



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3464285 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 471/04 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

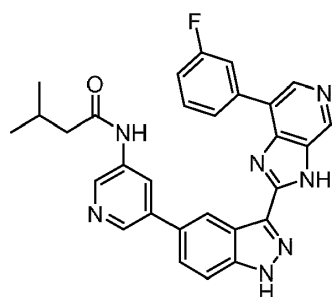
(45)	Translation Published	2022.12.27
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.09.21
(86)	European Application Nr.	17729694.4
(86)	European Filing Date	2017.06.01
(87)	The European Application's Publication Date	2019.04.10
(30)	Priority	2016.06.01, US, 201662344170 P 2016.11.07, US, 201662418657 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
	Designated Validation States:	MA; MD
(73)	Proprietor	BioSplice Therapeutics, Inc., 9360 Towne Centre Drive, San Diego, CA 92121, USA
(72)	Inventor	KC, Sunil Kumar, 10504 Clasico Court, San Diego CA 92127, USA
(74)	Agent or Attorney	RWS, Europa House, Chiltern Park, Chiltern Hill, SL99FG CHALFONT ST PETER, Storbritannia

(54)	Title	PROCESS FOR PREPARING N-(5-(3-(7-(3-FLUOROPHENYL)-3H-IMIDAZO[4,5-C]PYRIDIN-2-YL)-1H-INDAZOL-5-YL)PYRIDIN-3-YL)-3-METHYLBUTANAMIDE
(56)	References Cited:	US-A1- 2013 267 495 WO-A1-2017/079765 US-A1- 2011 034 497

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

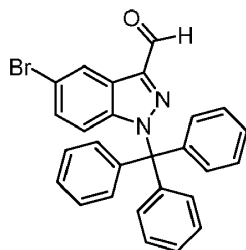
1. Fremgangsmåde for å fremstille en forbindelse av formel (1)



(1)

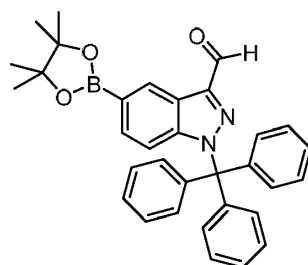
- 5 eller et salt derav, fremgangsmåten omfattende:

(a) å reagere en forbindelse av formel (8)



(8)

eller et salt derav, med bis(pinacolato)dibor og Pd(dppf)Cl₂ for å fremstille en forbindelse av formel (9)

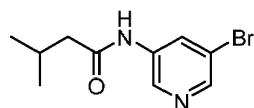


(9)

10

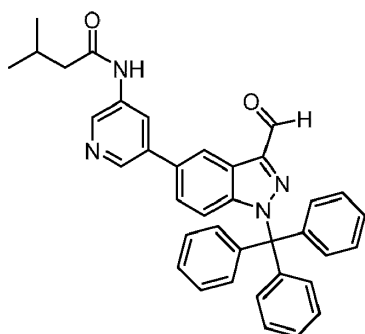
eller et salt derav;

(b) å reagere forbindelsen av formel (9), eller et salt derav, med en forbindelse av formel (10)



(10)

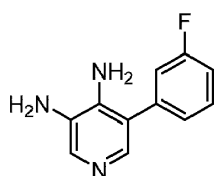
- 15 eller et salt derav, med Pd(PPh₃)₄ og K₃PO₄ for å fremstille en forbindelse av formel (11)



(11)

eller et salt derav,

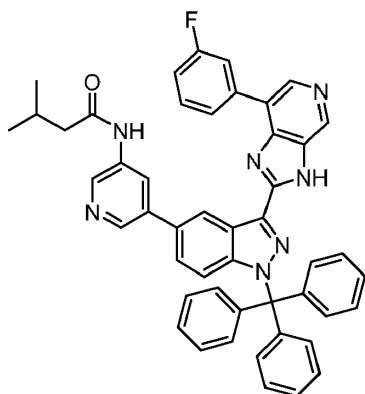
(c) å reagere forbindelsen av formel (11), eller et salt derav, med en forbindelse av formel (6)



(6)

5

eller et salt derav, for å fremstille en forbindelse av formel (12)



(12)

eller et salt derav; og

(d) å avbeskytte forbindelsen av formel (12), eller et salt derav, for å fremstille forbindelsen av formel (1), eller et salt derav, hvori avbeskyttelse av forbindelsen av formel (12) for å fremstille forbindelsen av formel (1) omfatter å reagere forbindelsen av formel (12) med ren trifluoreddiksyre (TFA).

10

15

2. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori forholdet mellom molare ekvivalenter av Pd(dppf)Cl₂ og forbindelsen av formel (8), eller et salt derav, er ca. 0,01:1 til ca. 0,1:1, fortrinnsvis ca. 0,03:1.

3. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori forholdet mellom molare ekvivalenter av $\text{Pd(PPh}_3)_4$ og forbindelsen av formel (9), eller et salt derav, er ca. 0,01:1 til ca. 0,1:1, fortrinnsvis ca. 0,03:1.
- 5 4. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1–3, hvori forholdet mellom K_3PO_4 og forbindelsen av formel (10), eller et salt derav, er ca. 3:1.
- 10 5. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1–4, hvori å reagere forbindelsen av formel (9), eller et salt derav, med forbindelsen av formel (10), eller et salt derav, for å fremstille forbindelsen av formel (11), eller et salt derav, utføres i nærværet av 1,4-dioksan.
- 15 6. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1–5, hvori å reagere forbindelsen av formel (9), eller et salt derav, med forbindelsen av formel (10), eller et salt derav, for å fremstille forbindelsen av formel (11), eller et salt derav, utføres under en inert atmosfære, fortrinnsvis under en N_2 -atmosfære.
- 20 7. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1–6, hvori å reagere forbindelsen av formel (9), eller et salt derav, med forbindelsen av formel (10), eller et salt derav, for å fremstille forbindelsen av formel (11), eller et salt derav, utføres ved en temperatur på ca. 80 °C til ca. 100 °C i en tid på ca. 1 time til ca. 5 timer, fortrinnsvis ved en temperatur på ca. 85 °C til ca. 95 °C i en tid på ca. 2 timer til ca. 3 timer.
- 25 8. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1–7, videre omfattende å utfelle forbindelsen av formel (11) i vann før man reagerer forbindelsen av formel (11), eller et salt derav, med forbindelsen av formel (6), eller et salt derav, for å fremstille forbindelsen av formel (12), eller et salt derav.
- 30 9. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1–8, videre omfattende å fremstille et salt av forbindelsen av formel (11) før man reagerer forbindelsen av formel (11), eller et salt derav, med forbindelsen av formel (6), eller et salt derav, for å fremstille forbindelsen av formel (12), eller et salt derav, fortrinnsvis et oksalatsalt av forbindelsen av formel (11).
- 35 10. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1–9, videre omfattende å fremstille en fri baseform av forbindelsen av formel (11) før man reagerer forbindelsen av formel (11), eller et salt derav, med forbindelsen av formel (6) eller et salt derav, for å fremstille forbindelsen av formel (12), eller et salt derav.

11. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1–10, videre omfattende å utfelle forbindelsen av formel (11), eller et salt derav, i et ikke-polart organisk løsningsmiddel før man reagerer forbindelsen av formel (11), eller et salt derav, med
5 forbindelsen med formel (6), eller et salt derav, for å fremstille forbindelsen av formel (12), eller et salt derav, fortrinnsvis er det ikke-polare organiske løsningsmidlet n-heptan.
12. Fremgangsmåten ifølge krav 1, videre omfattende én eller flere av:
(a) å utfelle forbindelsen av formel (11) i vann;
10 (b) å fremstille et salt av forbindelsen av formel (11) fra den utfelte forbindelsen av formel (11);
(c) å fremstille en fri baseform av forbindelsen av formel (11) fra saltet av forbindelsen av formel (11); og
(d) å utfelle den frie baseformen av forbindelsen av formel (11) i et ikke-polart organisk
15 løsningsmiddel, før man reagerer forbindelsen av formel (11), eller et salt derav, med forbindelsen av formel (6), eller et salt derav, for å fremstille forbindelsen av formel (12), eller et salt derav.
13. Fremgangsmåten ifølge krav 1, videre omfattende én eller flere av:
20 (a) å utfelle forbindelsen av formel (11) i vann;
(b) å fremstille et oksalatsalt av forbindelsen av formel (11) fra den utfelte forbindelsen av formel (11);
(c) å fremstille en fri baseform av forbindelsen av formel (11) fra saltet av forbindelsen av formel (11); og
25 (d) å utfelle den frie baseformen av forbindelsen av formel (11) i n-heptan, før man reagerer forbindelsen av formel (11), eller et salt derav, med forbindelsen av formel (6), eller et salt derav, for å fremstille forbindelsen av formel (12), eller et salt derav.
14. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1–13, hvori å reagere
30 forbindelsen av formel (11), eller et salt derav, med forbindelsen av formel (6), eller et salt derav, for å fremstille forbindelsen av formel (12), eller et salt derav, utføres i nærværet av Na_2SO_3 , fortrinnsvis malt Na_2SO_3 .
15. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1–14, hvori å reagere
35 forbindelsen av formel (11), eller et salt derav, med forbindelsen av formel (6), eller et salt derav, for å fremstille forbindelsen av formel (12), eller et salt derav, utføres i nærværet av N-metyl-2-pyrrolidon.

16. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1–15, hvori å reagere forbindelsen av formel (11), eller et salt derav, med forbindelsen av formel (6), eller et salt derav, for å fremstille forbindelsen av formel (12), eller et salt derav, utføres under en inert atmosfære, fortrinnsvis under en N₂-atmosfære.

5

17. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1–16, hvori å reagere forbindelsen av formel (11), eller et salt derav, med forbindelsen av formel (6), eller et salt derav, for å fremstille forbindelsen av formel (12), eller et salt derav, utføres ved en temperatur på ca. 100 °C til ca. 120 °C i en tid på ca. 5 timer til ca. 10 timer, fortrinnsvis ved en temperatur på ca. 110 °C til ca. 115 °C i en tid på ca. 7 timer til ca. 9 timer.

10

18. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1–17, videre omfattende å fremstille et salt av forbindelsen av formel (12) før avbeskyttelse av forbindelsen av formel (12), eller et salt derav, for å fremstille forbindelsen av formel (1), eller et salt derav, fortrinnsvis et oksalatsalt av forbindelsen av formel (12).

15

19. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1–18, videre omfattende å fremstille en fri baseform av forbindelsen av formel (12) før avbeskyttelse av forbindelsen av formel (12), eller et salt derav, for å fremstille forbindelsen av formel (1), eller et salt derav.

20

20. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1–19, videre omfattende å utfelle forbindelsen av formel (12), eller et salt derav, i et ikke-polart organisk løsningsmiddel før avbeskyttelse av forbindelsen av formel (12), eller et salt derav, for å fremstille forbindelsen av formel (1), eller et salt derav, fortrinnsvis er det ikke-polare organiske løsningsmidlet n-heptan.

25

21. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1–20, videre omfattende én eller flere av:

(a) å fremstille et salt av forbindelsen av formel (12);

30

(b) å fremstille en fri baseform av forbindelsen av formel (12) fra saltet av forbindelsen av formel (12); og

(c) å utfelle den frie baseformforbindelsen av formel (12) i et ikke-polart organisk løsningsmiddel, før avbeskyttelse av forbindelsen av formel (12), eller et salt derav, for å fremstille forbindelsen av formel (1), eller et salt derav.

35

22. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1–21, videre omfattende én eller flere av:

- (a) å fremstille et oksalatsalt av forbindelsen av formel (12);
(b) å fremstille en fri baseform av forbindelsen av formel (12) fra oksalatsaltet av forbindelsen av formel (12); og
(c) å utfelle den frie baseformforbindelsen av formel (12) i n-heptan, før avbeskyttelse av forbindelsen av formel (12), eller et salt derav, for å fremstille forbindelsen av formel (1), eller et salt derav.

23. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1–22, hvori forholdet mellom massekvivalenter av TFA og forbindelsen av formel (12), eller et salt derav, er ca. 2:1 til ca. 16:1, fortrinnsvis ca. 8:1.

24. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1–23, hvori avbeskyttelse av forbindelsen av formel (12), eller et salt derav, utføres ved en temperatur på ca. 15 °C til ca. 25 °C i en tid på ca. 2 timer til ca. 7 timer, fortrinnsvis ca. 5 timer, mer foretrukket ca. 3 timer.

25. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1–24, hvori avbeskyttelse av forbindelsen av formel (12), eller et salt derav, omfatter:
å danne en første blanding av forbindelsen av formel (12) med ren trifluoreddiksyre (TFA);
å tilsette vann til den første blandingen ved en temperatur på ca. 0 °C til ca. 10 °C for å danne en andre blanding;
å gjenoppslemme den andre blandingen i en tid på ca. 0,5 time til ca. 1 time ved en temperatur på ca. 0 °C til ca. 10 °C;
å filtrere den andre blandingen for å tilveiebringe et filtrat;
å tilsette vann til filtratet ved en temperatur på ca. 0 °C til ca. 10 °C for å danne en tredje blanding;
å gjenoppslemme den tredje blandingen ved en temperatur på ca. 5 °C til ca. 15 °C i en tid på ca. 1 time til ca. 2 timer; og
å filtrere den tredje blandingen for å tilveiebringe et første gjenværende faststoff.

30

26. Fremgangsmåten ifølge krav 25, videre omfattende:
å tilsette etanol til det første gjenværende faststoffet for å danne en fjerde blanding;
å gjenoppslemme den fjerde blandingen ved en temperatur på ca. 25 °C til ca. 35 °C i en tid på ca. 2 timer til ca. 4 timer;
å filtrere den fjerde blandingen for å tilveiebringe et andre gjenværende faststoff;
å tilsette vann til det andre gjenværende faststoffet for å danne en femte blanding;
å gjenoppslemme den femte blandingen ved en temperatur på ca. 20 °C til ca. 30 °C i en tid på ca. 0,5 time til ca. 1,5 timer;

35

- å tilsette en base til den femte blandingen for å danne en sjette blanding;
å gjenoppslemme den sjette blandingen ved en temperatur på ca. 20 °C til ca. 30 °C i en tid på ca. 5 timer til ca. 7 timer;
å filtrere den sjette blandingen for å tilveiebringe et tredje gjenværende faststoff;
- 5 å tilsette vann til det tredje gjenværende faststoffet for å danne en syvende blanding;
å gjenoppslemme den syvende blandingen ved en temperatur på ca. 20 °C til ca. 30 °C i en tid på ca. 5 timer til ca. 8 timer;
å filtrere den syvende blandingen for å tilveiebringe et fjerde gjenværende faststoff;
- 10 å tilsette vann til det fjerde gjenværende faststoffet for å tilveiebringe en åttende blanding;
å gjenoppslemme den åttende blandingen;
å filtrere den åttende blandingen for å tilveiebringe et femte gjenværende faststoff;
- å tilsette isopropanol til det femte gjenværende faststoffet for å danne en niende blanding;
å gjenoppslemme den niende blandingen ved en temperatur på ca. 20 °C til ca. 30 °C i en tid på ca. 1 time til ca. 3 timer; og
- 15 å filtrere den niende blandingen for å tilveiebringe et sjette gjenværende faststoff.