



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2970291 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

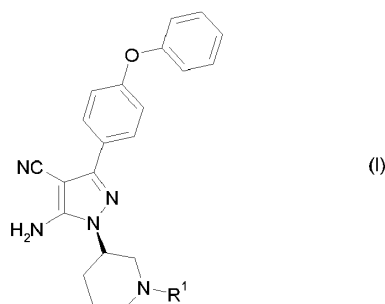
(45)	Translation Published	2022.08.01
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.05.11
(86)	European Application Nr.	14708885.0
(86)	European Filing Date	2014.03.11
(87)	The European Application's Publication Date	2016.01.20
(30)	Priority	2013.03.15, EP, 13159470 2013.12.17, EP, 13197813 2013.03.15, US, 201361786842 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	Janssen Pharmaceutica, N.V., Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgia
(72)	Inventor	PYE, Philip, c/o Janssen Pharmaceutica NV Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgia BEN HAIM, Cyril, c/o Janssen Pharmaceutica NV Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgia CONZA, Matteo, c/o Cilag AG Hochstrasse 201, CH-8205 Schaffhausen, Sveits HOUPIS, Ioannis Nicolaos, Van Eycklei 15, B-2018 Antwerp, Belgia
(74)	Agent or Attorney	RWS, Europa House, Chiltern Park, Chiltern Hill, SL99FG CHALFONT ST PETER, Storbritannia

(54)	Title	PROCESSES AND INTERMEDIATES FOR PREPARING A MEDICAMENT
(56)	References Cited:	WO-A2-2013/010136 WO-A2-2008/039218 WO-A2-2008/121742 WO-A1-2009/121919 WO-A1-2012/003544 WO-A2-2008/054827 TAKAYAMA T ET AL: "Pyrrole derivatives as potent inhibitors of lymphocyte-specific kinase: Structure, synthesis, and SAR", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, vol. 20, no. 1, 1 January 2010 (2010-01-01), pages 108-111, XP026808783, ISSN: 0960-894X [retrieved on 2009-11-12]

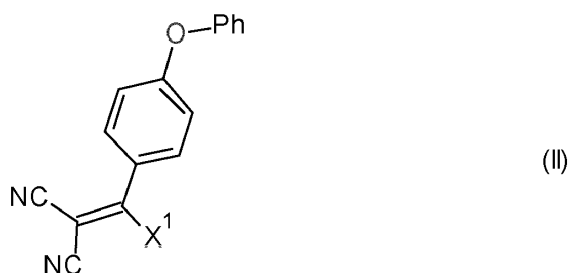
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters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

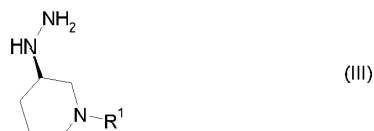
1. Framgangsmåte for å framstille en forbindelse på formel I,



- 5 eller et salt eller et solvat av dette, der
 R^1 står for en nitrogen-beskyttelsesgruppe som er karboksybenzyl (Cbz); der
 framgangsmåten omfatter å reagere en forbindelse på formel II,

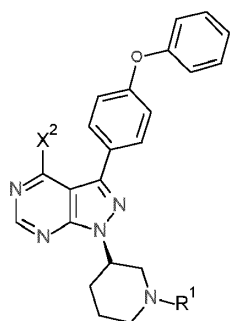


- 10 eller et salt eller et solvat av dette, der
 X^1 står for en egnet avgangsgruppe,
 med en forbindelse på formel III,



eller et salt, et solvat eller et beskyttet derivat av dette, der R^1 er som definert ovenfor.

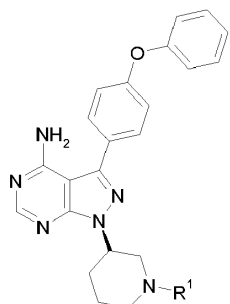
- 15 2. Framgangsmåte for å framstille en forbindelse på formel I ifølge krav 1, der:
- R^1 i forbindelsen på formel (I) og (III) står for en nitrogen-beskyttelsesgruppe som er Cbz; og
 - X^1 i forbindelsen på formel (II) står for $-OR^{3a}$, der R^{3a} står for alkyl så som metyl.
- 20 3. Framgangsmåte for å framstille en forbindelse på formel (IVA), der
 framgangsmåten omfatter en framgangsmåte for å framstille en forbindelse på formel (I)
 ifølge krav 1, etterfulgt av konvertering til en forbindelse på formel (IVA),



(IVA)

eller et salt eller et solvat, der X^2 står for $-OH$ eller $-NH_2$, og R^1 er som definert i krav 1.

4. Framgangsmåte for å framstille en forbindelse på formel (IV),



(IV)

5

eller et salt eller et solvat av dette, der, når R^1 er som definert i krav 1, der framgangsmåten omfatter en framgangsmåte for å framstille en forbindelse på formel (I) ifølge krav 1, etterfulgt av reaksjon med enten:

(i) formamid ($HCONH_2$);

10 (ii) formamidin eller et formamidinsalt $H-C(=NH)-NH_3^+X^-$, der X^- står for et egnet motion, så som et halogenid (f.eks. Cl^-) eller et oksyanion (f.eks. $acyl-O^-$), slik at det dannes for eksempel formamidin-HCl eller formamidinacetat eller liknende;

(iii) alkyl- (f.eks. etyl-)formimidat, eller et salt av dette, så som etylformimidat-HCl;

(iv) etylortoformiat etterfulgt av ammoniumacetat.

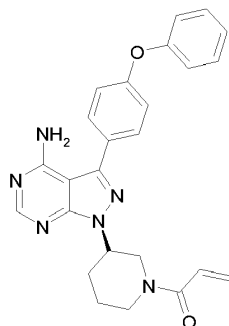
15

5. Framgangsmåte ifølge krav 3 eller krav 4, der reaksjonen er med (ii) et formamidinsalt der motionet er et halogenid eller et oksygen-basert anion.

6. Framgangsmåte ifølge et av kravene 3 til 5, der reaksjonen blir utført ved en
20 temperatur på under $160\text{ }^\circ\text{C}$, for eksempel mellom $100\text{ }^\circ\text{C}$ og $140\text{ }^\circ\text{C}$.

7. Forbindelse på formel (I) eller (IVA) ifølge et av kravene 1, 2 eller 3 og der R^1 står for en nitrogen-beskyttelsesgruppe som er Cbz.

25 8. Framgangsmåte for å framstille ibrutinib:



der framgangsmåten omfatter enten:

- en framgangsmåte for å framstille en forbindelse på formel (I) ifølge krav 1 eller krav 2, etterfulgt av konvertering til ibrutinib;

5 - en framgangsmåte for å framstille en forbindelse på formel (IVA) eller (IV) ifølge et av kravene 3 til 6, etterfulgt av konvertering til ibrutinib, for eksempel ved avbeskyttelse (dvs. å fjerne R¹-gruppen) etterfulgt av acylering med akrylklorid; og/eller

- en kiral oppløsningsframgangsmåte for å framstille en forbindelse på formel (III) ifølge krav 1, etterfulgt av konvertering til ibrutinib.

10

9. Bruk av en forbindelse på formel (I), (IVA), (IV) og/eller (III) ifølge et av kravene 1, 2, 3 eller 7 som mellomprodukter i framstillingen av ibrutinib.

10. Framgangsmåte for å framstille en farmasøytisk formulering som omfatter
15 ibrutinib, som omfatter trinnene ifølge krav 8, der framgangsmåten omfatter å assosiere ibrutinib (eller et farmasøytisk akseptabelt salt av dette) med ett/én eller flere farmasøytisk akseptable hjelpestoffer, adjuvantia, fortynningsmidler og/eller bærere.