



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3746429 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 213/61 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.07.11
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.03.09
(86)	European Application Nr.	19705025.5
(86)	European Filing Date	2019.01.29
(87)	The European Application's Publication Date	2020.12.09
(30)	Priority	2018.01.30, US, 201862623664 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:	KH ; MA ; MD ; TN
(73)	Proprietor	Incyte Corporation, 1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, DE 19803, USA
(72)	Inventor	WANG, Dengjin, Incyte Corporation 1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, Delaware 19803, USA LIU, Pingli, Incyte Corporation 1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, Delaware 19803, USA WU, Yongzhong, Incyte Corporation 1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, Delaware 19803, USA ZHOU, Jiacheng, Incyte Corporation 1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, Delaware 19803, USA
(74)	Agent or Attorney	AWA NORWAY AS, Hoffsvæien 1A, 0275 OSLO, Norge

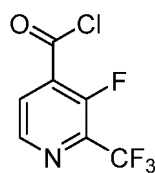
(54) Title **PROCESSES FOR PREPARING (1-(3-FLUORO-2-
(TRIFLUOROMETHYL)ISONICOTINYL)PIPERIDINE-4-ONE)**

(56) References
Cited: WO-A1-97/24324, WO-A1-2014/138168, WO-A1-2011/112662
WO-A1-2013/036611, SHEN H C ET AL: "A strategy of employing aminoheterocycles as amide
mimics to identify novel, potent and bioavailable soluble epoxide hydrolase inhibitors",
BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 19, no. 19, 1 October 2009 (2009-10-
01), pages 5716-5721, XP026624072, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2009.08.006

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/>

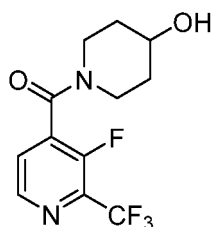
Patentkrav

1. Fremgangsmåte omfattende å omsette en forbindelse med formel III:



III

- 5 eller et salt derav, med 4-hydrokypiperidin for å danne en forbindelse med formel IV:

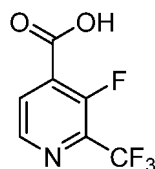


IV

eller et salt derav.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor omsetningen med 4-hydrokypiperidin utføres i nærvær av en base.
- 10 3. Fremgangsmåte ifølge krav 2, hvor basen er et tertiært amin, valgfritt hvor det tertiære amin er *N,N*-diisopropyletylamin.
4. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvor omsetningen med 4-hydrokypiperidin utføres i en løsemiddelkomponent som omfatter diklormetan, valgfritt hvor omsetningen med 4-hydrokypiperidin utføres
- 15 ved en temperatur fra ca. 25°C til ca. 35°C.
5. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, hvor forbindelsen med formel III er dannet ved en fremgangsmåte omfattende å omsette en forbindelse med formel II:

2



II

eller et salt derav, med oksalyklorid for å danne forbindelsen med formel III, eller et salt derav.

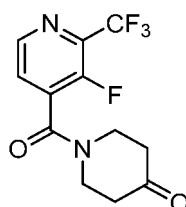
6. Fremgangsmåte ifølge krav 5, hvor omsetningen av forbindelsen med formel II med oksalyklorid:

(a) gjennomføres i nærvær av en katalytisk mengde av dimetylformamid (DMF); og/eller

(b) gjennomføres i en løsemiddelkomponent omfattende diklormetan; og/eller

(c) gjennomføres ved en temperatur fra ca. 15°C til ca. 25°C.

7. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6, ytterligere omfattende å omsette forbindelsen med formel IV, eller et salt derav, under oksidasjonsbetingelser for å danne en forbindelse med formel V:



V

eller et salt derav.

8. Fremgangsmåte ifølge krav 7, hvor oksidasjonsbetingelsene omfatter et første oksidasjonsmiddel, valgfritt hvor oksidasjonsbetingelsene omfatter et andre oksidasjonsmiddel.

9. Fremgangsmåte ifølge krav 8, hvor:

(a) det første oksidasjonsmiddel er triklorisocyanurinsyre (TCIC), valgfritt hvor TCIC foreligger i mellom ca. 0,5 og ca. 0,7 molare ekvivalenter med hensyn til forbindelsen med formel IV; og/eller

(b) det andre oksidasjonsmiddel er 2,2,6,6-tetrametyl-1-piperidinyloksy (TEMPO), valgfritt hvor TEMPO foreligger i mellom ca. 0,015 og ca. 0.025 molare ekvivalenter med hensyn til forbindelsen med formel IV.

10. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 7-9, hvor omsetningen av forbindelsen med formel IV under oksidasjonsbetingelser ytterligere omfatter:

10 (a) ett eller flere av natriumbikarbonat, natriumkarbonat og natriumbromid; og/eller

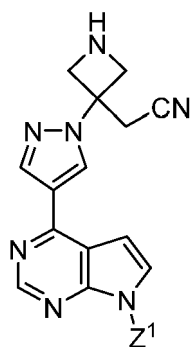
(b) en løsemiddelkomponent omfattende diklormetan, valgfritt hvor løsemiddelkomponenten ytterligere omfatter vann.

11. Fremgangsmåte ifølge krav 7, hvor oksidasjonsbetingelsene omfatter tilsetning av triklorisocyanurinsyre til en oppløsning omfattende forbindelsen med formel IV og TEMPO ved en temperatur fra ca. 0°C til ca. 5°C; valgfritt hvor tilsetningen av triklorisocyanurinsyre omfatter å tilsette triklorisocyanurinsyren i minst to porsjoner.

12. Fremgangsmåte ifølge krav 11, hvor oppløsningen omrøres etter tilsetningen, ved en temperatur fra ca. 0°C til ca. 5°C i ca. 30 min, valgfritt ytterligere omfattende, etter nevnte omrøring, å varme opp oppløsningen til en temperatur fra ca. 20°C til ca. 25°C over et tidsrom på ca. 1 time til ca. 2 timer.

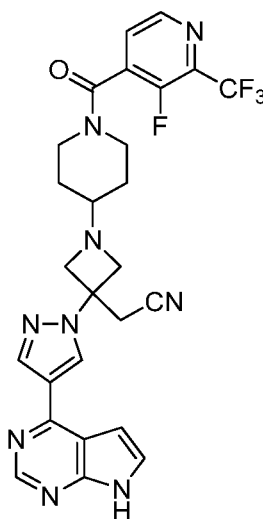
13. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 7-12, ytterligere omfattende å omsette forbindelsen med formel V med en forbindelse med formel VI:

4



VI

eller et salt derav, i nærvær av et reduksjonsmiddel, for å danne en forbindelse med formel I:



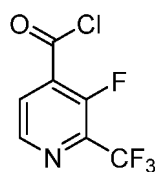
I

5 eller et salt derav;

hvor Z₁ er H eller en beskyttende gruppe, spesielt hvor Z₁ er H.

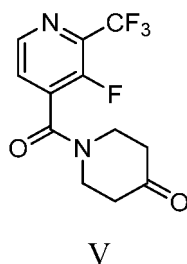
14. Fremgangsmåte ifølge krav 13, hvor reduksjonsmidlet er natriumcyanoborhydrid eller natriumtriacetoksyborhydrid.

15. Fremgangsmåte omfattende å omsette en forbindelse med formel III:



III

eller et salt derav, med 4-piperidon eller et salt derav, for å danne en forbindelse med formel V:



eller et salt derav.

5 16. Fremgangsmåte ifølge krav 15, hvor 4-piperidonet eller saltet derav er:

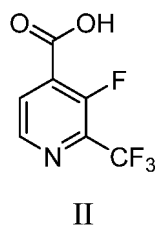
- (a) 4-piperidonhydroklorid; eller
- (b) 4-piperidonhydrokloridmonohydrat.

17. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 15-16, hvor omsetningen ytterligere omfatter en base, valgfritt hvor basen er natriumkarbonat.

10 18. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 15-17, hvor omsetningen av forbindelsen med formel III med 4-piperidon:

- (a) gjennomføres i en løsemiddelkomponent omfattende diklormetan; og/eller
- (b) gjennomføres ved en temperatur fra ca. 0°C til ca. 5°C.

15 19. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 15-18, hvor forbindelsen med formel III er dannet ved Fremgangsmåte omfattende å omsette en forbindelse med formel II:

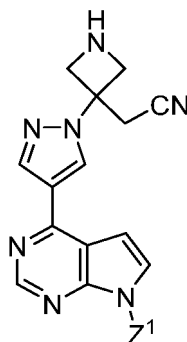


eller et salt derav, med oksalyklorid, for å danne forbindelsen med formel III eller et salt derav.

20. Fremgangsmåte ifølge krav 19, hvor:

- (a) omsetningen av forbindelsen med formel II med oksalyklorid utføres i nærvær av en katalytisk mengde dimetylformamid (DMF); og/eller
- (b) omsetningen av forbindelsen med formel II med oksalyklorid utføres i en
5 løsemiddelkomponent omfattende diklormetan; og/eller
- (c) omsetningen av forbindelsen med formel II med oksalyklorid utføres ved en temperatur fra ca. 15°C til ca. 25°C; og/eller
- (d) forbindelsen med formel III ikke isoleres før omsetningen av forbindelsen med formel III med 4-piperidon; og/eller
- 10 (e) omsetningen av forbindelsen med formel II med oksalyklorid og omsetningen av forbindelsen med formel III med 4-piperidon gjennomføres i én enkelt reaktor.

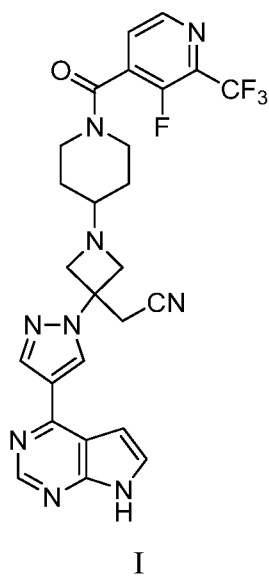
21. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 16-20, ytterligere omfattende å omsette forbindelsen med formel V med en forbindelse med formel
15 VI:



VI

eller et salt derav, i nærvær av et reduksjonsmiddel, for å danne en forbindelse med formel I:

7



eller et salt derav;

hvor Z^1 er H eller en beskyttende gruppe, spesielt hvor Z^1 er H.

22. Fremgangsmåte ifølge krav 21, hvor reduksjonsmidlet er
 5 natriumcyanoborhydrid eller natriumtriacetoksyborhydrid.