



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2900676 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 498/18 (2006.01)
C07D 498/16 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.05.20
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.12.19
(86)	European Application Nr.	13774881.0
(86)	European Filing Date	2013.09.26
(87)	The European Application's Publication Date	2015.08.05
(30)	Priority	2012.09.26, US, 201261705731 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
(73)	Proprietor	ImmunoGen, Inc., 830 Winter Street, Waltham, MA 02451, USA
(72)	Inventor	WIDDISON, Wayne C., 7 Holden Road, Belmont, MA 02478, USA ZHAO, Robert Yongxin, 7 Loring Road, Lexington, MA 02421, USA
(74)	Agent or Attorney	TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54) Title **IMPROVED METHOD FOR THE ACYLATION OF MAYTANSINOL**

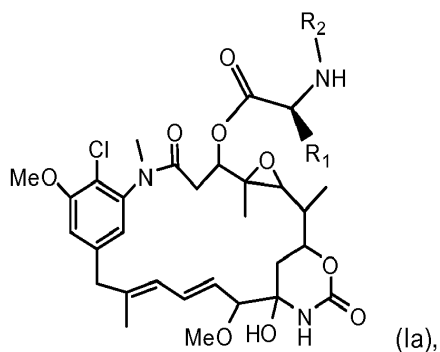
(56) References
Cited: WO-A1-2012/074757
 WO-A2-2007/021674
 WO-A2-2006/078809

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/>

FORBEDRET FREMGANGSMÅTE FOR Å ASYLERE MAYTANSINOL

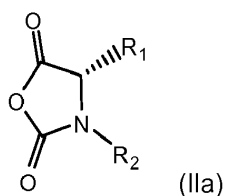
Patentkrav

1. Fremgangsmåte for å fremstille en forbindelse representert med følgende formel:



hvor R_1 er metyl; og R_2 er metyl, fremgangsmåten omfattende:

- a) reagere maytansinol med et *N*-karboksyanhydrid i en reaksjonsblanding i tillegg omfattende en base og en Lewis-syre valgt fra gruppen bestående av sinktriflat, sinkklorid, magnesiumbromid, magnesiumtriflat, koppertriflat, kopper (II)-bromid, kopper (II)-klorid og magnesiumklorid, hvor *N*-karboksyanhydridet representeres med følgende formel:

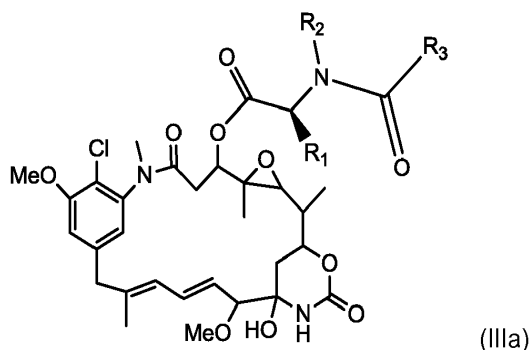


dermed danne forbindelsen med formel (Ia);

- b) reagere ikke-reagert *N*-karboksyanhydrid fra reaksjonsblandingen i trinn a) med en nukleofilreagens, som er en alkohol valgt fra metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol og tert-butanol.

2. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvor reaksjonsblandingen i trinn a) videre omfatter et tørkemiddel.

3. Fremgangsmåten ifølge krav 1 eller krav 2, hvori den nukleofil reagensen er metanol.
4. Fremgangsmåten ifølge hvilke som helst av kravene 1–3, hvori fremgangsmåten videre omfatter å sette reaksjonsblandingen i kontakt med en vannholdet løsning som inneholder karbonat etter trinn b) eller sette reaksjonsblandingen i kontakt med en metalfjerner.
5. Fremgangsmåten ifølge hvilket som helst krav 1–4, hvori Lewis-syren er sinktriflat.
6. Fremgangsmåten ifølge ett hvilket som helst av kravene 1–5, videre omfattende trinnet for å reagere forbindelsen med formel (Ia) med en karboksylsyre med formelen R_3COOH ved tilstedeværelse av et kondensasjonsmiddel eller med en aktivert karboksylsyre med formelen R_3COX , for å danne en forbindelse som representeres med følgende formel:



hvor R_3 er en alkylgruppe eller en substituert alkylgruppe, og X er en utgående gruppe.

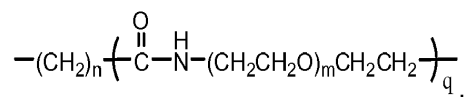
7. Fremgangsmåten ifølge krav 6, hvori:
 - i) X er et halid, en alkoksygruppe, en aryloksygruppe, et imidazol, –S-fenyl eventuelt substituert med nitro eller klorid, eller –OCOR, der R er en lineær C1-C10-alkylgruppe, en forgrenet C1-C10-alkylgruppe, en sykisk C3-C10-alkylgruppe eller en C1-C10-alkenylgruppe;
 - ii) –COX er et reaktivt ester;

iii) R_3 er $-Y-S-SR_4$, hvori Y er C1-C10-alkylen og R_4 er C1-C10-alkyl, -aryl eller -heteroaryl;

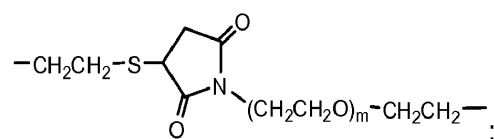
iv) R_3 er $-Y-S-SR_4$, hvori Y er $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ eller $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ og R_4 er $-\text{CH}_3$;

v) R_3 er $-\text{L}-\text{E}$;

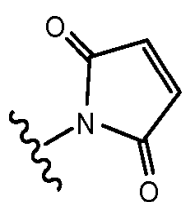
L er



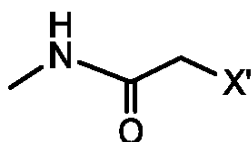
eller $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ eller



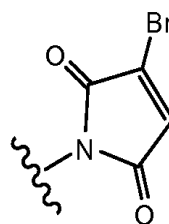
E er



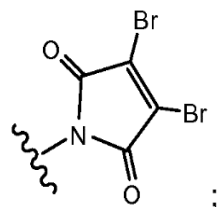
eller



eller



eller

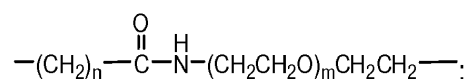


X' er et halid;

n er 2, 3, 4, 5 eller 6;

m er 0 eller et helt tall fra 1 til 20; og

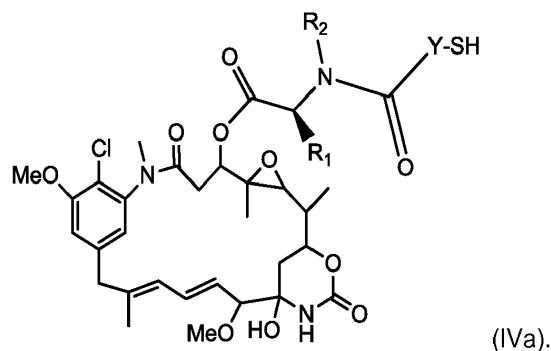
q er 0 eller 1, L er fortrinnsvis $-(\text{CH}_2)_n-$ eller



eller

8. Fremgangsmåten ifølge krav 7, hvori R_3 er $-Y-S-SR_4$, hvori Y er $-CH_2CH_2-$ eller $-CH_2CH_2C(CH_3)_2-$; R_4 er $-CH_3$; og $-COX$ er en reaktiv ester valgt fra gruppen bestående av N-suksinimidyl, N-sulfosuksinimidyl, N-ftalimidyl, N-sulfoftalimidyl, 2-nitrofenyl, 4-nitrofenyl, 2,4-dinitrofenyl, 3-sulfonyl-4-nitrofenyl og 3-karboksy-4-nitrofenylester.

9. Fremgangsmåten ifølg krav 7 eller krav 8, hvori når R_3 er $-Y-S-SR_4$, omfatter fremgangsmåten videre å reagere forbindelsen med formel (III) med et reduksjonsmiddel for å danne en forbindelse som representeres med følgende formel:



10. Fremgangsmåten ifølge hvilket som helst krav 6–7 og 9, hvori:

- i) kondensasjonsmidlet er et karbodiimid, et uronium, en aktiv ester, et fosfonium, 2-alkyl-1-alkylkarbonyl-1,2-dihydrokinolin, 2-alkoksy-1-alkoksykarbonyl-1,2-dihydrokinolin eller alkylklorformat; eller
- ii) kondensasjonsmidlet er et karbodiimid; eller *N*-(3-dimetylamino-propyl)-*N'*-etylkarbodiimidhydroklorid.

11. Fremgangsmåten ifølge krav 10, hvori kondensasjonsmidlet er *N*-(3-dimetylamino-propyl)-*N'*-etylkarbodiimidhydroklorid.

12. Fremgangsmåten ifølge hvilket som helst av kravene 1–11, hvori basen er i) et trialkylamin, et metallalkoksid, et alkylmetall, et arylmetall, et metallhydrid, et metallamid eller et silikon-basert amid; ii) et trialkylamin; eller iii) diisopropyletylamin.

- 13.** Fremgangsmåten ifølge krav 12, hvori basen er diisopropyletylamin.
- 14.** Fremgangsmåten ifølge hvilket som helst av kravene 2–13, hvori tørkemidlet er i)
en molekylsil, natriumsulfat, kalsiumsulfat, kalsiumklorid eller magnesiumsulfat; eller ii)
en molekylsil; og/eller i form av kornete kuler eller pulvere.
- 15.** Fremgangsmåten ifølge krav 14, hvori tørkemidlet er natriumsulfat.