



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3587400 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 213/89 (2006.01)
C07C 51/16 (2006.01)
C07C 67/30 (2006.01)
C07C 67/39 (2006.01)
C07D 213/61 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.06.03
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.03.20
(86)	European Application Nr.	19183016.5
(86)	European Filing Date	2014.10.17
(87)	The European Application's Publication Date	2020.01.01
(30)	Priority	2013.10.22, EP, 13189784
(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
(62)	Divided application	EP3060551, 2014.10.17
(73)	Proprietor	Chiesi Farmaceutici S.p.A., Via Palermo, 26/A, 43122 Parma, Italia
(72)	Inventor	FALCHI, Alessandro, c/o CHIESI FARMACEUTICI S.p.A. Via Palermo, 26/A, 43100 PARMA, Italia LUTERO, Emilio, c/o CHIESI FARMACEUTICI S.p.A. Via Palermo, 26/A, 43100 PARMA, Italia FERRARI, Emanuele, c/o CHIESI FARMACEUTICI S.p.A. Via Palermo, 26/A, 43100 PARMA, Italia PIVETTI, Fausto, c/o CHIESI FARMACEUTICI S.p.A. Via Palermo, 26/A, 43100 PARMA, Italia BUSSOLATI, Rocco, c/o CHIESI FARMACEUTICI S.p.A. Via Palermo, 26/A, 43100 PARMA, Italia MARIANI, Edoardo, c/o CHIESI FARMACEUTICI S.p.A. Via Palermo, 26/A, 43100 PARMA, Italia VECCHI, Orsola, c/o CHIESI FARMACEUTICI S.p.A. Via Palermo, 26/A, 43100 PARMA, Italia BAPPERT, Erhard, c/o CHIESI FARMACEUTICI S.p.A. Via Palermo, 26/A, 43100 PARMA, Italia VENTRICI, Caterina, c/o CHIESI FARMACEUTICI S.p.A. Via Palermo, 26/A, 43100 PARMA, Italia
(74)	Agent or Attorney	AWA NORWAY AS, Postboks 1052 Hoff, 0218 OSLO, Norge

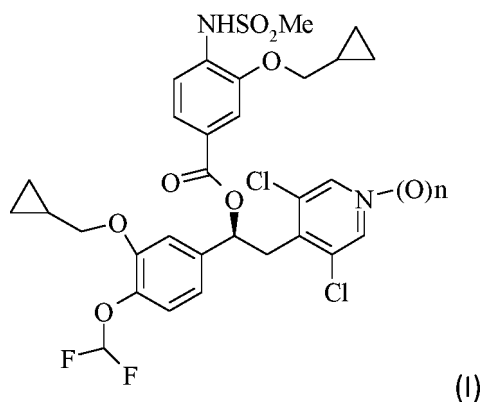
(54) Title **PROCESS FOR THE PREPARATION OF A PDE4 INHIBITOR**

(56) References
Cited: WO-A1-2005/026095, US-A1- 2008 015 226, WO-A1-2010/089107

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/>

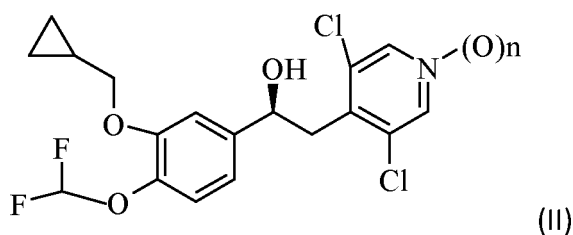
Patentkrav

1. Fremgangsmåte ved fremstilling av en forbindelse med formel (I)

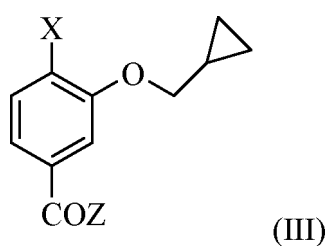


hvor n er 0 eller 1, hvilken fremgangsmåte omfatter å:

- 5 a) omsette en forbindelse med formel (II)



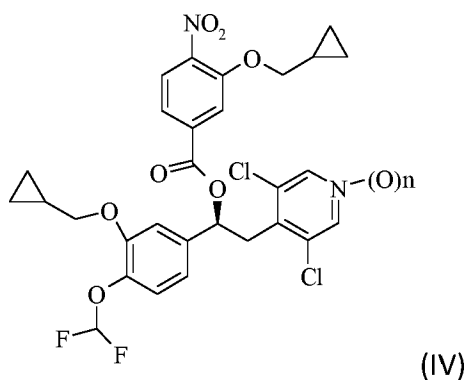
hvor n er 0 eller 1, med en forbindelse med formel (III)



10

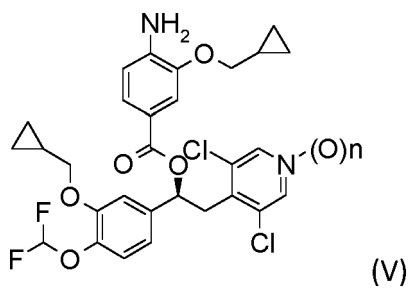
hvor X er valgt fra -NHSO₂Me og -NO₂ og Z er valgt fra -OH, klor, brom, rettkjedet eller forgrenet (C₁-C₆)alkoksy, aryloksy, arylalkoksy, (C₁-C₆)-alkylkarbonyloksy, arylkarbonyloksy og aryl(C₁-C₆)alkylkarbonyloksy for å erholde en forbindelse med formel **(I)** hvor n er 0 eller 1 eller en forbindelse med formel (IV)

2



hvor n har en av de ovennevnte betydninger; og, når det erholdes en forbindelse med formel (IV) i trinn (a):

b) redusere den til en tilsvarende forbindelse med formel (V)



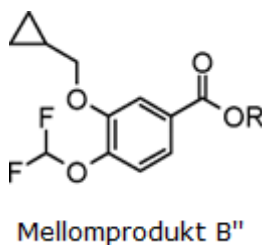
5

hvor n er 0 eller 1, og omsette den med metansulfonylhalogenid for å erholde en forbindelse med formel **(I)** hvor n har en av de ovennevnte betydninger;

og hvor forbindelsen med formel (II) erholdes i henhold til trinn (c3) ved å:

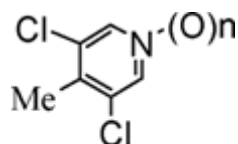
10

c3) omsette et mellomprodukt med formel B''



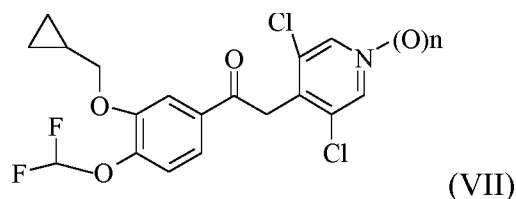
med et mellomprodukt med formel D

3



Mellomprodukt D

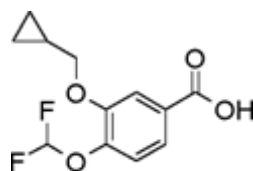
hvor R er en rettkjedet eller forgrenet (C₁-C₆)alkylgruppe eller en arylalkylgruppe og n har en av de ovennevnte betydninger, for å erholde direkte en forbindelse med formel (VII)



(VII)

og deretter enantioselektivt redusere den for å erholde en forbindelse med formel (II) hvor n har en av de ovennevnte betydninger; og hvor alle forbindelsene med formel **(I)**, (II), (IV), (V) eller (VII) hvor n er 1 kan erholdes ved å oksidere de tilsvarende forbindelser hvor n er 0.

- 10 2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor mellomproduktet med formel B'' hvor R er en rettkjedet eller forgrenet (C₁-C₆)alkylgruppe eller en arylalkylgruppe, erholdes ved å omvandle mellomprodukt B'



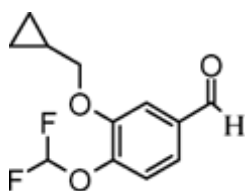
Mellomprodukt B'

- ved omsetning med tionylklorid, hydrogenklorid eller svovelsyre i metanol,
 15 etanol, isopropanol, n-butanol, t-butanol, benzylalkohol med eller uten andre løsningsmidler, eller ved omsetning med det relative alkylhalogenidet i nærvær av løsningsmidler valgt fra metanol, etanol, isopropanol, n-butanol, t-butanol, dimetylformamid, dimetylacetamid, N-metylpyrrolidon, tetrahydrofuran, dioksan, etylacetat, isopropylacetat, acetonitril, diklormetan og blandinger
 20 derav og en base valgt fra natriumhydroksid, natriumkarbonat, natriumbikarbonat, kaliumhydroksid, kaliumkarbonat, kaliumbikarbonat, litiumhydroksid, litiumkarbonat, cesiumhydroksid, cesiumkarbonat,

cesiumbikarbonat, trietylamin, diisopropyletylamin, N-metylmorfolin og pyridin.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 2, hvor mellomproduktet med formel B'' hvor R er en rettkjedet eller forgrenet (C₁-C₆)alkylgruppe eller en arylalkylgruppe, erholdes ved å omvandle mellomprodukt B' i nærvær av kaliumkarbonat i dimetylformamid eller dimetylacetamid.

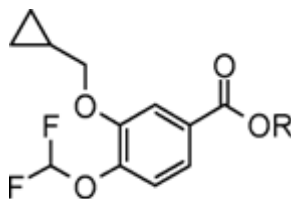
4. Fremgangsmåte ifølge krav 2 eller 3, hvor mellomprodukt B' fremstilles ved en fremgangsmåte omfattende oksidasjon av mellomprodukt B



Mellomprodukt B

- med et oksidasjonsmiddel valgt fra hydrogenperoksid, pereddiksyre, m-klorperbenzoylsyre, persvovelsyre eller Oxone® (KHSO₅*1/2KHSO₄*1/2K₂SO₄) i et løsningsmiddel valgt fra vann, metanol, etanol, isopropanol, n-butanol, t-butanol, dimetylformamid, dimetylacetamid, N-metylpyrrolidon, tetrahydrofuran, dioksan, 2-metoksyetyleter, isopropylacetat, acetonitril og blandinger derav.

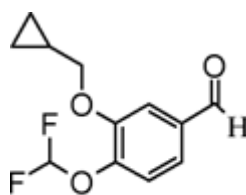
5. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor mellomprodukt B''



Mellomprodukt B''

- hvor R er en rettkjedet eller forgrenet (C₁-C₆)alkylgruppe eller en arylalkylgruppe, fremstilles ved en fremgangsmåte omfattende oksidasjon av mellomprodukt B

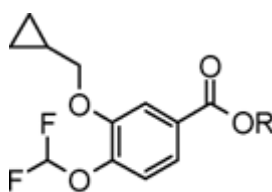
5



Mellomprodukt B

med Oxone® ($\text{KHSO}_5 \cdot 1/2 \text{KHSO}_4 \cdot 1/2 \text{K}_2\text{SO}_4$) i den tilsvarende alkylalkohol som løsningsmiddel.

6. Fremgangsmåte ifølge krav 1 hvor mellomprodukt B''

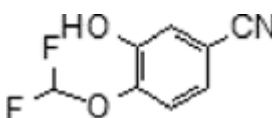


Mellomprodukt B''

5

hvor R er en rettkjedet eller forgrenet ($\text{C}_1\text{-C}_6$)alkylgruppe eller en arylalkylgruppe, fremstilles ved en fremgangsmåte omfattende:

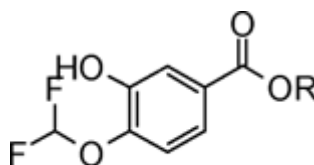
- omvandling av mellomprodukt C'



Mellomprodukt C'

10

til mellomprodukt C''



Mellomprodukt C''

ved Pinner-reaksjon med svovelsyre i den tilsvarende alkylalkohol som løsningsmiddel, fulgt av alkylering med syklopropylbromid i nærvær av et løsningsmiddel valgt fra toluen, benzen, xylen, tetrahydrofuran,

5 dioksan, 2-metoksyetyleter, dietyleter, isopropyleter, t-butylmetyleter, etylacetat, isopropylacetat, acetonitril, diklormetan, klorform, klorbenzen og blandinger derav og en base valgt fra natriumhydroksid, natriumkarbonat, natriumbikarbonat, natriumhydrid, kaliumhydroksid, kaliumkarbonat, kaliumbikarbonat, litiumhydroksid, litiumkarbonat, cesiumhydroksid, cesiumkarbonat, cesiumbikarbonat, trietylamin, diisopropyletylamin, N-metylmorfolin, 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en, 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan, pyridin og 4-dimetylaminopyridin.