



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3325483 B1

NORWAY

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

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.02.24
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.10.02
(86)	European Application Nr.	16745961.9
(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

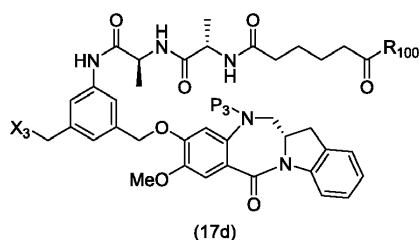
(54)	Title	METHODS OF PREPARING CYTOTOXIC BENZODIAZEPINE DERIVATIVES
(56)	References Cited:	WO-A1-2016/036794 WO-A1-2016/036801 WO-A1-2012/128868

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/>

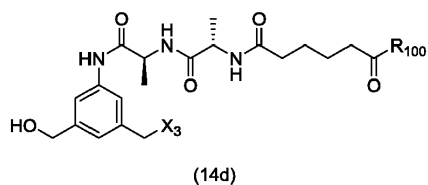
FREMGANGSMÅTER FOR FREMSTILLING AV SYTOTOKSISKE BENZODIAZEPINDERIVATER

Patentkrav

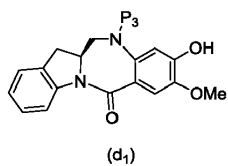
1. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse av formel (17d):



eller et salt derav, fremgangsmåten omfattende reagering av en forbindelse av formel (14d)



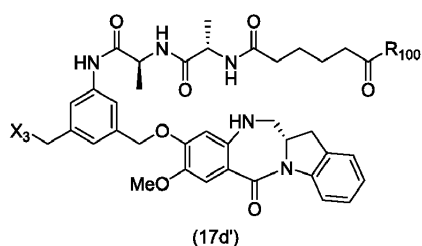
med en monomerforbindelse av formel (d₁),



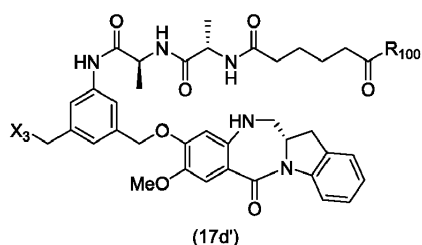
hvor X_3 er -Cl; P_3 er H eller en aminbeskyttende gruppe; og R_{100} er (C₁-C₃)alkoksy.

2. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvor forbindelsen av formel (14d) reageres med en monomer av formel (d₁) i nærvær av et alkoholaktiverende middel og et azodikarboksylat.

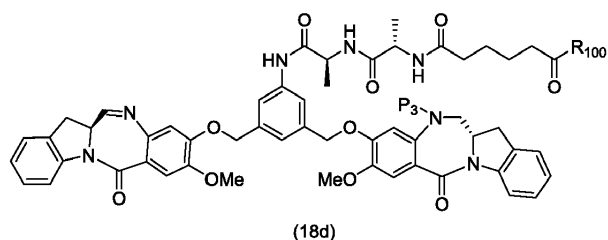
3. Fremgangsmåten ifølge krav 2, hvori det alkoholaktiverende midlet er trifenyfosfin.
4. Fremgangsmåten ifølge krav 2 eller krav 3, hvori azodikarboksylatet velges fra gruppen bestående av: dietyl-azodikarboksylat (DEAD), diisopropyl-azodikarboksylat (DIAD), 1,1'-(azodikarbonyl)dipiperidin (ADDP) og ditertbutyl-azodikarboksylat (DTAD).
5. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1–4, hvori forbindelsen av formel (14d) reageres med monomerforbindelsen av formel (d₁), hvori P₃ er H, for å danne en forbindelse av formel (17d'):



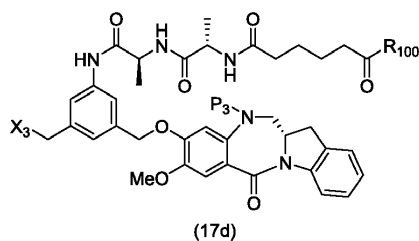
6. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1–4, hvori P₃ er en aminbeskyttende gruppe og fremgangsmåten videre omfatter trinnet med reagering av forbindelsen av formel (17d) med en amin-avbeskyttende reagens for å danne en forbindelse av formel (17d'):



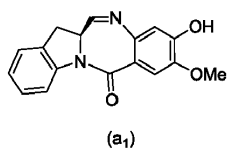
7. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse av formel (18d),



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, fremgangsmåten omfattende reagering en forbindelse av formel (17d):

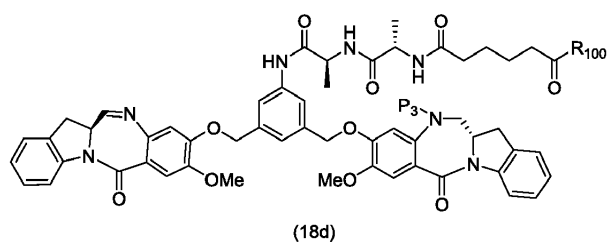


med en monomer av formel (a₁):



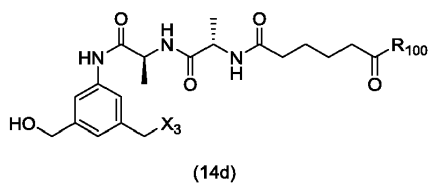
hvor X_3 er -Cl; P_3 er H eller en aminbeskyttende gruppe, og R_{100} er (C₁-C₃)alkoksy.

8. Fremgangsmåten ifølge krav 7, hvor forbindelsen av formel (17d) reageres med en monomerforbindelse av formel (a₁) i nærvær av en base.
9. Fremgangsmåten ifølge krav 8, hvor basen er natriumkarbonat, kaliumkarbonat, cesiumkarbonat, natriumhydrid eller kaliumhydrid.
10. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse av formel (18d),

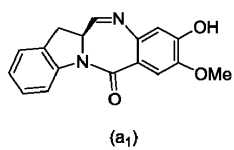


eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, fremgangsmåten omfattende trinnene med:

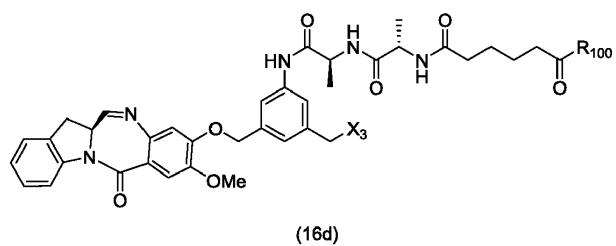
(1) reagering av forbindelsen av formel (14d):



eller et salt derav, med en monomerforbindelse av formel (a₁),

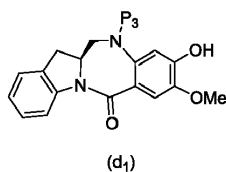


for å danne en forbindelse av formel (16d):



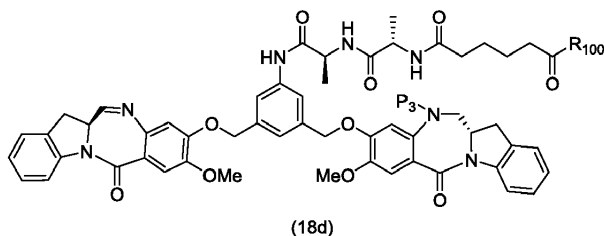
eller et salt derav; og

(2) reagering av forbindelsen av (16d) med en redusert monomer av formel (d₁):



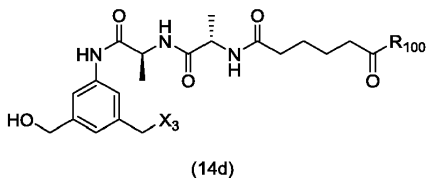
for å danne en forbindelse av formel (18d), eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori X₃ er -Cl; P₁ er en alkoholbeskyttende gruppe; P₃ er H eller en aminbeskyttende gruppe; og R₁₀₀ er (C₁-C₃)alkoksy.

11. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse av formel (18d),

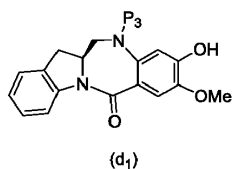


eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, fremgangsmåten omfattende trinnene med:

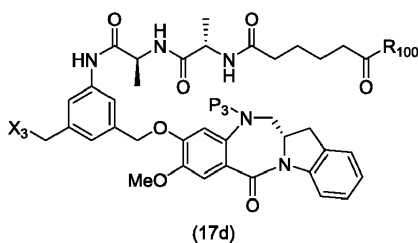
(1) reagering av forbindelsen av formel (14d):



eller et salt derav, med en redusert monomerforbindelse av formel (d₁),

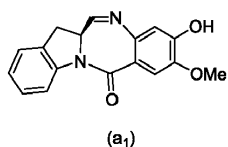


for å danne en forbindelse av formel (17d):



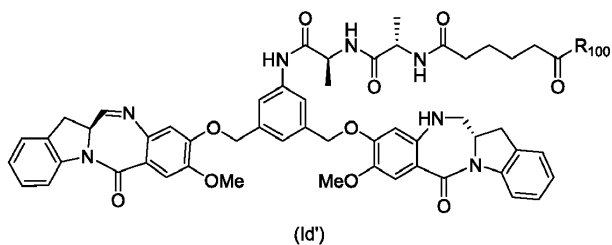
eller et salt derav; og

(2) reagering av forbindelsen av (17d) med en monomer av formel (a1):

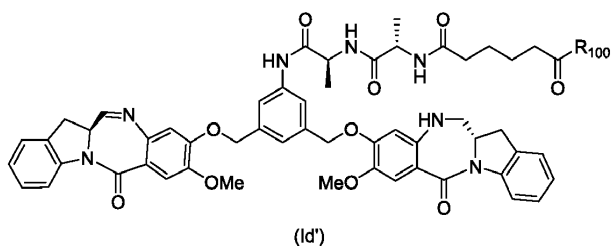


for å danne en forbindelse av formel (18d), eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori X_3 er $-Cl$; P_1 er en alkoholbeskyttende gruppe; P_3 er H eller en aminbeskyttende gruppe; og R_{100} er (C_1-C_3) alkoksy.

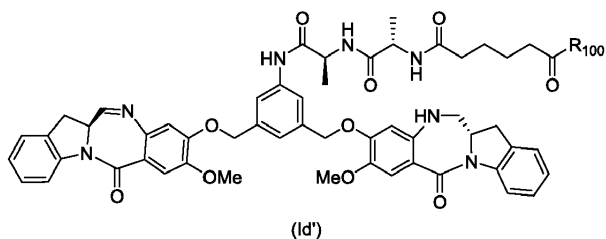
- 12.** Fremgangsmåten ifølge krav 7, 8, 9 eller 11, hvori forbindelsen av formel (17d) reageres med monomer av formel (a1), hvori P_3 er H, for å danne en forbindelse av formel (1d'):



13. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 7–11, hvori P_3 er en aminbeskyttende gruppe og forbindelsen av formel (18d) videre reageres med en aminavbeskyttende reagens av formel (Id'):

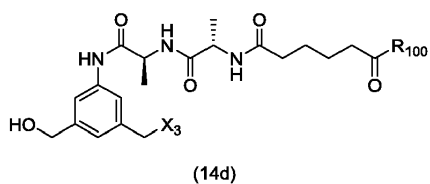


14. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse av formel (Id'),

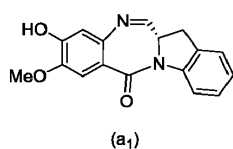


eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, fremgangsmåten omfattende trinnene med:

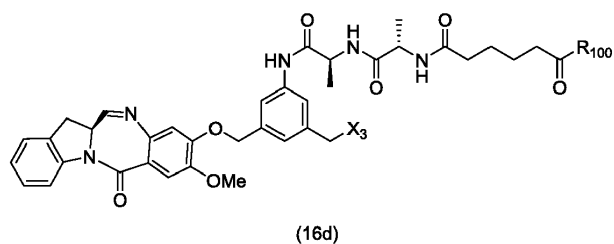
- (1) reagering av forbindelsen av formel (14d):



eller et salt derav, med en monomerforbindelse av formel (a₁),

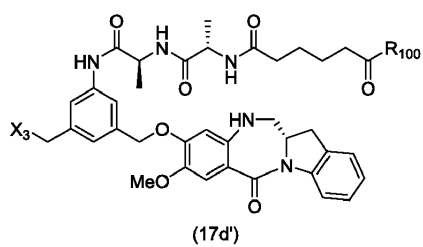


for å danne en forbindelse av formel (16d):



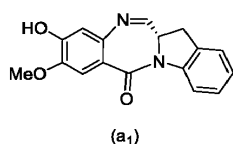
eller et salt derav;

(2) reagering av forbindelsen av formel (16d) med et iminreduserende middel for å danne en forbindelse av formel (17d'):



eller et salt derav; og

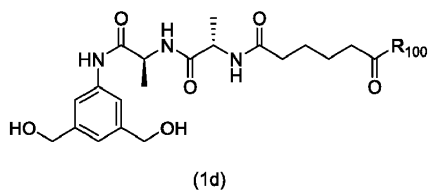
(3) reagering av forbindelsen av (17d') med en monomer av formel (a₁):



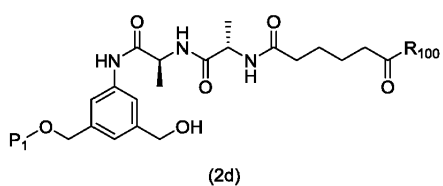
for å danne forbindelsen av formel (1d'); hvori X₃ er -Cl; P₁ er en alkoholbeskyttende gruppe og R₁₀₀ er (C₁-C₃)alkoksy.

- 15.** Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1–6 og 10 til 14, hvori forbindelsen av formel (14d) eller et salt derav fremstilles ved en fremgangsmåte omfattende de følgende trinnene:

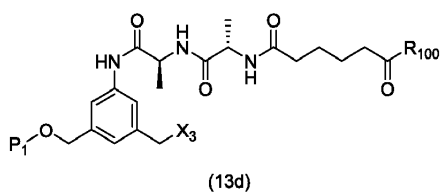
(1) reagering av en forbindelse av formel (1d) med en alkoholbeskyttende reagens



for å danne en forbindelse av formel (2d):



- (2) reagering av en klorinerende reagens med forbindelsen av formel (2d) for å danne en forbindelse av formel (13d),



eller et salt derav;

(3) reagering av forbindelsen av formel (13d) med en alkoholavbeskyttende reagens for å danne forbindelsen av formel (14d) eller et salt derav.

- 16.** Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1–15, hvori R_{100} er metoksy.