



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3325482 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 487/04 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45) Translation Published 2020.11.09

(80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2020.06.24

(86) European Application Nr. 16745598.9

(86) European Filing Date 2016.07.21

(87) The European Application's Publication Date 2018.05.30

(30) Priority 2015.07.21, US, 201562195023 P
2016.04.26, US, 201662327973 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 GÉRARD, Baudouin, 69 Dartmouth Street, Belmont, MA 02478, USA
SHIZUKA, Manami, 253 Payson Road, Belmont, MA 02478, USA
MILLER, Michael, Louis, 4 Maymont Drive, Framingham, MA 01701, USA
SILVA, Richard, A., 587 Greendale Avenue, Needham, MA 02492, USA

(74) Agent or Attorney TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54) Title **METHODS OF PREPARING CYTOTOXIC BENZODIAZEPINE DERIVATIVES**

(56) References Cited:

WO-A1-2010/091150
WO-A1-2012/128868
EP-A1- 2 511 260
WO-A2-2015/051045
WO-A1-2011/064141

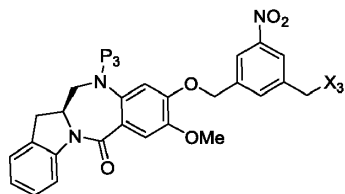
UENO Y ET AL: "Synthesis and Properties of Nucleic Acid Analogues Consisting of a Benzene-Phosphate Backbone", THE JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 70, no. 20, 1 January 2005 (2005-01-01), pages 7925-7935, XP003016648, ISSN: 0022-3263, DOI: 10.1021/JO050635M

CARSTEN BEHRENS ET AL: "Synthesis of Achiral Linker Reagents for Direct Labelling of Oligonucleotides On Solid Supports", NUCLEOSIDES & NUCLEOTIDES, vol. 18, no. 2, 1 February 1999 (1999-02-01), pages 291-305, XP055299325, US ISSN: 0732-8311, DOI: 10.1080/15257779908043075

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/>

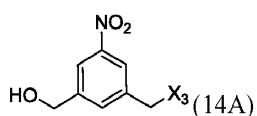
Patentkrav

1. En fremgangsmåte for å fremstille en forbindelse med formel (17A):

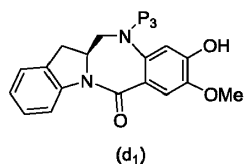


(17A),

eller et salt derav, hvor nevnte fremgangsmåte omfatter å omsette en forbindelse med formel (14A)



med en monomer forbindelse med formel (d₁),

(d₁)

hvor:

X₃ er -Cl; og

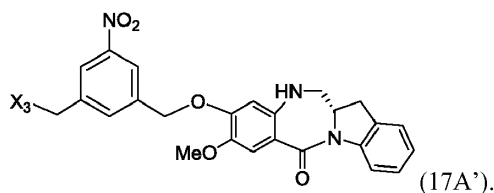
P₃ er H eller en amin-beskyttende gruppe.

2. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvor forbindelsen med formel (14A) blir omsatt med en monomer med formel (d₁) i nærværet av et alkohol-aktiverende middel og et azodikarboxylat.

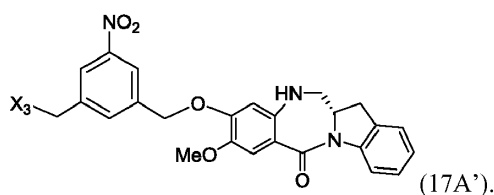
3. Fremgangsmåten ifølge krav 2, hvor det alkohol-aktiverende midlet er trifenyfosfin.

4. Fremgangsmåten ifølge krav 2 eller 3, hvor azodikarboxylatet er valgt fra gruppen bestående av: dietylazodikarboxylat (DEAD), diisopropylazodikarboxylat (DIAD), 1,1'-(azodikarbonyl)dipiperidin (ADDP), og ditertbutylazodikarboxylat (DTAD).

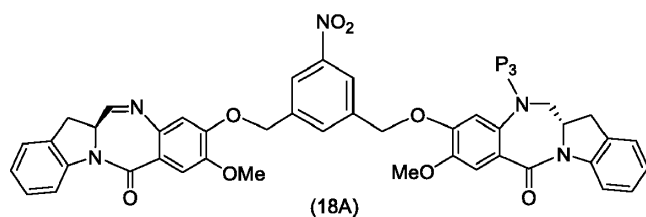
5. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, hvor forbindelsen med formel (14A) blir omsatt med den monomere forbindelsen med formel (d₁), hvor P₃ er H, for å danne en forbindelse med formel (17A):



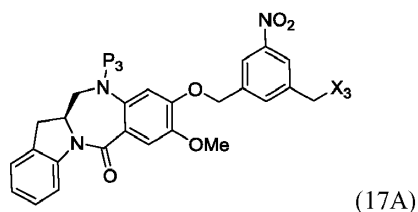
6. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, hvor P₃ er en amin-beskyttende gruppe og fremgangsmåten videre omfatter trinnet med å omsette forbindelsen med formel (17A) med et amin-avbeskyttende reagens for å danne en forbindelse med formel (17A'):



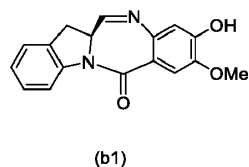
7. En fremgangsmåte for å fremstille en forbindelse med formel (18A),



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor nevnte fremgangsmåte omfatter å omsette en forbindelse med formel (17A):



- med en monomer med formel (b1):



hvor:

X₃ er -Cl; og

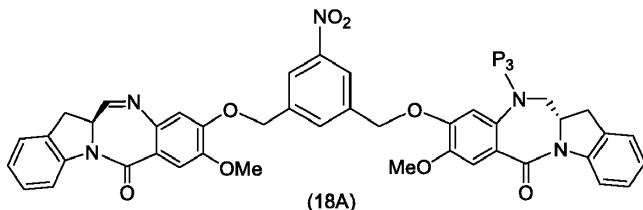
P₃ er H eller en amin-beskyttende gruppe.

20

8. Fremgangsmåten ifølge krav 7, hvor forbindelsen med formel (17A) blir omsatt med en monomer forbindelse med formel (b1) i nærværet av en base.

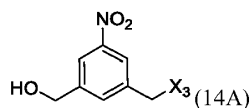
9. Fremgangsmåten ifølge krav 8, hvor basen er natriumkarbonat, kaliumkarbonat, cesiumkarbonat, natriumhydrid, eller kaliumhydrid.

10. En fremgangsmåte for å fremstille en forbindelse med formel (18A),

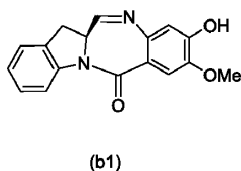


eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor nevnte fremgangsmåte omfatter trinnene med:

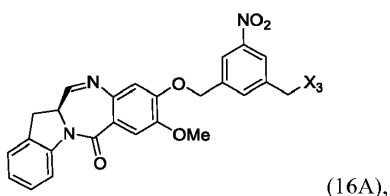
(1) å omsette forbindelsen med formel (14A)



med en monomer forbindelse med formel (b1),

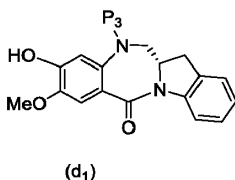


for å danne en forbindelse med formel (16A):



eller et salt derav; og

15 (2) å omsette forbindelsen med formel (16A) med en redusert monomer med formel (d1):

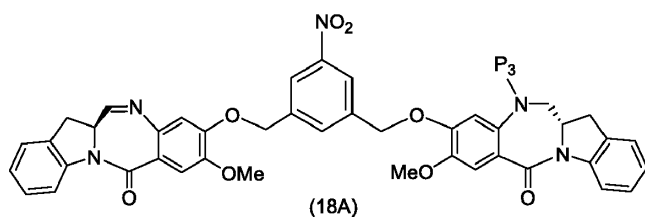


for å danne en forbindelse med formel (18A), eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor:

20 X₃ er -Cl; og

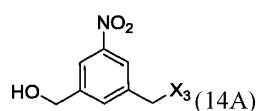
P₃ er H eller en amin-beskyttende gruppe.

11. En fremgangsmåte for å fremstille en forbindelse med formel (18A),

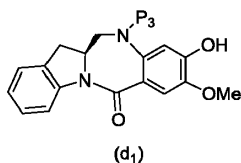


eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor nevnte fremgangsmåte omfatter trinnene med:

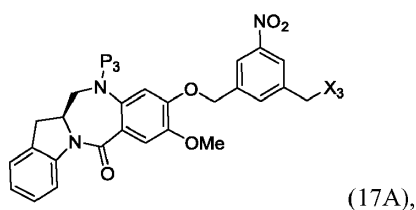
5 (1) å omsette forbindelsen med formel (14A)



med en redusert monomer forbindelse med formel (d₁),

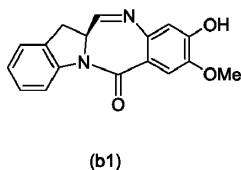


for å danne en forbindelse med formel (17A):



10 eller et salt derav; og

(2) å omsette forbindelsen med formel (17A) med en monomer med formel (b₁):



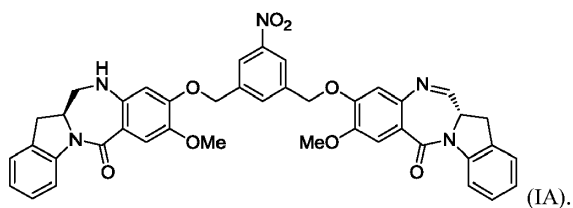
15 for å danne en forbindelse med formel (18A), eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor:

X₃ er -Cl; og

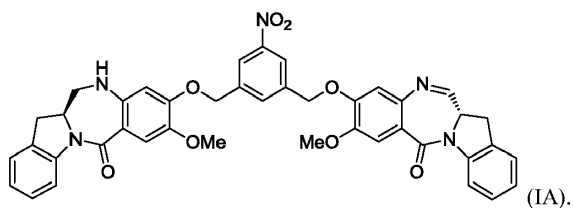
P₃ er H eller en amin-beskyttende gruppe.

12. Fremgangsmåten ifølge krav 7, 8, 9 eller 11, hvor forbindelsen med formel (17A)

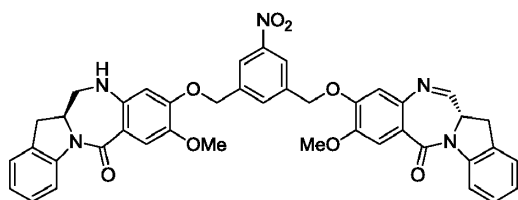
20 blir omsatt med monomer med formel (b₁), hvor P₃ er H, for å danne en forbindelse med formel (IA):



- 5 **13.** Fremgangsmåten ifølge krav 7, 8, 9 eller 11, hvor P₃ er en amin-beskyttende gruppe og forbindelsen med formel (18A) blir videre omsatte med et amin-avbeskyttende reagens for å danne en forbindelse med formel (IA):



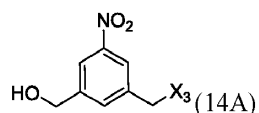
- 14.** En fremgangsmåte for å fremstille en forbindelse med formel (IA),



10

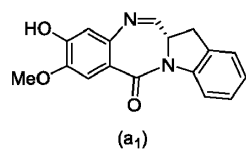
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor nevnte fremgangsmåte omfatter trinnene med:

- (1) å omsette forbindelsen med formel (14A)

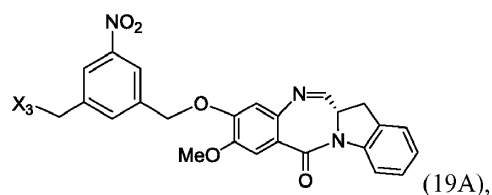


15

med en monomer forbindelse med formel (a₁),



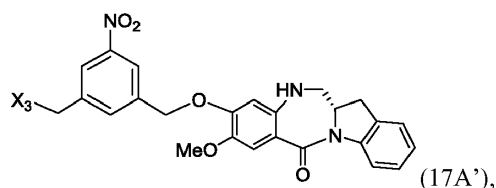
for å danne en forbindelse med formel (19A):



eller et salt derav;

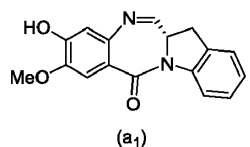
20

(2) å omsette forbindelsen med formel (19A) med et imin-reduserende middel for å danne en forbindelse med formel (17A'):



eller et salt derav; og

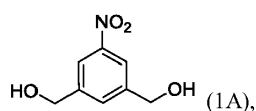
(3) å omsette forbindelsen med formel (17A') med en monomer med formel (a₁):



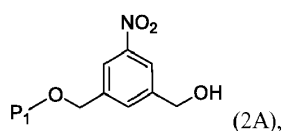
5 for å danne forbindelsen med formel (IA); hvor X₃ er -Cl.

15. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6 og 10-14, hvor forbindelsen med formel (14A) eller et salt derav blir fremstillet ved en fremgangsmåte som omfatter trinnene med:

10 (1) å omsette en forbindelse med formel (1A) med en alkohol-beskyttende reagens

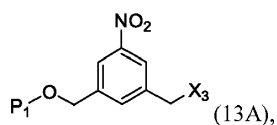


for å danne en forbindelse med formel (2A):



15 hvor P₁ er en alkohol-beskyttende gruppe;

(2) å omsette et kloreringsreagens med forbindelsen med formel (2A) for å danne en forbindelse med formel (13A):



eller et salt derav; og

20 (3) å omsette forbindelsen med formel (13A) med et alkohol-avbeskyttende reagens for å danne forbindelsen med formel (14A) eller et salt derav.