



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3272738 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C07D 231/16 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07F 5/04 (2006.01)

C07F 7/08 (2006.01)

C07F 7/18 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2025.03.10
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.11.13
(86)	European Application Nr.	17175031.8
(86)	European Filing Date	2010.01.14
(87)	The European Application's Publication Date	2018.01.24
(30)	Priority	2009.01.15, US, 144991 P
(84)	Designated Contracting States:	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 ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
(73)	Proprietor	Incyte Holdings Corporation, 1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, DE 19803, USA
(72)	Inventor	ZHOU, Jiacheng, 46 Bay Boulevard, Newark, DE Delaware 19702, USA LIU, Pingli, 205 Pilot Court, Newark, DE Delaware 19702, USA LIN, Qiyan, 6 Henlopen Court, Newark, DE Delaware 19711, USA METCALF, Brian, W., 297 Lakefield Place, Moraga, CA California 94556, USA MELONI, David, 127 Megan Drive, Bear, DE Delaware 19701, USA PAN, Yongchun, 11 Capano Drive Apt. B6, Newark, DE Delaware 19702, USA XIA, Michael, 304 Clubhouse Lane, Wilmington, DE Delaware 19810, USA LI, Mei, 9 Hummingbird Lane, Newark, DE Delaware 19711, USA YUE, Tai-Yuen, 501 Blackbird Drive, Hockessin, DE Delaware 19707, USA RODGERS, James, D., 2 Hillside Lane, Ladenberg, PA Pennsylvania 19350, USA WANG, Haisheng, 207 Hockessin Circle, Hockessin, DE Delaware 19707, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54)	Title	PROCESSES FOR PREPARING JAK INHIBITORS AND RELATED INTERMEDIATE COMPOUNDS
(56)	References Cited:	US-A1- 2007 135 461, WO-A1-2009/114512, WO-A1-2007/070514, US-A1- 2008 261 921, WO-A1-2007/117494, US-A- 5 630 943 REIGAN P ET AL: "Synthesis and enzymatic evaluation of xanthine oxidase-activated prodrugs based on inhibitors of thymidine phosphorylase", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 14, no. 21, 1 November 2004 (2004-11-01), pages 5247 - 5250, XP004580508, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2004.08.036 MIYATA O ET AL: "STEREOSPECIFIC NUCLEOPHILIC ADDITION REACTIONS TO OLEFINS. ADDITION OF THIOLS TO ALPHA,BETA-UNSATURATED CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES", THE JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 56, 8 November 1991 (1991-11-08), pages 6556 - 6564, XP000996556, ISSN: 0022-3263, DOI: 10.1021/JO00023A021

TAN K ET AL: "Racemization processes at a quaternary carbon center in the context of the asymmetric Michael reaction", TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM , NL, vol. 42, no. 30, 23 July 2001 (2001-07-23), pages 5021 - 5023, XP004250168, ISSN: 0040-4039, DOI: 10.1016/S0040-4039(01)00926-1

REIGAN P ET AL: "Synthesis and enzymatic evaluation of xanthine oxidase-activated prodrugs based on inhibitors of thymidine phosphorylase", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LET, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 14, no. 21, 1 November 2004 (2004-11-01), pages 5247 - 5250, XP004580508, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2004.08.036

UEDA, M.; OIKAWA, H., J. ORG. CHEM., vol. 50, 1985, pages 760

RICHARD C LAROCK ED - LAROCK RICHARD C: "Comprehensive Organic Transformations, Interconversion of nitriles, carboxylic acids and derivatives", 1 January 1999, COMPREHENSIVE ORGANIC TRANSFORMATIONS - A GUIDE TO FUNCTIONAL GROUP PREPARATION, WILEY-VCH, NEW YORK, NY [U.A.], PAGE(S) 1949 - 1950, 1958, ISBN: 978-0-471-19031-8, XP002594704

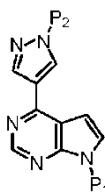
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters 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 3272738

1

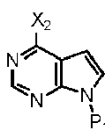
Patentkrav

1. Fremgangsmåte ved fremstilling av en forbindelse med formel XII:



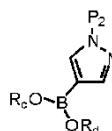
XII

5 omfattende å reagere en forbindelse med formel X:



X

med en forbindelse med formel XIII:



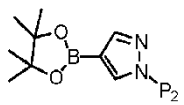
XIII

- i nærvær av en palladiumkatalysator, base og et løsemiddel, for å danne en
- 10 forbindelse med formel XII, hvor:
- X₂ er tosylat, triflat, jod, klor eller brom;
- hver av R_c og R_d uavhengig er H eller C₁₋₆-alkyl; eller
- R_c og R_d, sammen med de oksygenatomene de er tilknyttet og
- boratomet som oksygenatomene er tilknyttet, danner en 5- til 6-leddet
- 15 heterosyklisk ring, som eventuelt er substituert med 1, 2, 3 eller 4 C₁₋₄-alkylgrupper; og
- P₁ er -CH₂OC(=O)C(CH₃)₃; og
- P₂ er 1-(etoksy)etyl.

20 2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor forbindelsen med formel XIII har formelen:

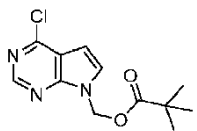
EP 3272738

2



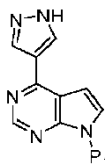
3. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor R_c og R_d , sammen med de
 5 oxygenatomene de er tilknyttet og boratomet som oxygenatomene er
 tilknyttet, danner en 5- til 6-leddet heterosyklisk ring, som eventuelt er
 substituert med 1, 2, 3 eller 4 C_{1-4} -alkylgrupper.

4. Forbindelse, som er:



10

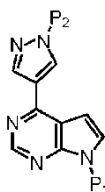
5. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor fremgangsmåten videre omfatter å
 fremstille en forbindelse med formel IV:



IV

15

omfattende å reagere forbindelsen med formel XII:



XII

med en syre for å frembringe forbindelsen med formel IV;
 hvor:

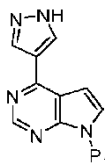
- 20 P_1 er $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$; og
 P_2 er 1-(etoksy)etyl.

EP 3272738

3

6. Fremgangsmåde ifølge krav 5, hvor syren er saltsyre.

7. Forbindelse med formel IV:



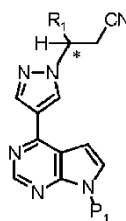
IV

5

hvor:

P_1 er $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$.

8. Fremgangsmåde ifølge krav 5 eller 6, hvor fremgangsmåten videre
10 omfatter å fremstille en forbindelse med formel Ia:



Ia

omfattende å:

reagere forbindelsen med formel IV med en forbindelse med formel D-1:



D-1

15 i nærvær av en base for å danne en forbindelse med formel Ia;

hvor:

* er et kiralt karbonatom;

P_1 er $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$; og

R_1 er valgt fra C_{3-7} -sykloalkyl, C_{1-6} -alkyl og C_{1-6} -fluoralkyl.

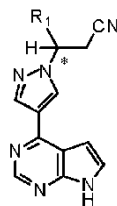
20

EP 3272738

4

9. Fremgangsmåte ifølge krav 8, hvor basen er 1,8-diazabisyklo[5,4.0]undec-7-en (DBU).

10. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 8-9, videre omfattende å reagere forbindelsen med formel Ia under avbeskyttelsesbetingelser for å danne en forbindelse med formel III:



III

hvor

* er et kiralt karbonatom; og

- 10 R_1 er valgt fra C_{3-7} -sykloalkyl, C_{1-6} -alkyl og C_{1-6} -fluoralkyl.

11. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 8-10, hvor R_1 er syklopentyl.