



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3740475 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
C07F 5/02 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

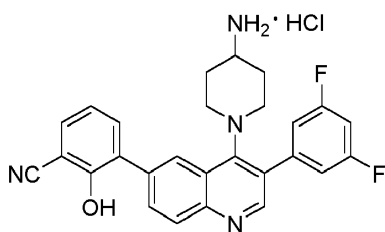
(45)	Translation Published	2022.08.01
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.04.20
(86)	European Application Nr.	19740733.1
(86)	European Filing Date	2019.01.16
(87)	The European Application's Publication Date	2020.11.25
(30)	Priority	2018.01.17, US, 201862618538 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
	Designated Validation States:	MA ; MD
(73)	Proprietor	Crinetics Pharmaceuticals, Inc., 10222 Barnes Canyon Road, Building No. 2, San Diego, CA 92121, USA
(72)	Inventor	REDDY, Jayachandra P., 10222 Barnes Canyon Road Building 2, San Diego, California 92121, USA MIRMEHRABI, Mahmoud, 10222 Barnes Canyon Road Building 2, San Diego, California 92121, USA KOTA, Madhukar, 10222 Barnes Canyon Road Building 2, San Diego, California 92121, USA DASH, Uttam, 10222 Barnes Canyon Road Building 2, San Diego, California 92121, USA ZHAO, Jian, 10222 Barnes Canyon Road Building 2, San Diego, California 92121, USA ZHU, Yunfei, 10222 Barnes Canyon Road Building 2, San Diego, California 92121, USA
(74)	Agent or Attorney	Nordic Patent Service A/S, Bredgade 30, 1260 KØBENHAVN K, Danmark

(54)	Title	PROCESS OF MAKING SOMATOSTATIN MODULATORS
(56)	References Cited:	KR-A- 20160 062 023, US-A1- 2003 153 553, WO-A1-2012/162254, WO-A2-2013/050996, WO-A1-03/045920, WO-A1-2018/013676, WO-A2-2008/051272, EP-A1- 3 053 916

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/>

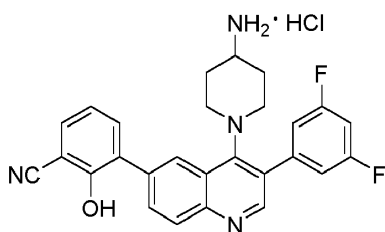
Patentkrav

1. Forbindelsen 3-[4-(4-amino-piperidin-1-yl)-3-(3,5-difluor-fenyl)-kinolin-6-yl]-2-hydroksy-benzonitrilmonohydroklorid, eller solvat derav, som har følgende struktur:



5

2. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori forbindelsen er krystallinsk 3-[4-(4-amino-piperidin-1-yl)-3-(3,5-difluor-fenyl)-kinolin-6-yl]-2-hydroksy-benzonitrilmonohydroklorid, eller solvat derav, som har følgende struktur:



10

3. Det krystallinske 3-[4-(4-amino-piperidin-1-yl)-3-(3,5-difluor-fenyl)-kinolin-6-yl]-2-hydroksy-benzonitrilmonohydrokloridet, eller solvat derav, ifølge krav 2 som har:

- et røntgenpulverdiffraksjonsmønster (XRPD-mønster) med topper ved 4,5° 2-Theta, 9,1° 2-Theta, 10,2° 2-Theta, 16,3° 2-Theta, 18,4° 2-Theta og 19,1° 2-Theta, målt ved anvendelse av Cu K α 1-stråling;

- et differensielt skanningskalorimetri-(DSC)-termogram med en endoterm som starter ved 207 °C og en topp ved 220 °C, målt med en oppvarmingsrate på 10,0 °C/min;

- et infrarødt (IR) spektrum med topper ved 2223 cm⁻¹, 1620 cm⁻¹, 1595 cm⁻¹, 1457 cm⁻¹, 1238 cm⁻¹, 1220 cm⁻¹ og 1117 cm⁻¹;

- et uendret XRPD når det varmes opp til 200 °C, ved eksponering for mer enn 90 % relativ fuktighet i 24 timer, eller ved eksponering for 75 % RH og 40 °C i løpet av en uke, eller kombinasjoner derav;

eller

- kombinasjoner derav.

25

4. Det krystallinske 3-[4-(4-amino-piperidin-1-yl)-3-(3,5-difluor-fenyl)-kinolin-6-yl]-2-hydroksy-benzonitrilmonohydrokloridet, eller solvat derav, ifølge krav 2 eller krav 3, som har et

røntgenpulverdiffraksjonsmønster (XRPD-mønster) med topper ved $4,5^{\circ}$ 2-Theta, $9,1^{\circ}$ 2-Theta, $10,2^{\circ}$ 2-Theta, $16,3^{\circ}$ 2-Theta, $18,4^{\circ}$ 2-Theta og $19,1^{\circ}$ 2-Theta, målt ved anvendelse av Cu K α 1-stråling.

- 5 **5.** Det krystallinske 3-[4-(4-amino-piperidin-1-yl)-3-(3,5-difluor-fenyl)-kinolin-6-yl]-2-hydroksy-benzonitrilmonohydrokloridet, eller solvat derav, ifølge et hvilket som helst av kravene 2–4 som har et differensielt skanningskalorimetritermogram (DSC-termogram) med en endoterm som har en begynnelse ved 207°C og en topp ved 220°C , målt med en oppvarmingsrate på $10,0^{\circ}\text{C}/\text{min}$.

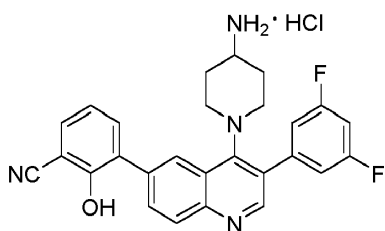
10

- 6.** Det krystallinske 3-[4-(4-amino-piperidin-1-yl)-3-(3,5-difluor-fenyl)-kinolin-6-yl]-2-hydroksy-benzonitrilmonohydrokloridet, eller solvat derav, ifølge et hvilket som helst av kravene 2–5 som har et uendret XRPD når det varmes opp til 200°C .

- 15 **7.** Det krystallinske 3-[4-(4-amino-piperidin-1-yl)-3-(3,5-difluor-fenyl)-kinolin-6-yl]-2-hydroksy-benzonitrilmonohydrokloridet, eller solvat derav, ifølge et hvilket som helst av kravene 2–6 som har et uendret XRPD ved eksponering for mer enn 90 % relativ fuktighet i 24 timer og ved eksponering for 75 % RH og 40°C i løpet av en uke.

- 20 **8.** Det krystallinske 3-[4-(4-amino-piperidin-1-yl)-3-(3,5-difluor-fenyl)-kinolin-6-yl]-2-hydroksy-benzonitrilmonohydrokloridet, eller solvat derav, ifølge et hvilket som helst av kravene 2–7 som har et infrarødt (IR) spektrum med karakteristiske topper ved 2223 cm^{-1} , 1620 cm^{-1} , 1595 cm^{-1} , 1457 cm^{-1} , 1238 cm^{-1} , 1220 cm^{-1} og 1117 cm^{-1} .

- 25 **9.** Forbindelsen ifølge krav 1, hvori forbindelsen er amorft 3-[4-(4-amino-piperidin-1-yl)-3-(3,5-difluor-fenyl)-kinolin-6-yl]-2-hydroksy-benzonitrilmonohydroklorid, som har følgende struktur:



10. Farmasøytisk sammensetning omfattende forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1–9 og minst én farmasøytisk akseptabel eksipiens;

eventuelt hvori den farmasøytiske sammensetningen er formulert for administrering til et pattedyr ved oral administrering.

5

11. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 10, hvori den farmasøytiske sammensetningen er i form av en farmasøytisk sammensetning av fast form.

12. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 10 eller krav 11, hvori den farmasøytiske sammensetningen er i form av en tablett, en pille eller en kapsel.

10

13. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 10–12, for anvendelse ved behandling av akromegali eller en nevroendokrin tumor, eller kombinasjoner derav.

15

14. Fremgangsmåte for å fremstille krystallinsk 3-[4-(4-amino-piperidin-1-yl)-3-(3,5-difluor-fenyl)-kinolin-6-yl]-2-hydroksy-benzonitrilmonohydroklorid, eller solvat derav, omfattende trinnene:

(a) å slemme opp 3-[4-(4-amino-piperidin-1-yl)-3-(3,5-difluor-fenyl)-kinolin-6-yl]-2-hydroksy-benzonitrildihydrokloridet i 5 volumer av en blanding av isopropanol:vann (1:1);

20

(i) å varme opp oppslemmingen i (a) til 45 °C;

(ii) å tilsette 0,5 til 1,2 ekvivalenter av ammoniumhydroksidløsning, natriumbikarbonatløsning eller natriumhydroksidløsning til den oppvarmede oppslemmingen i trinn (a)(i) for å oppnå en pH på 4,0–6,0;

25

(iii) å tilsette vann i løpet av 2 timer til blandingen i trinn (a)(ii); og

(iv) å filtrere oppslemmingen i trinn (a)(iii) for å tilveiebringe 3-[4-(4-amino-piperidin-1-yl)-3-(3,5-difluor-fenyl)-kinolin-6-yl]-2-hydroksy-benzonitrilmonohydroklorid, eller solvat derav;

eller

30

(b) å tilsette et egnet løsningsmiddel til 3-[4-(4-amino-piperidin-1-yl)-3-(3,5-difluor-fenyl)-kinolin-6-yl]-2-hydroksy-benzonitril;

(i) å tilsette 1 ekvivalent av saltsyre til blandingen av løsningsmiddel og 3-[4-(4-amino-piperidin-1-yl)-3-(3,5-difluor-fenyl)-kinolin-6-yl]-2-hydroksy-benzonitril i (b); og

(ii) å filtrere faststoffene som er et resultat fra trinn (b)(ii) for å tilveiebringe 3-[4-(4-amino-piperidin-1-yl)-3-(3,5-difluor-fenyl)-kinolin-6-yl]-2-hydroksy-benzonitrilmonohydroklorid, eller solvat derav;

eller

5 (c) å omrøre 3-[4-(4-amino-piperidin-1-yl)-3-(3,5-difluor-fenyl)-kinolin-6-yl]-2-hydroksy-benzonitrildihydroklorid i 20 volumer til 50 volumer vann; og

(i) å filtrere faststoffene i trinn (c) for å tilveiebringe 3-[4-(4-amino-piperidin-1-yl)-3-(3,5-difluor-fenyl)-kinolin-6-yl]-2-hydroksy-benzonitrilmonohydroklorid, eller solvat derav;

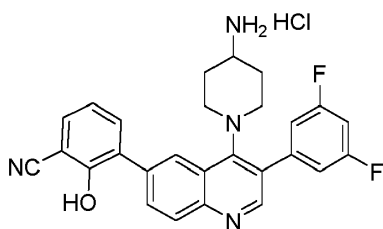
10 eventuelt hvori:

ammoniumhydroksidløsning anvendt i (a)(ii); og

det egnede løsningsmidlet i (b) er metanol, etanol, isopropylalkohol, aceton, metylacetat, etylacetat, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, vann eller kombinasjoner derav.

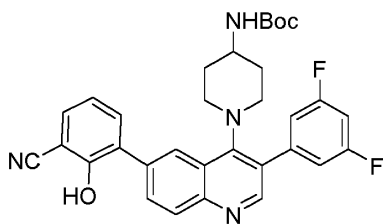
15

15. Fremgangsmåte for syntesen av 3-[4-(4-amino-piperidin-1-yl)-3-(3,5-difluor-fenyl)-kinolin-6-yl]-2-hydroksy-benzonitrilmonohydroklorid:



omfattende trinnene:

20 (1) å behandle forbindelse **A-VI**:



Forbindelse **A-VI**

med saltsyre i et egnet løsningsmiddel for å tilveiebringe 3-[4-(4-amino-piperidin-1-yl)-3-(3,5-difluor-fenyl)-kinolin-6-yl]-2-hydroksy-benzonitrildihydroklorid;

25 og (2) å behandle 3-[4-(4-amino-piperidin-1-yl)-3-(3,5-difluor-fenyl)-kinolin-6-yl]-2-hydroksy-benzonitrildihydroklorid med vandig ammoniakk for å tilveiebringe 3-[4-(4-

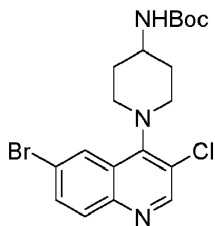
amino-piperidin-1-yl)-3-(3,5-difluor-fenyl)-kinolin-6-yl]-2-hydroksy-benzonitrilmonohydroklorid;

eventuelt hvori det egnede løsningsmidlet er isopropylalkohol, etylacetat eller isopropylacetat.

5

16. Fremgangsmåten ifølge krav 15, hvori forbindelse **A-VI** fremstilles ved:

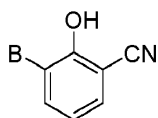
(1) å reagere forbindelse **A-IV**:



Forbindelse **A-IV**

10

med forbindelse **1**:



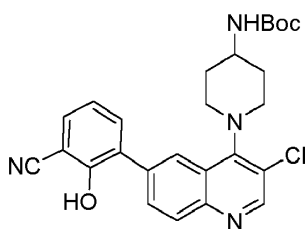
Forbindelse **1**

hvori,

B er en borholdig syre, boronater eller trifluorborat;

15

i nærværet av en koblingskatalysator, en egnet base og i et egnet løsningsmiddel, for å tilveiebringe forbindelse **A-V**:

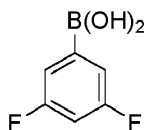


Forbindelse **A-V**

og

20

(2) å reagere forbindelse **A-V** med 3,5-difluorfenylborholdig syre:



i nærværet av en koblingskatalysator, en egnet base og i et egnet løsningsmiddel, for å tilveiebringe forbindelse **A-VI**;

eventuelt hvori:

B er en borholdig syre eller trifluorborat;

koblingskatalysatoren i trinn (1) er en palladiumkatalysator;

den egnede basen i trinn (1) er trietylamin, diisopropyletylamin, 1,2,2,6,6-

5 pentametylpiperidin, tributylamin, natriumbikarbonat, Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , NaOAc , KOAc , $\text{Ba}(\text{OH})_2$, Na_3PO_4 eller K_3PO_4 ;

det egnede løsningsmidlet i trinn (1) er acetonitril, dimetylformamid, etanol, tetrahydrofuran, isopropylalkohol, 1,4-dioksan, vann eller kombinasjoner derav;

koblingskatalysatoren i trinn (2) er en palladiumkatalysator;

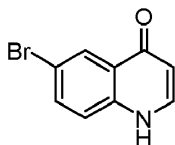
10 den egnede basen i trinn (2) er trietylamin, diisopropyletylamin, 1,2,2,6,6-pentametylpiperidin, tributylamin, natriumbikarbonat, Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , NaOAc , KOAc , $\text{Ba}(\text{OH})_2$, Na_3PO_4 eller K_3PO_4 ; og

det egnede løsningsmidlet i trinn (2) er acetonitril, dimetylformamid, etanol, tetrahydrofuran, isopropylalkohol, 1,4-dioksan, vann eller kombinasjoner derav.

15

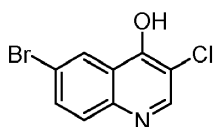
17. Fremgangsmåten ifølge krav 16, hvori forbindelse **A-IV** fremstilles ved:

(1) å klorere forbindelse **A-I**



Forbindelse **A-I**;

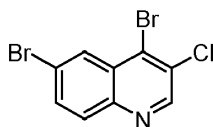
20 med et egnet kloreringsmiddel i et egnet løsningsmiddel for å tilveiebringe forbindelse **A-II**



Forbindelse **A-II**;

(2) å bromere forbindelse **A-II** med et egnet bromeringsmiddel i et egnet

25 løsningsmiddel for å tilveiebringe forbindelse **A-III**:



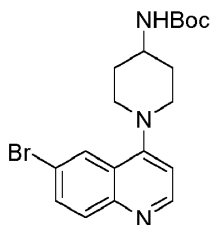
Forbindelse **A-III**;

og

(3) å koble 4-(*N*-Boc-amino)piperidin med forbindelse **A-III** i nærværet av en egnet base og i et egnet løsningsmiddel for å tilveiebringe forbindelse **A-IV**;

eller

(i) å koble 4-(*N*-Boc-amino)piperidin med 6-brom-4-klor-kinolin i nærværet av en egnet base og i et egnet løsningsmiddel for å tilveiebringe forbindelse **4**;



Forbindelse **4**;

og

(ii) å klorere forbindelse **4** med et egnet kloreringsmiddel i et egnet løsningsmiddel for å tilveiebringe forbindelse **A-IV**;

eventuelt hvori:

kloreringsmidlet i trinn (1) er *N*-klorsuksinimid, triklorisocyanursyre, sulfurylklorid, klor, natriumhypokloritt, kalsiumhypokloritt, hypoklorsyre eller 2,3,4,5,6,6-heksaklor-2,4-sykloheksadien-1-on; og

det egnede løsningsmidlet i trinn (1) er eddiksyre, vann, etanol, metanol, toluen, diklormetan, tetrahydrofuran, dioksan eller *N,N*-dimetylformamid;

bromeringsmidlet i trinn (2) er fosfortribromid, fosforoksybromid, hydrobromsyre, brom eller dibromtrifenylfosforan;

det egnede løsningsmidlet i trinn (2) er acetonitril, vann, etanol, isopropanol, diklormetan, toluen, *N,N*-dimetylformamid, eddiksyre eller acetone;

den egnede basen i trinn (3) er trietylamin, diisopropyletylamin, 1,8-diazabicykloundec-7-en, 1,2,2,6,6-pentametyl-piperidin, tributylamin, natriumbikarbonat, Na₂CO₃, K₂CO₃ eller Cs₂CO₃; og

det egnede løsningsmidlet i trinn (3) er *N,N*-dimetylformamid, *N,N*-dimetylacetamid, dimetylsulfoksid, diklormetan, kloroform, karbontetraklorid, dioksan, tetrahydrofuran, toluen, acetonitril, etanol eller isopropanol; og/eller

kloreringsmidlet i trinn (ii) er *N*-klorsuksinimid, triklorisocyanursyre, sulfurylklorid, klor, natriumhypokloritt, kalsiumhypokloritt, hypoklorsyre eller 2,3,4,5,6,6-heksaklor-2,4-sykloheksadien-1-on; og

det egnede løsningsmidlet i trinn (ii) er eddiksyre, vann, etanol, metanol, toluen, diklormetan, tetrahydrofuran, dioksan eller *N,N*-dimetylformamid.