



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3996713 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/444 (2006.01)
A61P 25/06 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2025.03.31
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.12.04
(86)	European Application Nr.	20751396.1
(86)	European Filing Date	2020.07.06
(87)	The European Application's Publication Date	2022.05.18
(30)	Priority	2019.07.09, US, 201962871965 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; TN
(73)	Proprietor	ELI LILLY AND COMPANY, Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285, USA
(72)	Inventor	ABURUB, Aktham, c/o Eli Lilly And Company P.O. Box 6288, Indianapolis, IN 46206-6288, USA COATES, David, Andrew, c/o Eli Lilly And Company P.O. Box 6288, Indianapolis, IN 46206-6288, USA FRANK, Scott, Alan, c/o Eli Lilly And Company P.O. Box 6288, Indianapolis, IN 46206-6288, USA KERR, Mark, Steven, c/o Eli Lilly And Company P.O. Box 6288, Indianapolis, IN 46206-6288, USA ROTHHAAR, Roger, Ryan, c/o Eli Lilly And Company P.O. Box 6288, Indianapolis, IN 46206-6288, USA VAID, Radhe, Krishan, c/o Eli Lilly And Company P.O. Box 6288, Indianapolis, IN 46206-6288, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54)	Title	PROCESSES AND INTERMEDIATE FOR THE LARGE-SCALE PREPARATION OF 2,4,6-TRIFLUORO-N-[6-(1-METHYL-PIPERIDINE-4-CARBONYL)-PYRIDIN-2-YL]-BENZAMIDE HEMISUCCINATE
(56)	References Cited:	WO-A1-2018/010345 WO-A1-2018/106657 WO-A1-2011/123654 MARKUS FÄRKKILÄ ET AL: "Efficacy and tolerability of lasmiditan, an oral 5-HT _{1F} receptor agonist, for the acute treatment of migraine: a phase 2 randomised, placebo-controlled, parallel-group, dose-ranging study", LANCET NEUROLOGY, vol. 11, no. 5, 1 May 2012 (2012-05-01), GB, pages 405 - 413, XP055521638, ISSN: 1474-4422, DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70047-9

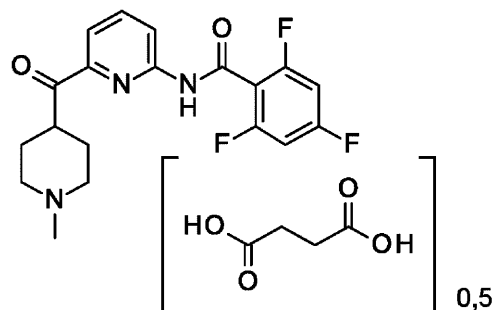
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters 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/>

EP 3996713

1

PATENTKRAV

1. Fremgangsmåte for å fremstille en forbindelse med formelen:



som omfatter trinnene med:

- 5 i.) Behandling av piperidin-4-karboksytsyre under reduktive amineringsbetingelser omfattende formaldehyd og maursyre i vann med påfølgende behandling med vandig HCl etterfulgt av vanndestillasjon og acetonitriltilsetning, med gjentatt fortynning/destillasjon til vanninnholdet er ikke mer enn 0,2 % ifølge Karl-Fischer-analyse, for å oppnå fast 1-metylpiperidin-4-karboksytsyrehydroklorid;
- 10 ii.) Behandling av 1-metylpiperidin-4-karboksytsyre-hydroklorid med et kloreringsmiddel slik som tonylklorid i klorbenzen for å oppnå 1-metylpiperidin-4-karboksytsyreklorid;
- iii.) Behandling av 1-metylpiperidin-4-karboksytsyreklorid med N,N-dietylamin i klorbenzen som inneholder trietylamin med påfølgende basevask og påfølgende
- 15 behandling med vandig HCl i isopropanol for å oppnå fast N,N-dietyl-1-metyl-piperidin-4-karboksamidhydrathydroklorid;
- iv.) Behandling av N,N-dietyl-1-metyl-piperidin-4-karboksamidhydrathydroklorid med en mineralbase slik som vandig NaOH i et upolart løsemiddel slik som metyl-tert-butyleter med påfølgende vannvask, faseseparasjon og destillasjon av det organiske
- 20 løsemiddelet til vanninnholdet er ikke mer enn 0,1 vekt-% ifølge Karl Fischer-analyse for å oppnå N,N-dietyl-1-metyl-piperidin-4-karboksamid;
- v.) Påfølgende behandling av N,N-dietyl-1-metyl-piperidin-4-karboksamid med (6-brom-2-pyridyl)litium i et upolart organisk løsemiddel slik som metyl-tert-butyleter

med påfølgende ekstraksjon av den resulterende blandingen med vann og et egnet organisk løsemiddel slik som n-butanol, faseseparasjon og gjentatt destillasjon av det organiske løsemiddelet til vanninnholdet er ikke mer enn 0,2 vekt-% ifølge Karl-Fischer-analyse, for å oppnå (6-brom-2-pyridyl)-(1-metyl-4-piperidyl)metanon;

5 vi.) Behandling av (6-brom-2-pyridyl)-(1-metyl-4-piperidyl)metanon med vandig HBr og påfølgende ekstraksjon med n-butanol etterfulgt av gjentatt destillasjon av det organiske løsemiddelet til vanninnholdet er ikke mer enn 0,3 % ifølge Karl-Fischer-analyse, for å oppnå fast (6-brom-2-pyridyl)-(1-metyl-4-piperidyl)metanonhydrobromid;

10 vii.) Behandling av (6-brom-2-pyridyl-1-metyl-4-piperidyl)metanonhydrobromid med en løsning av NH_3 i etylenglykol i nærvær av Cu_2O -katalysator ved cirka 80 °C i cirka 2 t, med påfølgende vaskinger med vann, mettet vandig NaCl og 20 % vandig NaOH og påfølgende ekstraksjon med et upolart aprotisk løsemiddel slik som metyl-tert-butyleter, faseseparasjon og behandling av den organiske fasen med 5 vekt-%
15 karbon;

viii.) Filtrering av blandingen over, fortynning med et egnet polart alkoholholdig løsemiddel slik som isopropanol, og gjentatt destillasjon av det organiske løsemiddelet til vanninnholdet er ikke mer enn 0,2 % ifølge Karl-Fischer-analyse, med
20 % HCl, hvor vannkonsentrasjonen i den resulterende slurryen er minst 2 %, filtrering av den resulterende slurryen og tørking under vakuum ved 40 °C i 16–24 t for å oppnå fast (6-amino-2-pyridyl)-(1-metyl-4-piperidyl)metanondihydratdihydroklorid;

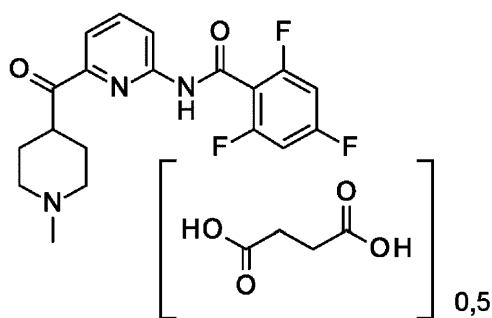
ix.) Behandling av (6-amino-2-pyridyl)-(1-metyl-4-piperidyl)metanondihydratdihydroklorid i klorbenzen med 6 vekt/vekt-% NaOH i vann
25 ved cirka 54 °C i cirka 30 min, med påfølgende faseseparasjon og vakuumdestillasjon av den vandige løsningen for å oppnå (6-amino-2-pyridyl)-(1-metyl-4-piperidyl)metanon;

x.) Påfølgende behandling av (6-amino-2-pyridyl)-(1-metyl-4-piperidyl)metanon med 2,4,6-trifluorbenzoesyreklorid i klorbenzen ved cirka 100 °C i cirka 4 t, med
30 påfølgende kjøling, lading med acetonitril og oppvarming av den resulterende slurryen

til 80 °C i cirka 1 t, og påfølgende innsamling av det resulterende faststoffet ved filtrering, for å oppnå fast 2,4,6-trifluor-N-[6-(1-metylpiiperidin-4-karbonyl)-2-pyridyl]benzamidhydroklorid;

- xi.) Behandling av 2,4,6-trifluor-N-[6-(1-metylpiiperidin-4-karbonyl)-2-pyridyl]benzamidhydroklorid med mettet vandig Na₂CO₃ i metyl-tert-butyleter;
- xii.) Behandling av blandingen i trinn xi ovenfor med SiO₂ med påfølgende filtrering, behandling med karbon, filtrering og fordamping, fortynning med etanol og destillasjon til vanninnholdet er ikke mer enn 1 % ifølge Karl-Fischer-analyse, for å oppnå 2,4,6-trifluor-N-[6-(1-metylpiiperidin-4-karbonyl)-2-pyridyl]benzamid;
- xiii.) Behandling av 2,4,6-trifluor-N-[6-(1-metylpiiperidin-4-karbonyl)-2-pyridyl]benzamid i etanol med en løsning av 0,5 ekvivalenter ravsyre i etanol ved cirka 55 °C i ikke mindre enn 3 t ved romtemperatur, og påfølgende innsamling av faststoffet ved filtrering, for å oppnå fast 2,4,6-trifluor-N-[6-(1-metylpiiperidin-4-karbonyl)-2-pyridyl]benzamidhemisuksinat.

2. Fremgangsmåte for å fremstille en forbindelse med formelen:



som omfatter trinnene med:

- i.) Behandling av piperidin-4-karboksylsyre under reduktive amineringsbetingelser omfattende formaldehyd og maursyre i vann med påfølgende behandling med vandig HCl etterfulgt av vanndestillasjon og acetonitriltilsetning, med gjentatt fortynning/destillasjon til vanninnholdet er ikke mer enn 0,2 % ifølge Karl-Fischer-analyse, for å oppnå fast 1-metylpiiperidin-4-karboksylsyrehydroklorid;

- ii.) Behandling av 1-metylpiperidin-4-karboksytsyrehydroklorid med et kloreringsmiddel slik som tionylklorid i klorbenzen for å oppnå 1-metylpiperidin-4-karboksytsyreklorid;
- iii.) Behandling av 1-metylpiperidin-4-karboksytsyreklorid med N,N-dietylamin i
5 klorbenzen som inneholder trietylamin med påfølgende basevask og påfølgende behandling med vandig HCl i isopropanol for å oppnå fast N,N-dietyl-1-metyl-piperidin-4-karboksamidhydrathydroklorid;
- iv.) Behandling av N,N-dietyl-1-metyl-piperidin-4-karboksamidhydrathydroklorid med en mineralbase slik som vandig NaOH i et upolart løsemiddel slik som metyl-tert-
10 butyleter med påfølgende vannvask, faseseparasjon og destillasjon av det organiske løsemiddelet til vanninnholdet er ikke mer enn 0,1 vekt-% ifølge Karl Fischer-analyse for å oppnå N,N-dietyl-1-metyl-piperidin-4-karboksamid;
- v.) Påfølgende behandling av N,N-dietyl-1-metyl-piperidin-4-karboksamid med (6-brom-2-pyridyl)litium i et upolart organisk løsemiddel slik som metyl-tert-butyleter
15 med påfølgende ekstraksjon av den resulterende blandingen med vann og et egnet organisk løsemiddel slik som *n*-butanol, faseseparasjon og gjentatt destillasjon av det organiske løsemiddelet til vanninnholdet er ikke mer enn 0,2 vekt-% ifølge Karl-Fischer-analyse, for å oppnå (6-brom-2-pyridyl)-(1-metyl-4-piperidyl)metanon;
- vi.) Behandling av (6-brom-2-pyridyl)-(1-metyl-4-piperidyl)metanon med vandig
20 HBr og påfølgende ekstraksjon med *n*-butanol etterfulgt av gjentatt destillasjon av det organiske løsemiddelet til vanninnholdet er ikke mer enn 0,3 % ifølge Karl-Fischer-analyse, for å oppnå fast (6-brom-2-pyridyl)-(1-metyl-4-piperidyl)metanonhydrobromid;
- vii.) Behandling av (6-brom-2-pyridyl-1-metyl-4-piperidyl)metanonhydrobromid i
25 en tofaseblanding av vann og toluen med fast KOH i cirka 3 t med påfølgende separasjon av det organiske sjiktet og fordamping av løsemiddelet for å oppnå (6-brom-2-pyridyl-1-metyl-4-piperidyl)metanon;
- viii.) Behandling av (6-brom-2-pyridyl-1-metyl-4-piperidyl)metanon med 2,4,6-trifluorbenzamid i toluen som inneholder K₂CO₃, vann, Pd(OAc)₂ og Xantphos ved
30 cirka 70 °C i cirka 12 t, til innholdet av (6-brom-2-pyridyl)-(1-metyl-4-piperidyl)metanon

EP 3996713

5

er ikke mer enn 0,1 % ifølge HPLC, med påfølgende fortynning av reaksjonsblandingen med vann og EtOAc, påfølgende behandling med tioureamodifisert silikagel ved 60 °C i cirka 8 t, med påfølgende filtrering for å oppnå en løsning av 2,4,6-trifluor-N-[6-(1-metylpiiperidin-4-karbonyl)-2-pyridyl]benzamid;

- 5 ix.) Behandling av en løsning av 2,4,6-trifluor-N-[6-(1-metylpiiperidin-4-karbonyl)-2-pyridyl]benzamid i EtOAc med en løsning av cirka 0,5 ekvivalenter av ravsyre løst opp i EtOH ved 55 °C i cirka 3 t, med påfølgende kjøling til RT over cirka 10 t, og innsamling av de resulterende faststoffene ved filtrering, for å oppnå fast 2,4,6-trifluor-N-[6-(1-metylpiiperidin-4-karbonyl)-2-pyridyl]benzamidhemisuksinat.

- 10 3. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2 hvor reaksjonene utføres ved hjelp av en partibehandlingsmetode.

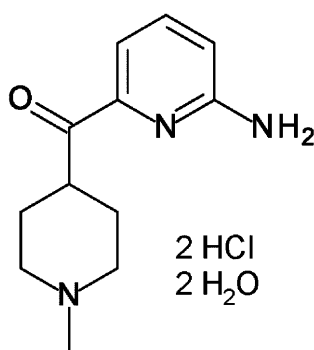
4. Fremgangsmåte ifølge krav 3 hvor partiet som fremstilles er i prosesskala.

5. Fremgangsmåte ifølge krav 4 hvor partiet som fremstilles er minst 1 kilo.

6. Fremgangsmåte ifølge krav 4 hvor partiet som fremstilles er minst 10 kilo.

- 15 7. Fremgangsmåte ifølge krav 4 hvor partiet som fremstilles er minst 100 kilo.

8. Forbindelse med formelen:

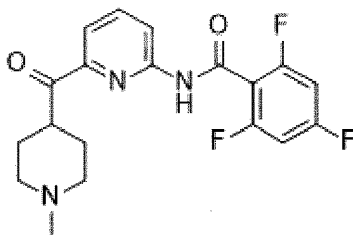


9. Forbindelse ifølge krav 8 som er krystallinsk, og som er **karakterisert ved** et røntgenpulverdiffraksjonsmønster ved hjelp av CuK α -stråling med en intens topp ved 20 en diffraksjonsvinkel 2-theta på 8,3° i kombinasjon med én eller flere av toppene valgt fra gruppen bestående av 16,6°, 23,5° og 33,7° (henholdsvis $\pm 0,2^\circ$).

EP 3996713

6

10. Anvendelse av forbindelsen ifølge krav 8 ved fremstilling av en forbindelse med formelen:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

5 11. Anvendelse av forbindelsen ifølge krav 8 ved fremstilling av en forbindelse med formelen:

