



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3555048 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 213/79 (2006.01)
C07D 213/81 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

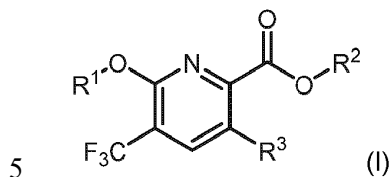
(45)	Translation Published	2021.12.06
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.07.07
(86)	European Application Nr.	17826574.0
(86)	European Filing Date	2017.12.18
(87)	The European Application's Publication Date	2019.10.23
(30)	Priority	2016.12.19, US, 201662436222 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	Novartis AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Sveits
(72)	Inventor	HEINZ, Thomas, Isenbachweg 8, 4226 Breitenbach, Sveits MARTIN, Benjamin, c/o Novartis Pharma AGPostfach, 4002 Basel, Sveits RAMPF, Florian Andreas, c/o Novartis Pharma AGPostfach, 4002 Basel, Sveits ZAUGG, Werner, c/o Novartis Pharma AGPostfach, 4002 Basel, Sveits
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54)	Title	NEW PICOLINIC ACID DERIVATIVES AND THEIR USE AS INTERMEDIATES
(56)	References Cited:	WO-A1-2011/113894

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. Forbindelse av formel (I) eller et salt derav:



hvor

R^1 er C_{1-10} -alkyl, C_{2-10} -alkenyl eller C_{2-10} -alkynyl;

R^2 er H, C_{1-10} -alkyl eller benzyl; og

R^3 er brom eller jod.

10

2. Forbindelse ifølge krav 1, hvor R^1 er C_{1-10} -alkyl.

3. Forbindelse ifølge krav 1 eller 2, hvor R^2 er C_{1-10} -alkyl.

15

4. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvor R^2 er C_{1-3} -alkyl.

5. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, hvor R^2 er metyl.

6. Forbindelse ifølge krav 1, hvor R^2 er H.

20

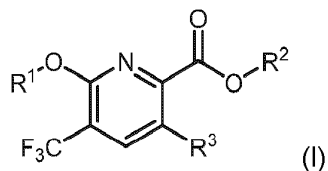
7. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6, hvor R^3 er brom.

8. Forbindelse 3-brom-6-metoksy-5-(trifluormetyl)-pikolinsyre eller et salt derav.

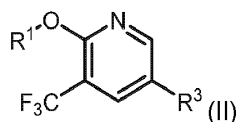
25

9. Forbindelse metyl-3-brom-6-metoksy-5-(trifluormetyl)pikolinat eller et salt derav.

10. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse av formel (I) eller et salt derav:



idet fremgangsmåten omfatter å bringe en forbindelse av formel (II) eller et salt derav



til å reagere med $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$, TMPLi , disykloheksylamin- $\text{MgCl} \cdot \text{LiCl}$ eller disykloheksylamin- Li og en reaktiv elektrofil for å oppnå en forbindelse av formel (I) eller et salt derav,

hvor

R^1 er C_{1-10} -alkyl, C_{2-10} -alkenyl eller C_{2-10} -alkynyl;

R^2 er H, C_{1-10} -alkyl eller benzyl; og

R^3 er brom, klor eller jod; og

10 hvor den reaktive elektrofil er CO_2 , $\text{CO}(\text{O}-\text{C}_{1-10}\text{-alkyl})_2$ eller en klorformiatester.

11. Fremgangsmåte ifølge krav 10, hvor en forbindelse av formel (II) bringes til å reagere med $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ og en reaktiv elektrofil for å oppnå en forbindelse av formel (I), hvor den reaktive elektrofil er CO_2 , $\text{CO}(\text{O}-\text{C}_{1-10}\text{-alkyl})_2$ eller en klorformiatester.

15

12. Fremgangsmåte ifølge krav 11, hvor den reaktive elektrofil er CO_2 , $\text{CO}(\text{O}-\text{C}_{1-10}\text{-alkyl})_2$, $\text{Cl}-\text{COO}-\text{C}_{1-10}\text{-alkyl}$ eller $\text{Cl}-\text{COOCH}_2\text{-fenyl}$.

13. Fremgangsmåte ifølge krav 12, hvor den reaktive elektrofil er CO_2 eller $\text{CO}(\text{O}-\text{C}_{1-10}\text{-alkyl})_2$.

20

14. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 10-13, hvor mengden av $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ er 1 molekvivalent til 5 molekvivalenter basert på mengden av forbindelsen av formel (II).

25

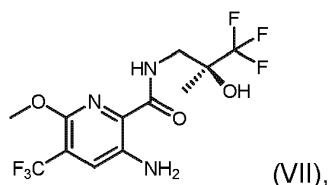
15. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 10-14, hvor fremgangsmåten gjennomføres i nærvær av et aprotisk løsningsmiddel.

16. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 10-15, hvor fremgangsmåten gjennomføres ved en temperatur på mellom -50°C og 50°C .

30

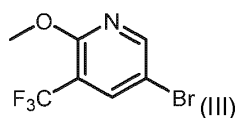
17. Fremgangsmåte ifølge krav 10, hvor R^1 er metyl, R^2 er H eller metyl og R^3 er brom.

18. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse av formel (VII)

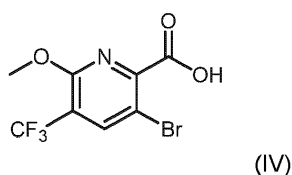


eller et salt derav, idet fremgangsmåten omfatter

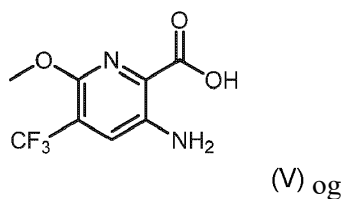
- 5 (a) å bringe en forbindelse av formel (III) eller et salt derav til å reagere med TMPMgCl.LiCl og CO₂



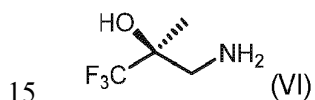
for å oppnå en forbindelse av formel (IV) eller et salt derav



- 10 (b) under Ullmann-amineringsbetingelser å omdanne en forbindelse av formel (IV) eller et salt derav til en forbindelse av formel (V) eller et salt derav



- (c) å bringe en forbindelse av formel (V) eller et salt derav til å reagere med en forbindelse av formel (VI) eller et salt derav

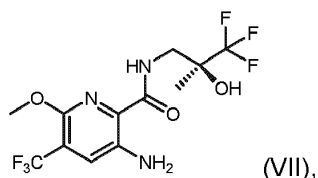


15

for å oppnå en forbindelse av formel (VII) eller et salt derav, og

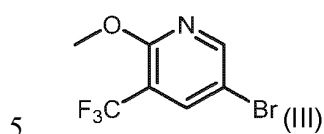
- (d) valgfritt å omdanne en forbindelse av formel (VII) til et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

20 19. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse av formel (VII)

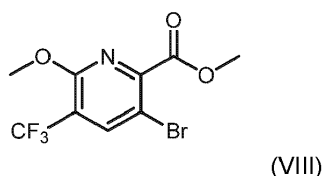


eller et salt derav, idet fremgangsmåten omfatter

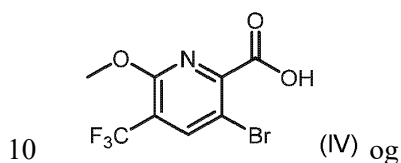
(a) å bringe en forbindelse av formel (III) eller et salt derav til å reagere med $\text{TMPPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ og $\text{CO}(\text{OCH}_3)_2$



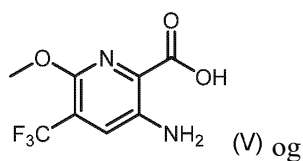
for å oppnå en forbindelse av formel (VIII) eller et salt derav,



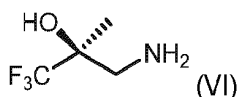
(b) å omdanne en forbindelse av formel (VIII) eller et salt derav til en forbindelse av formel (IV) eller et salt derav



(c) under Ullmann-amineringsbetingelser å omdanne en forbindelse av formel (IV) eller et salt derav til en forbindelse av formel (V) eller et salt derav



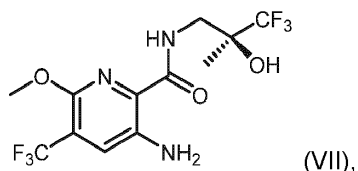
15 (d) å bringe en forbindelse av formel (V) eller et salt derav til å reagere med en forbindelse av formel (VI) eller et salt derav



for å oppnå en forbindelse av formel (VII) eller et salt derav, og

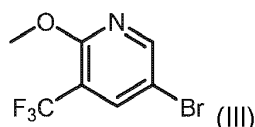
(e) valgfritt å omdanne en forbindelse av formel (VII) til et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

20. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse av formel (VII)

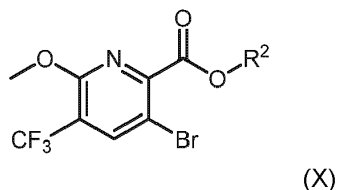


eller et salt derav, idet fremgangsmåten omfatter

- (a) å bringe en forbindelse av formel (III) eller et salt derav til å reagere med
 5 TMPMgCl.LiCl og en reaktiv elektrofil,
 hvor den reaktive elektrofil er CO(O-C₁₋₁₀-alkyl)₂, Cl-COO-C₁₋₁₀-alkyl eller Cl-COOCH₂-
 fenyl,



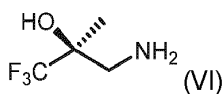
for å oppnå en forbindelse av formel (X) eller et salt derav,



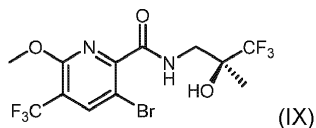
10

hvor R² er C₁₋₁₀-alkyl eller benzyl

- (b) å bringe en forbindelse av formel (X) eller et salt derav til å reagere med en
 forbindelse av formel (VI) eller et salt derav



- 15 for å oppnå en forbindelse av formel (IX) eller et salt derav,



- (c) å omdanne en forbindelse av formel (IX) eller et salt derav til en forbindelse av
 formel (VII) eller et salt derav, og
 (d) valgfritt å omdanne en forbindelse av formel (VII) til et farmasøytisk akseptabelt salt
 20 derav.

21. Forbindelse (S)-3-brom-6-metoksy-N-(3,3,3-trifluor-2-hydrokxy-2-metylpropyl)-5-(trifluormetyl)pikolinamid eller et salt derav.