



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2964650 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07F 5/04 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

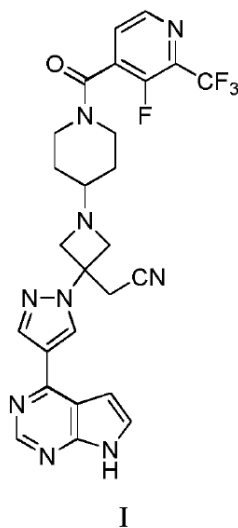
(21)	Translation Published	2019.05.06
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.12.05
(86)	European Application Nr.	14712913.4
(86)	European Filing Date	2014.03.05
(87)	The European Application's Publication Date	2016.01.13
(30)	Priority	2013.03.06, US, 201361773659 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	Incyte Holdings Corporation, 1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, DE 19803, USA
(72)	Inventor	LIU, Pingli, 205 Pilot Court, Newark, Delaware 19702, USA WANG, Dengjin, 2205 F Prior Road, Wilmington, Delaware 19809, USA WU, Yongzhong, 2 Robert Court, Chadds Ford, Pennsylvania 19317, USA CAO, Ganfeng, 10 Shadow Lane, Chadds Ford, PA 19317, USA XIA, Michael, 304 Clubhouse Lane, Wilmington, Delaware 19810, USA
(74)	Agent or Attorney	OSLO PATENTKONTOR AS, Postboks 7007 M, 0306 OSLO, Norge

(54)	Title	PROCESSES AND INTERMEDIATES FOR MAKING A JAK INHIBITOR
(56)	References Cited:	WO-A1-2009/064835, WO-A1-2011/130146, WO-A1-2011/112662, WO-A1-2012/177606, WO-A1-2009/114512

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/>

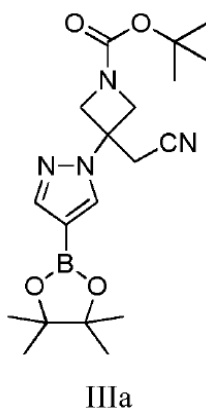
Krav

1. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel I:

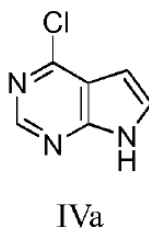


eller et salt derav, omfattende:

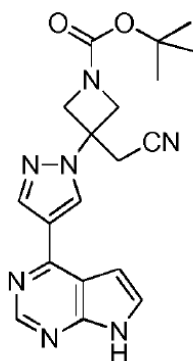
- 5 å reagere en forbindelse av formel IIIa:



med en forbindelse av formel IVa:

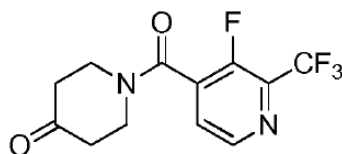


under Suzuki-koblingsbetingelser for å danne en forbindelse av Formel IIa:



IIa;

avbeskyttelse av forbindelsen av Formel IIa ved å reagere den med
saltsyre for å danne 2-(3-(4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-
1-yl)azetidin-3-yl)acetonitril dihydrokloridsalt; og
å reagere 2-(3-(4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-
yl)azetidin-3-yl)acetonitril dihydrokloridsalt med en forbindelse av Formel
VI:



VI

i nærvær av et reduksjonsmiddel for å danne en forbindelse av Formel I
eller et salt derav.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvori Suzuki-koblingsbetingelsene omfatter
oppvarming av en reaksjonsblanding som omfatter forbindelsen med Formel IIIa,
forbindelsen med Formel IVa, en Suzuki-koblingskatalysator, en base og en
løsemiddelkomponent.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 2, hvori Suzuki-koblingskatalysatoren er:

a. Pd(dppf)₂Ch₂[1,1'-bis(dicykloheksylfosfino)ferrocen]diklorpalladium (II),
tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0), eller tetrakis(tri(o-
tolyl)fosfin)palladium(0); eller

b. [1,1'-bis(dicykloheksylfosfino)ferrocen]diklorpalladium(II).

4. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 2 eller 3, hvori basen er:

5

- a. natriumkarbonat, kaliumkarbonat eller cesiumfluorid; eller
- b. cesiumfluorid.

10 5. Fremgangsmåte ifølge krav 4, hvori basen er cesiumfluorid og er til stede i en mengde på 3 ekvivalenter eller mer basert på forbindelsen med Formel IVa.

6. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 5, hvori løsemiddelkomponenten omfatter *tert*-butanol og vann.

15 7. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori forbindelsene med Formel IIIa og IVa er til stede i ca. 1: 1 molforhold.

8. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvori saltsyre er til stede i en mengde på 5 til 8 ekvivalenter basert på forbindelsen av Formel IIa.

20

9. Fremgangsmåte ifølge krav 1 til 8, hvori reaksjon av 2-(3-(4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)azetidin-3-yl)acetonitril dihydrokloridsalt med en forbindelse med Formel VI utføres i nærvær av minst to ekvivalenter av en andre base.

25

10. Fremgangsmåte ifølge krav 9, hvori den andre basen er:

- a. en tertiær amin; eller
- b. trietylamin.

30

11. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, hvori reduksjonsmidlet er:

- a. natriumcyanoborhydrid eller natriumtriacetoksyborhydrid; eller
- 35 b. natriumtriacetoksyborohydrid.

12. Fremgangsmåte ifølge krav 11, hvori reduksjonsmidlet er natriumtriacetoksyborohydrid og mer enn 1 ekvivalent av

natriumtriacetoksyborhydrid anvendes basert på 2-(3-(4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)azetidin-3-yl)acetonitril dihydrokloridsalt.

13. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12, hvori mer
5 enn 1 ekvivalent av forbindelsen med Formel VI anvendes basert på 2-(3-(4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)azetidin-3-yl)acetonitril dihydrokloridsalt.

14. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 13, hvori
10 reaksjon av 2-(3-(4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)azetidin-3-yl)acetonitril dihydrokloridsalt med en forbindelse med Formel VI utføres i diklormetan som løsemiddel.

15. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14, videre
15 omfattende å reagere forbindelsen med formel I med adipinsyre for å danne adipatsaltet av forbindelsen med Formel I.