



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3486248 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 498/18 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 498/16 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.09.20
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.04.07
(86)	European Application Nr.	18213678.8
(86)	European Filing Date	2013.09.26
(87)	The European Application's Publication Date	2019.05.22
(30)	Priority	2012.09.26, US, 201261705731 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
(62)	Divided application	EP2900676, 2013.09.26
(73)	Proprietor	ImmunoGen, Inc., 830 Winter Street, Waltham, MA 02451, USA
(72)	Inventor	Widdison, Wayne C, 7 Holden Road, Belmont, MA 02478, USA Zhao, Robert Yongxin, 7 Loring Road, Lexington, MA 02421, USA
(74)	Agent or Attorney	TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54) Title **IMPROVED METHODS FOR THE ACYLATION OF MAYTANSINOL**

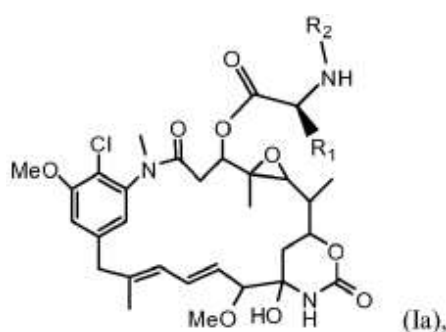
(56) References
Cited: WO-A1-2012/074757
 WO-A2-2007/021674
 WO-A2-2006/078809

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/>

FORBEDREDE FREMGANGSMÅTER FOR ACYLERING AV MAYTANSINOL

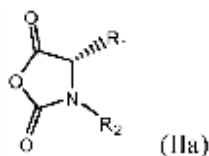
Patentkrav

1. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse representert ved den følgende formel:



hvor R_1 er metyl; og R_2 er metyl, fremgangsmåten omfattende:

a) reagere maytansinol med et *N*-karboksyanhydrid i en reaksjonsblanding i tillegg omfattende en base og et tørkemiddel, hvor *N*-karboksyanhydridet representeres av den følgende formel:



derved danne forbindelsen med formel (Ia); og

b) reagere ureagerte *N*-karboksyanhydrider fra reaksjonsblandingen i trinn a) med en nukleofil reagens, hvor den nukleofile reagensen er vann.

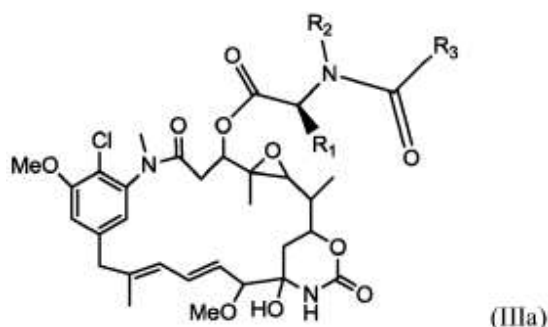
2. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvor reaksjonsblandingen i trinn a) videre omfatter en Lewis-syre.

3. Fremgangsmåten ifølge krav 2, hvor Lewis-syren velges fra gruppen bestående av sinktriflat, sinkklorid, magnesiumbromid, magnesiumtriflat, kobbertriflat, kobber (II) bromidkopper (II) klorid og magnesiumklorid.

4. Fremgangsmåten ifølge krav 3, hvori Lewis-syren er sinktriflat.

5. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, hvori fremgangsmåten videre omfatter å bringe reaksjonsblandingen etter trinn b) i kontakt med en vandig løsning inneholdende bikarbonat eller karbonat eller å bringe reaksjonsblandingen i kontakt med et metalfjerner.

6. Fremgangsmåten ifølge hvilket som helst av kravene 1- 5, videre omfattende trinnet med å reagere forbindelsen av formel (Ia) med en karboksylsyre med formelen R_3COOH i nærvær av et kondenserende middel, eller med en aktivert karboksylsyre med formelen R_3COX , for å danne en forbindelse representert ved den følgende formel:

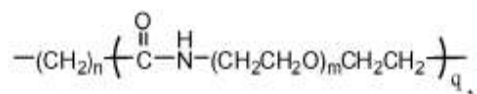


hvor R_3 er en alkylgruppe eller en substituert alkylgruppe, og X er en utgående gruppe.

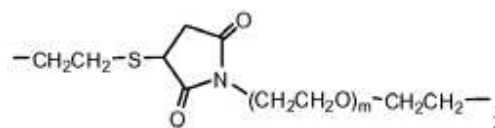
7. Fremgangsmåten ifølge krav 6, hvori:

- i) X er et halogenid, en alkoksygruppe, en aryloksygruppe, en imidazol, -S-fenyl, eventuelt substituert med nitro eller klorid, eller -OCOR, hvor R er en lineær C1-C10-alkylgruppe, en forgrenet C1-C10 alkylgruppe, en syklisk C3-C10-alkylgruppe, eller en C1-C10 alkenylgruppe;
 - ii) -COX er en reaktiv ester;
 - iii) R_3 er -Y-S-SR₄ hvori Y er C1-C10-alkylen, og R₄ er C1-C10 alkyl, aryl eller heteroaryl;
 - iv) R_3 er -Y-S-SR₄, hvori Y er -CH₂CH₂- eller -CH₂CH₂C(CH₃)₂- og R₄ er -CH₃;
 - v) R_3 er -L-E;
- L er

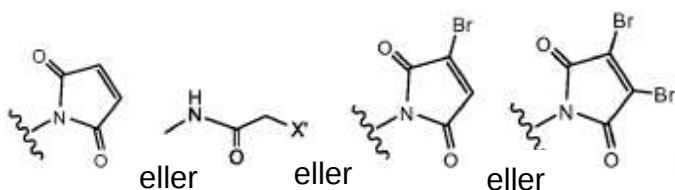
3



eller $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ eller



E er

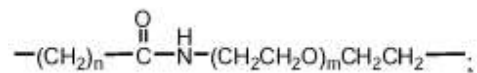


X' er et halogenid;

n er 2, 3, 4, 5 eller 6;

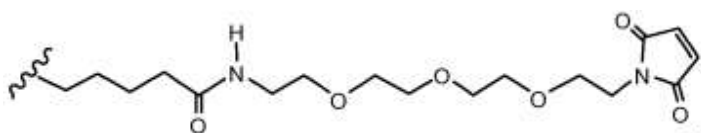
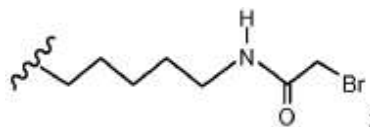
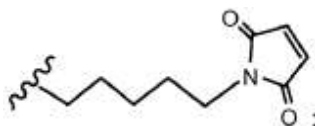
m er 0 eller et heltall fra 1 til 20; og

q er 0 eller 1, fortrinnsvis er L - $(\text{CH}_2)_n-$ eller

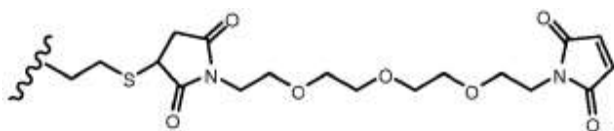
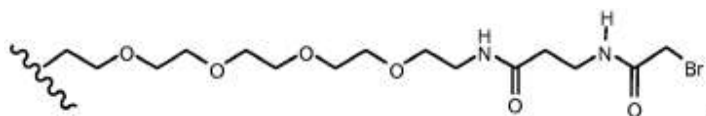
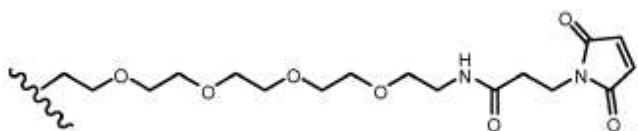
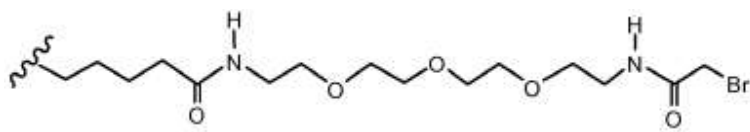


eller

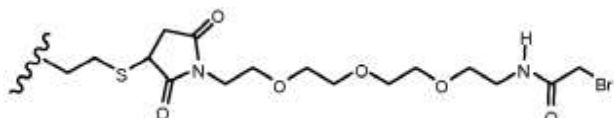
vi) R₃ representeres ved en av følgende:



4



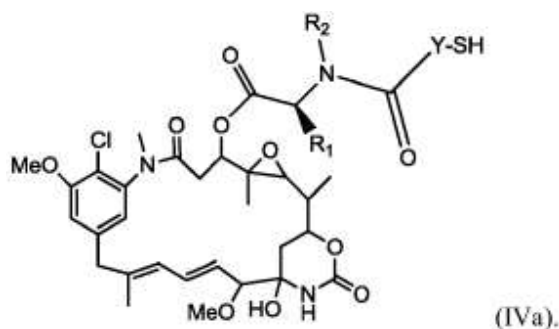
og



8. Fremgangsmåten ifølge krav 7, hvori R_3 er $-Y-S-SR_4$, hvori Y er $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ eller $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$; R_4 er $-\text{CH}_3$; og $-\text{COX}$ er en reaktiv ester valgt fra gruppen bestående av N-succinimidyl, N-sulfosuccinimidyl, N-ftalimidyl, N-sulfoftalimidyl, 2-nitrofenyl, 4-nitrofenyl, 2,4-dinitrofenyl, 3-sulfonyl-4-nitrofenyl og 3-karboksy-4-nitrofenylester.

9. Fremgangsmåten ifølge krav 7 eller krav 8, hvori når R_3 er $-Y-S-SR_4$, omfatter fremgangsmåten ytterligere å reagere forbindelsen med formel (IIIa) med et reduksjonsmiddel for å danne en forbindelse representert ved den følgende formel:

5



10. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 6, 7 og 9, hvori:

- i) det kondenserende midlet er et karbodiimid, et uronium, en aktiv ester, et fosfonium, 2-alkyl-1-alkylkarbonyl-1,2-dihydrokinolin, 2-alkoksy-1-alkoksykarbonyl-1,2-dihydrokinolin eller alkylklorformiat; eller
- ii) det kondenserende midlet er et karbodiimid; eller *N*- (3-dimetylamino-propyl)-*N'*-etylkarbodiimidhydroklorid.

11. Fremgangsmåten ifølge krav 10, hvori det kondenserende midlet er *N*- (3-dimetylamino-propyl) -*N'*-etylkarbodiimidhydroklorid.

12. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, hvori basen er i) et trialkylamin, et metallalkoksyd, et alkylmetall, et arylmetall, et metallhydrid, et metallamid eller et silisiumbasert amid; ii) et trialkylamin; eller iii) diisopropyletylamin.

13. Fremgangsmåten ifølge krav 12, hvori basen er diisopropyletylamin.

14. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-13, hvori tørkemidlet er i) en molekylsikt, natriumsulfat, kalsiumsulfat, kalsiumklorid eller magnesiumsulfat; eller ii) en molekylsikt; og/eller er i form av granulære perler eller pulver.

15. Fremgangsmåten ifølge krav 14, hvori tørkemidlet er natriumsulfat.