



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3066085 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 271/08 (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

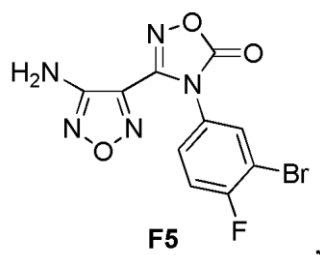
(45)	Translation Published	2020.08.03
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.05.13
(86)	European Application Nr.	14812015.7
(86)	European Filing Date	2014.11.07
(87)	The European Application's Publication Date	2016.09.14
(30)	Priority	2013.11.08, US, 201361901689 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	TAO, Ming, 1704 Brittany Drive, Maple Glen, Pennsylvania 19002, USA FRIETZE, William, 900 Merrybell Lane, Kennett Square, PA 19348, USA MELONI, David J., 127 Megan Drive, Bear, Delaware 19701, USA WENG, Lingkai, 28 Landmark Drive, Malvern, Pennsylvania 19355, USA ZHOU, Jiacheng, 46 Bay Boulevard, Newark, Delaware 19702, USA PAN, Yongchun, 11 Emsley Dr., Wilmington, DE 19810, USA
(74)	Agent or Attorney	OSLO PATENTKONTOR AS, Hoffsvæien 1A, 0275 OSLO, Norge

(54)	Title	PROCESS FOR THE SYNTHESIS OF AN INDOLEAMINE 2,3-DIOXYGENASE INHIBITOR
(56)	References Cited:	WO-A1-2006/122150 WO-A2-2010/005958 NICOLAU, K. C. ET AL.: "A new method for the synthesis of nonsymmetrical sulfamides using Burgess-type reagents", ANGEWANDTE CHEMIE, INTERNATIONAL EDITION, vol. 41, no. 20, 2002, pages 3866-3870, XP002735263, VCH VERLAG, WEINHEIM; DE ISSN: 0570-0833, DOI: 10.1002/1521-3773(20021018)41:20<3866::AID -ANIE3866>3.0.CO;2-T

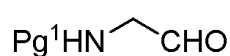
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters 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 av Formel F5:

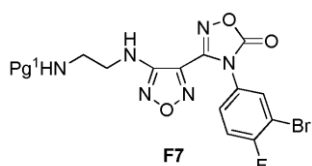


med et aldehyd av Formel F6:



5 **F6** ,

hvor Pg^1 er en aminobeskyttende gruppe, for å gi en forbindelse av formel F7:



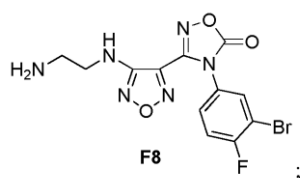
2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor Pg^1 er:

- 10 (a) etoksykarbonyl, tert-butoksykarbonyl, benzyloksykarbonyl eller 9-fluorenylmetyloksykarbonyl; eller
- (b) tert-butoksykarbonyl.

- 15 3. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 2, hvor nevnte omsetning utføres ved nærvær av et reduksjonsmiddel, hvor nevnte reduksjonsmiddel er:

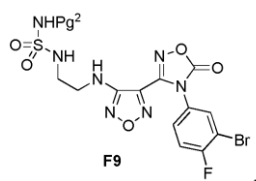
- (a) et borhydrid-reduksjonsmiddel eller
- (b) et borhydrid-reduksjonsmiddel som er natriumtriacetoksyborhydrid.

- 20 4. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 3, ytterligere omfattende avbeskyttelse av nevnte forbindelse av Formel F7 for å gi en forbindelse av Formel F8:



eventuelt hvor nevnte avbeskyttelse omfatter å omsette forbindelsen av Formel F7 med saltsyre.

5. Fremgangsmåte ifølge krav 4, ytterligere omfattende å omsette nevnte forbindelse av Formel F8 med $\text{Pg}^2\text{-NH-SO}_2\text{X}$ ved nærvær av en organisk base for å gi en forbindelse av Formel F9:



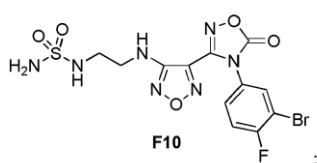
hvor:

- 10 Pg^2 er en aminobeskyttende gruppe og X er halogen.

6. Fremgangsmåte ifølge krav 5, hvor Pg^2 er:

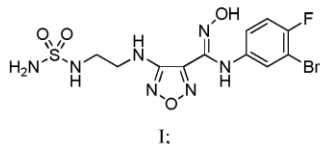
- 15 (a) etoksykarbonyl, tert-butoksykarbonyl, benzyloksykarbonyl eller fluorenylmetyloksykarbonyl eller
(b) tert-butoksykarbonyl og hvor X er klor.

7. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 5 – 6, ytterligere omfattende å avbeskytte nevnte forbindelse av Formel F9 for å gi en forbindelse av Formel F10:



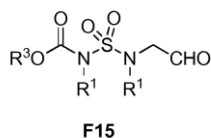
eventuelt hvor nevnte avbeskyttelse omfatter å omsette en forbindelse av Formel F9 med saltsyre.

- 25 8. Fremgangsmåte ifølge krav 7, ytterligere omfattende å omsette nevnte forbindelse av Formel F10 med en base for å gi en forbindelse av Formel I:



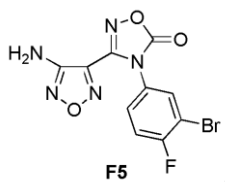
eventuelt hvor nevnte base er natriumhydroksyd.

9. Fremgangsmåte omfattende å omsette en forbindelse av Formel F15:

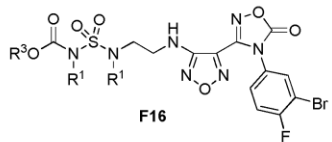


5

med en forbindelse av formel F5:



for å gi en forbindelse av Formel F16:



10 hvor:

hver R^1 er uavhengig en aminobeskyttende gruppe valgt fra C_{2-4} alkenyl- C_{1-3} alkyl eller fenyl- C_{1-3} alkyl, hvor nevnte fenyl- C_{1-3} alkyl er eventuelt substituert med 1, 2 eller 3 uavhengig valgte C_{1-4} alkoksygrupper og R^3 er C_{1-6} alkyl eller benzyl.

15

10. Fremgangsmåte ifølge krav 9, hvor:

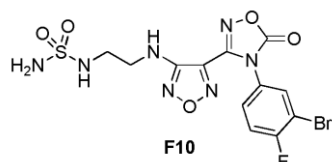
- (a) hver R^1 er allyl;
- (b) hver R^1 er 4-metoksybenzyl;
- (c) R^3 er C_{1-4} alkyl eller
- (d) R^3 er tert-butyl.

20

11. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 9 - 10, hvor nevnte omsetning utføres ved nærvær av et reduksjonsmiddel, hvor nevnte reduksjonsmiddel er:

(a) et borhydrid reduksjonsmiddel eller
 (b) et borhydrid reduksjonsmiddel som er natriumtriacetoksyborhydrid og hvor nevnte omsetning utføres ved nærvær av trifluoreddiksyre.

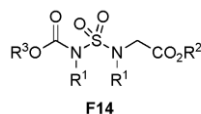
- 5 12. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 9 – 11, ytterligere omfattende avbeskyttelse av nevnte forbindelse av Formel F16 for å gi en forbindelse av Formel F10:



hvor nevnte avbeskyttelse omfatter:

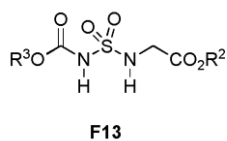
- 10 (a) å omsette en forbindelse av Formel F16 med trifluoreddiksyre eller
 (b) å omsette en forbindelse av Formel F16 med saltsyre.

13. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 9 – 12, hvor nevnte forbindelse av Formel F15 blir oppnådd ved en fremgangsmåte omfattende å omsette en
 15 forbindelse av Formel F14:



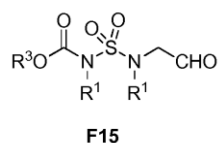
med et reduksjonsmiddel for å gi nevnte forbindelse F15, hvor R² er C₁₋₄alkyl, eventuelt hvor nevnte reduksjonsmiddel er diisobutylaluminiumhydrid.

- 20 14. Fremgangsmåte ifølge krav 13, hvor nevnte forbindelse av Formel F14 er oppnådd ved en fremgangsmåte omfattende beskyttelse av en forbindelse av Formel F13:



- med et eller flere uavhengig valgte amino-beskyttende grupper for å gi en forbindelse av Formel F14, eventuelt hvor nevnte ene eller flere amino-beskyttende grupper er valgt fra allylbromid og 4-metoksybenzylklorid og hvor nevnte beskyttelse utføres ved nærvær av en base.
- 25

15. Forbindelse av Formel F15:



hvor:

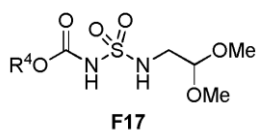
R³ er C₁₋₆alkyl eller benzyl og
hver R¹ er uavhengig en amino-beskyttende gruppe.

16. Forbindelse ifølge krav 15, som er:

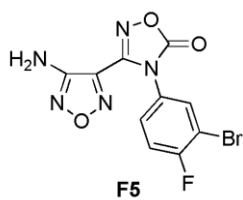
(a) tert-butyl allyl{[allyl(2-oksoetyl)amino]sulfonyl}karbamat eller

(b) tert-butyl(4-metoksybenzyl){[(4-metoksybenzyl)(2-oksoetyl)amino]sulfonyl}karbamat.

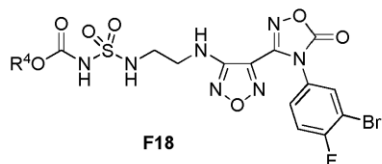
17. Fremgangsmåte omfattende å omsette en forbindelse av Formel F17:



hvor R⁴ er C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, benzyl eller 9H-fluoren-9-ylmetyl med en forbindelse av Formel F5:



for å gi en forbindelse av Formel F18:



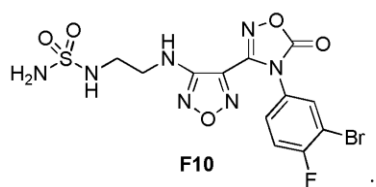
18. Fremgangsmåte ifølge krav 17, hvor R⁴ er:

- (a) tert-butyl;
- (b) benzyl;
- (c) etyl eller
- (d) 2,2,2-trikloretyl.

19. Fremgangsmåte ifølge krav 18, hvor nevnte omsetning utføres ved nærvær av et reduksjonsmiddel; eventuelt hvor nevnte reduksjonsmiddel er trietylsilan, og hvor nevnte omsetning utføres ved nærvær av en organisk syre, eventuelt hvor nevnte organiske syre er trifluoreddiksyre.

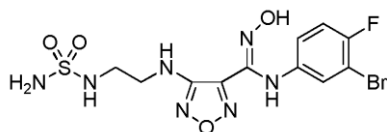
5

20. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 18 – 19, ytterligere omfattende avbeskyttelse av nevnte forbindelse av Formel F18 for å gi en forbindelse av Formel F10:



10 eventuelt hvor nevnte avbeskyttelse omfatter å omsette forbindelsen av Formel F18 med sink ved nærvær av eddiksyre.

21. Fremgangsmåte ifølge krav 20, ytterligere omfattende å omsette nevnte forbindelse av Formel F10 med en base for å gi en forbindelse av Formel I:



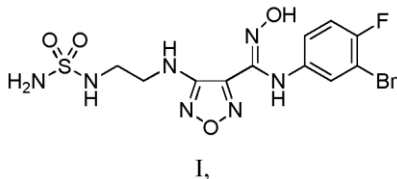
15 **I;**

eventuelt hvor nevnte base er natriumhydroksyd.

22. Fremgangsmåte ifølge krav 17, hvor R⁴ er 9H-fluoren-9-ylmetyl.

20 23. Fremgangsmåte ifølge krav 22, hvor nevnte omsetning utføres ved nærvær av et reduksjonsmiddel; eventuelt hvor nevnte reduksjonsmiddel er trietylsilan og hvor nevnte omsetning utføres ved nærvær av en organisk syre; eventuelt hvor nevnte organiske syre er metansulfonsyre.

25 24. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 22 – 23, ytterligere omfattende å omdanne nevnte forbindelse av Formel F18 til en forbindelse av Formel I:

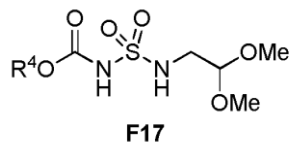


hvor nevnte omdannelse omfatter å kombinere forbindelsen av Formel F18 med en base for å danne en første blanding; eventuelt hvor nevnte base er N,N-bis(2-aminoetyl)etan-1,2-diamin.

30

25. Fremgangsmåte ifølge krav 24, hvor nevnte omdannelse ytterligere omfatter å tilsette vandig saltsyre til nevnte første blanding.

26. Forbindelse av Formel F17:



5

hvor R^4 er C_{1-6} haloalkyl, benzyl eller 9H-fluoren-9-ylmetyl.

27. Forbindelse ifølge krav 26, som er:

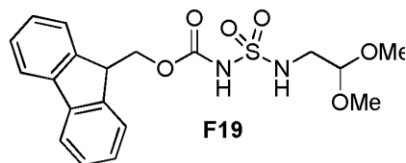
- 10 (a) benzyl N-(2,2-dimetoksyetyl)sulfamoylkarbamat;
 (b) 2,2,2-trikloretyl N-(2,2-dimetoksyetyl)sulfamoylkarbamat eller
 (c) (9H-fluoren-9-yl)metyl N-(2,2-dimetoksyetyl)sulfamoylkarbamat.

28. Forbindelse som er:

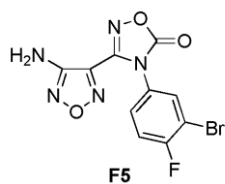
- 15 (a) tert-butyl N-(2,2-dimetoksyetyl)sulfamoylkarbamat; eller
 (b) etyl N-(2,2-dimetoksyetyl)sulfamoylkarbamat.

29. Fremgangsmåte omfattende:

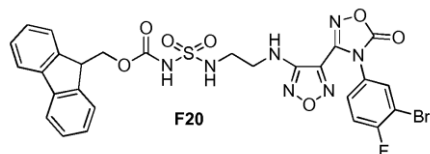
- i) å omsette en forbindelse av Formel F19:



20 med en forbindelse av Formel F5

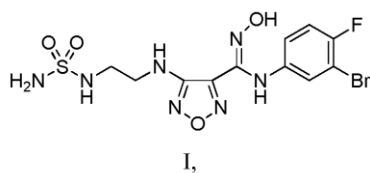


ved nærvær av trietylsilan og metansulfonsyre for å gi en forbindelse av Formel F20:



og

- 25 ii) omdanne nevnte forbindelse av Formel F20 til en forbindelse av Formel I:



hvor nevnte omdannelse omfatter å kombinere nevnte forbindelse av Formel F20 med N,N-bis(2-aminoetyl)etan-1,2-diamin.