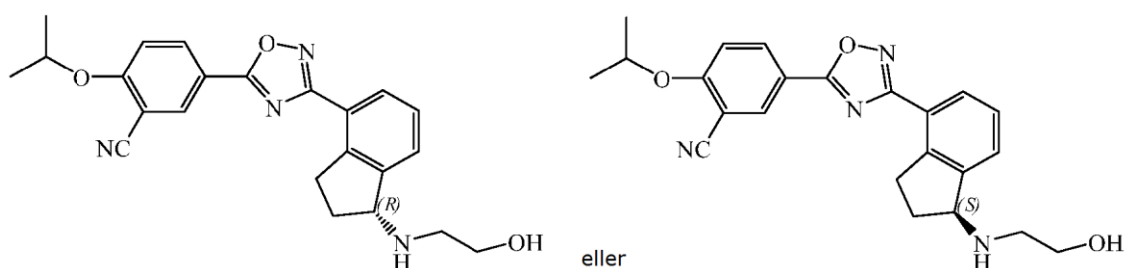
5. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor fremgangsmåten ytterligere omfatter trinnet å:

(viii) bringe forbindelsen fra trinn (vii) i berøring med en substituert benzoesyre og et koblings-reagensmiddel for å danne en forbindelse med en av de følgende strukturer:

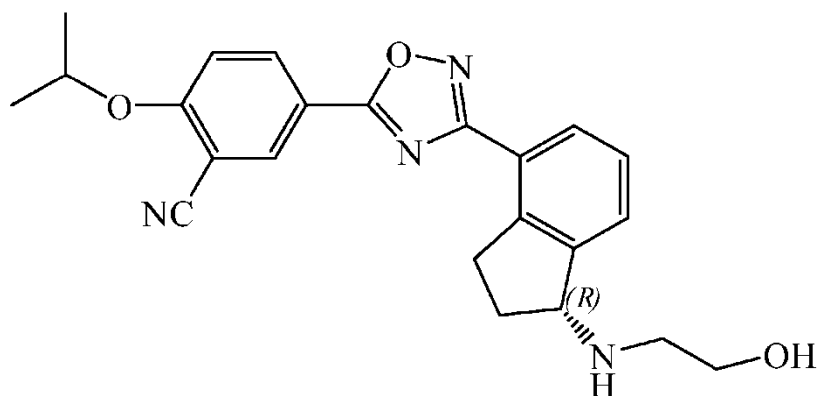


- 5 6. Fremgangsmåte ifølge krav 5, hvor koblings-reagensmidlet er en blanding
omfattende hydroksybenzotriazol (HOBt) og 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)-
karbodiimid (EDC).
7. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor forbindelsen fra trinn (vii) er minst 90%,
10 minst 95%, minst 98% eller minst 99% enantiomert anriket.
8. Fremgangsmåte ifølge krav 5, hvor fremgangsmåten ytterligere omfatter
trinnet å:

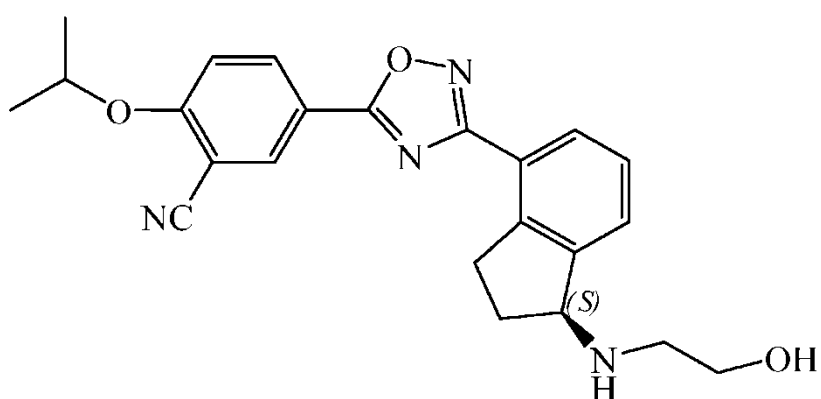
- 15 (ix) avbeskytte forbindelsen fra trinn (viii) for å danne en forbindelse med en av
de følgende strukturer:



9. Fremgangsmåte ifølge krav 8, hvor forbindelsen fra trinn (ix) er:

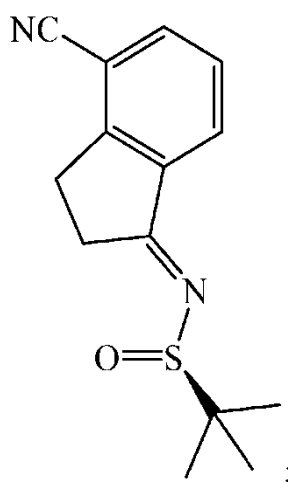


10. Fremgangsmåte ifølge krav 8, hvor forbindelsen fra trinn (ix) er:



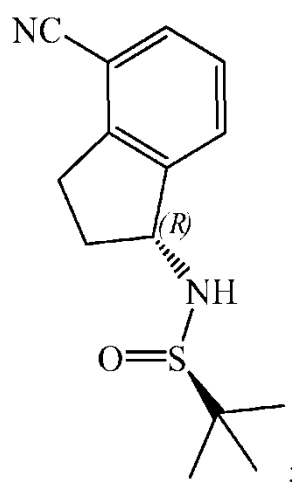
11. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor:

5 forbindelsen dannet i trinn (ii) er:

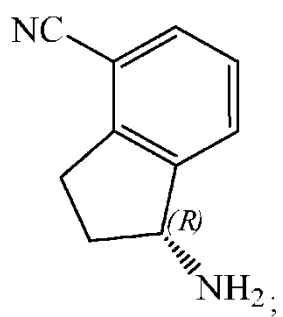


forbindelsen dannet i trinn (iii) er:

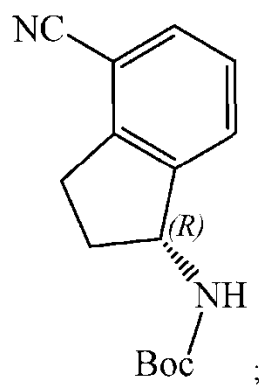
10



forbindelsen dannet i trinn (iv) er:



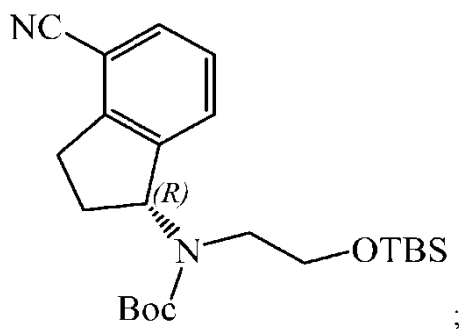
forbindelsen dannet i trinn (v) er:



5

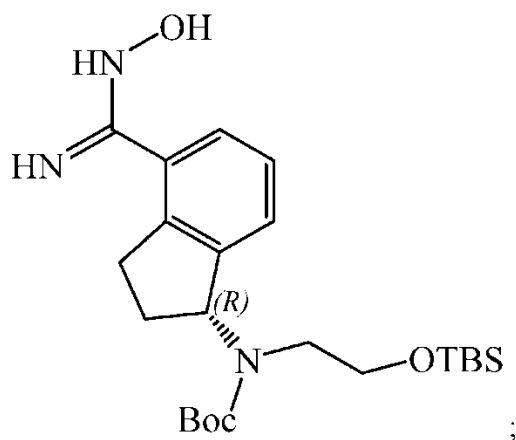
forbindelsen dannet i trinn (vi) er:

11



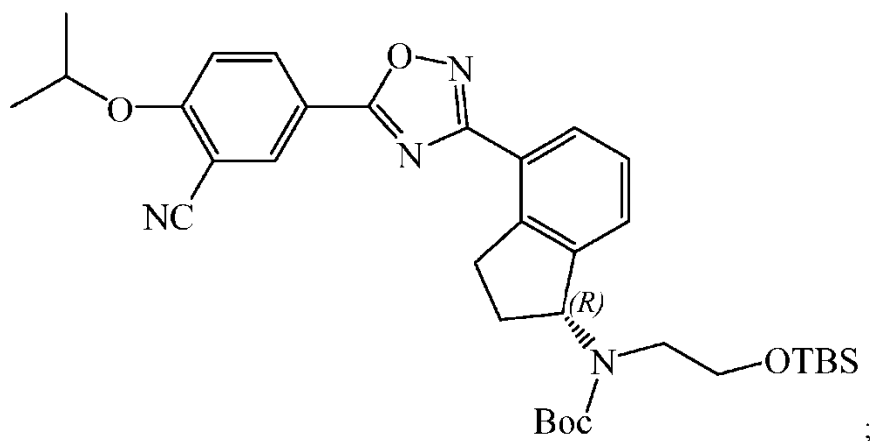
hvor R"-halogenid er (2-brometoksy)(tert-butyl)dimetylsilan;

forbindelsen dannet i trinn (vii) er:



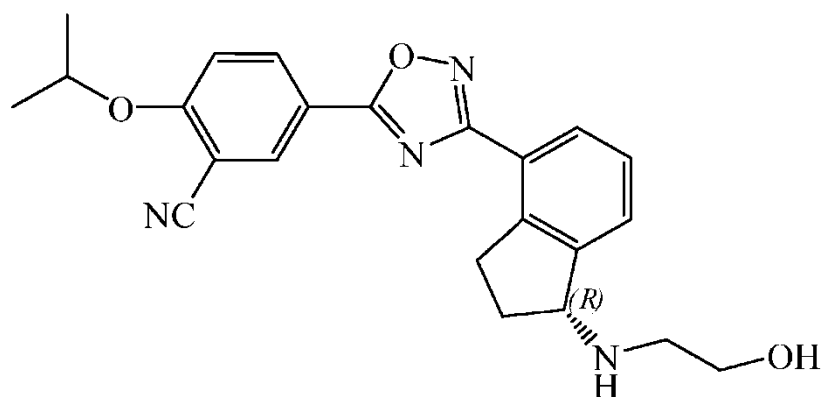
5 hvor fremgangsmåten ytterligere omfatter trinnene å:

(viii) bringe forbindelsen fra trinn (vii) i berøring med en substituert benzoesyre og et koblings-reagensmiddel for å danne en forbindelse med den følgende struktur:



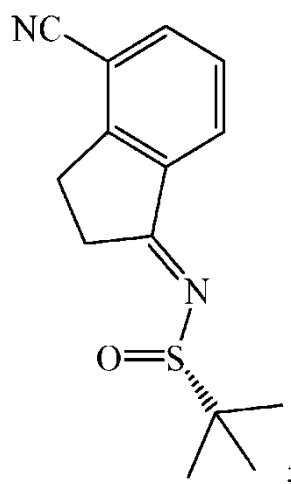
10 og

(ix) avbeskytte forbindelsen fra trinn (viii) for å danne en forbindelse med den følgende struktur:



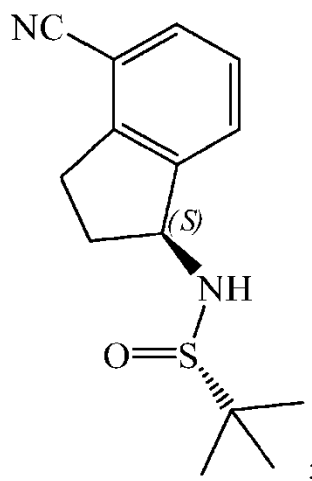
12. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor:

5 forbindelsen dannet i trinn (ii) er:

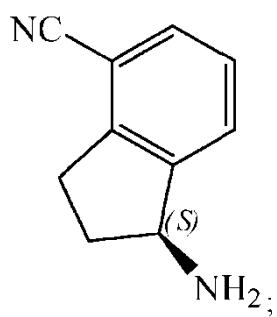


forbindelsen dannet i trinn (iii) er:

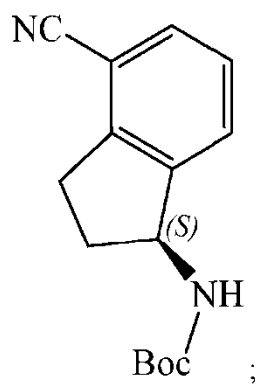
13



forbindelsen dannet i trinn (iv) er:

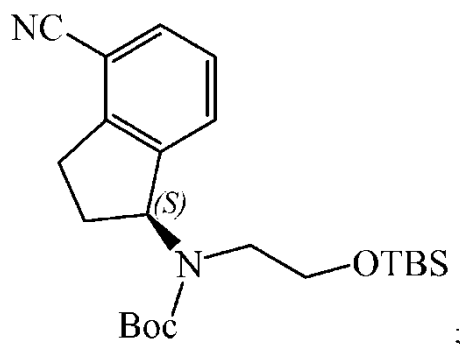


forbindelsen dannet i trinn (v) er:



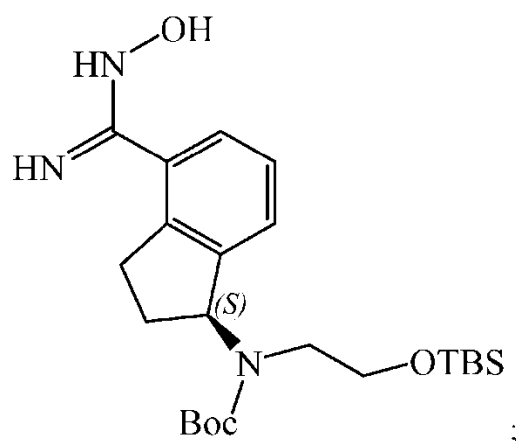
5

forbindelsen dannet i trinn (vi) er:



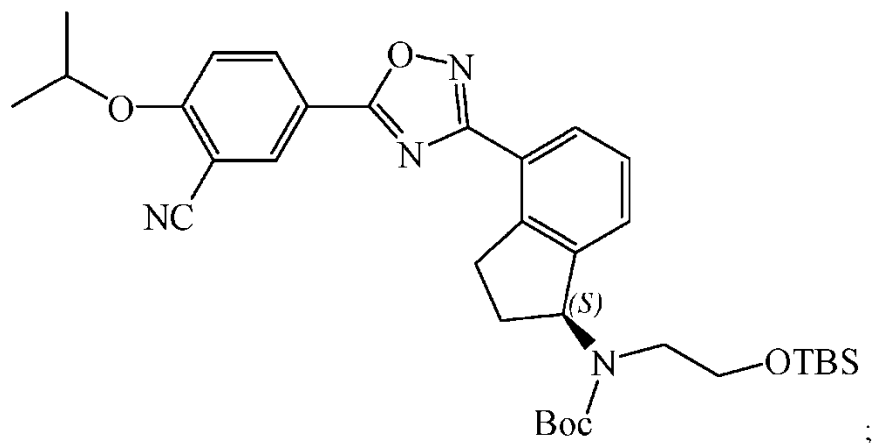
hvor R"-halogenid er (2-brometoksy)(tert-butyl)dimetylsilan;

forbindelsen dannet i trinn (vii) er:



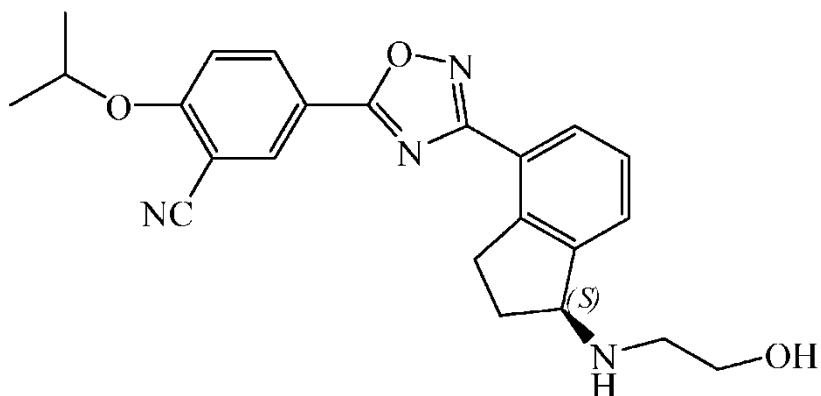
5 hvor fremgangsmåten ytterligere omfatter trinnene å:

(viii) bringe forbindelsen fra trinn (vii) i berøring med en substituert benzoesyre og et koblings-reagensmiddel for å danne en forbindelse med den følgende struktur:



og

(ix) avbeskytte forbindelsen fra trinn (viii) for å danne en forbindelse med den følgende struktur:



- 5 13. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 11 og 12, hvor trinn (ii) utføres i nærvær av $\text{Ti}(\text{OEt})_4$.
14. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 11 og 12, hvor reduksjonsmidlet fra trinn (iii) er natriumborhydrid.
- 10 15. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 11 og 12, hvor trinn (iv) utføres i nærvær av saltsyre.
- 15 16. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 11 og 12, hvor trinn (v) utføres ved tilsetning av di-tert-butyldikarbonat (Boc_2O).
17. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 11 og 12, hvor trinn (vi) utføres i nærvær av natriumhydrid.
- 20 18. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 11 og 12, hvor trinn (vii) utføres i nærvær av hydroksylaminhydroklorid og trietylamin.
19. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 11 og 12, hvor koblings-reagensmidlet fra trinn (viii) er en blanding omfattende
 - 25 hydroksybenzotriazol (HOBt) og 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)karbodiimid (EDC).

20. Fremgangsmåte ifølge krav 19, hvor varme tilføres etter tilsetningen av koblingsmidlet.

21. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 11 og 12, hvor trinn
5 (ix) utføres i nærvær av saltsyre.

22. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 11 til 21, hvor
forbindelsen fra trinn (viii) er minst 90%, minst 95%, minst 98% eller minst 99%
enantiomert anrikt.

10

23. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor R"-halogenid er (2-Brometoksy)-*tert*-
butyldimetylsilan.

24. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1, 11 eller 12, hvor i
15 trinn (vii), forbindelsen fra trinn (vi) behandles med et hydroksylaminhydroklorid.