



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3489239 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07F 5/04 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45) Translation Published 2022.02.21

(80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2021.09.15

(86) European Application Nr. 18204165.7

(86) European Filing Date 2014.03.05

(87) The European Application's Publication Date 2019.05.29

(30) Priority 2013.03.06, US, 201361773659 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 EP2964650, 2014.03.05

(73) Proprietor Incyte Holdings Corporation, 1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, DE 19803, USA

(72) Inventor LIU, Pingli, 205 Pilot Court, Newark, DE 19702, USA
WANG, Dengjin, 2205 F Prior Road, Wilmington, DE 19809, USA
WU, Yongzhong, 2 Robert Court, Chadds Ford, PA 19317, USA
CAO, Ganfeng, 10 Shadow Lane, Chadds Ford, PA 19317, USA
XIA, Michael, 304 Clubhouse Lane, Wilmington, DE 19810, USA

(74) Agent or Attorney OSLO PATENTKONTOR AS, Hoffsvveien 1A, 0275 OSLO, Norge

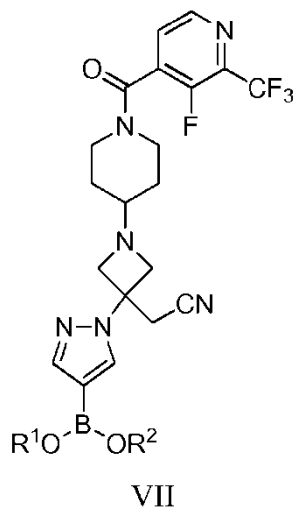
(54) Title **PROCESSES AND INTERMEDIATES FOR MAKING A JAK INHIBITOR**

(56) References
Cited: WO-A1-2011/130146
WO-A1-2009/064835
WO-A1-2012/177606
WO-A1-2011/112662
WO-A1-2009/114512

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. Forbindelse med formel VII:

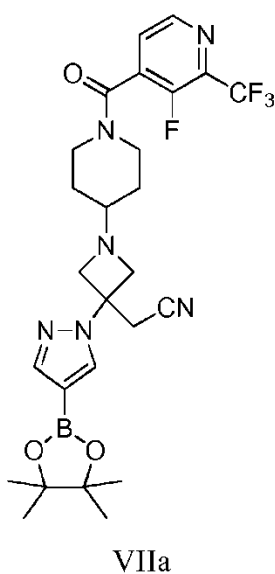


eller et salt derav; hvor:

- 5 R^1 og R^2 hver uafhængig er H eller C_{1-6} -alkyl; eller

R^1 og R^2 , sammen med de to oxygenatomene som de er bundet til, og boratomet som oxygenatomene er bundet til, danner en 5- til 6-leddet heterocykloalkylring, som valgfritt kan være substitueret med 1, 2, 3 eller 4 C_{1-4} -alkylgrupper.

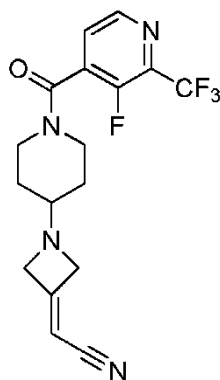
2. Forbindelse ifølge krav 1, som har formel VIIa:



eller et salt derav.

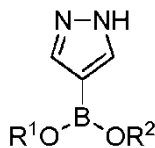
3. Fremgangsmåte, omfattende å:

omsette en forbindelse med formel VIII:



VIII

5 med en forbindelse med formel IX:



IX

i nærvær av et koblingsmiddel for å danne en forbindelse ifølge krav 1; hvor:

R¹ og R² hver uavhengig er H eller C₁₋₆-alkyl; eller

R¹ og R², sammen med de to oksygenatomene som de er bundet til, og boratomet som oksygenatomene er bundet til, danner en 5- til 6-leddet heterocykloalkylring, som valgfritt kan være substituert med 1, 2, 3 eller 4 C₁₋₄-alkylgrupper.

4. Fremgangsmåte ifølge krav 3, hvor koblingsmidlet er 1,8-diazabicyclo-[5,4,0]undecen.

15 5. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 3 til 4, hvor det brukes 1,05 til ca. 1,2 ekvivalenter koblingsmiddel beregnet på forbindelsen med formel VIII.

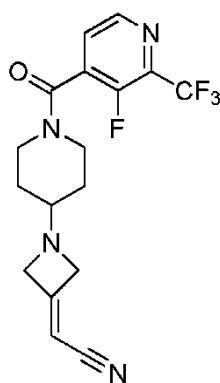
6. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 3 til 5, hvor omsetningen av forbindelsen med formel VIII med forbindelsen med formel IX:

(a) utføres i en løsemiddelkomponent omfattende acetonitril; eller

(b) utføres i en løsemiddelkomponent omfattende acetonitril ved en temperatur
5 fra ca. 40°C til ca. 60°C.

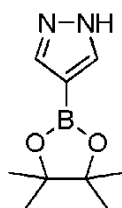
7. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 3 til 6, hvor det brukes 1 til 1,2 ekvivalenter av forbindelsen med formel IX beregnet på forbindelsen med formel VIII.

10 8. Fremgangsmåte ifølge krav 3, hvor fremgangsmåten omfatter å omsette en forbindelse med formel VIII:



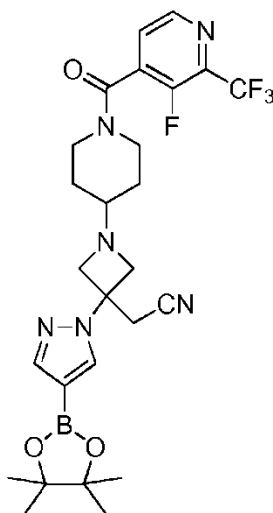
VIII

med en forbindelse med formel IXa:



IXa

15 i nærvær av et koblingsmiddel for å danne en forbindelse med formel VIIa:



VIIa.

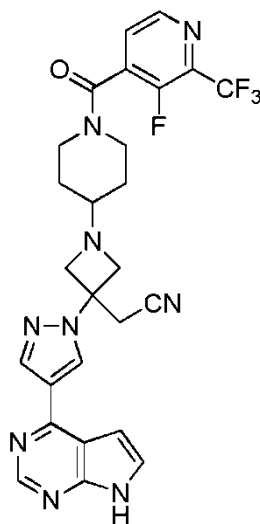
9. Fremgangsmåte ifølge krav 8, hvor koblingsmidlet er 1,8-diazabicyclo-[5,4,0]undecen.
- 5 10. Fremgangsmåte ifølge krav 8 eller 9, hvor det brukes 1,05 til ca. 1,2 ekvivalenter koblingsmiddel beregnet på forbindelsen med formel VIII.
11. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 8 til 10, hvor omsetningen av forbindelsen med formel VIII med forbindelsen med formel IXa:
- 10 (a) utføres i en løsemiddelkomponent omfattende acetonitril; eller
- (b) utføres i en løsemiddelkomponent omfattende acetonitril ved en temperatur fra ca. 40°C til ca. 60°C.
12. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 8 til 11, hvor det brukes 1 til 1,2 ekvivalenter av forbindelsen med formel IXa beregnet på
- 15 forbindelsen med formel VIII.
13. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 8 til 12, ytterligere omfattende å omsette forbindelsen med formel VIIa med en forbindelse med formel IVa:

5



IVa

under Suzuki-koblingsbetingelser for å danne en forbindelse med formel I:



I

5 hvor Suzuki-koblingsbetingelsene omfatter å varme opp en reaksjonsblanding omfattende forbindelsen med formel VIIa, forbindelsen med formel IVa, en Suzuki-koblingskatalysator, en base og en andre løsemiddelkomponent.

14. Fremgangsmåte ifølge krav 13, hvor katalysatoren er tetrakis(trifenylfosfin)-palladium(0).

10 15. Fremgangsmåte ifølge krav 13 eller krav 14, hvor basen er natriumbikarbonat.

16. Fremgangsmåte ifølge krav 15, hvor natriumbikarbonatet foreligger i 4 ekvivalenter eller mer beregnet på forbindelsen med formel VIIa.

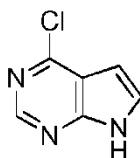
15

17. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 13 til 16, hvor den andre løsemiddelkomponent omfatter 1,4-dioksan og vann.

18. Fremgangsmåte ifølge krav 17, hvor 1,4-dioksanet og vannet foreligger i et 20 1:1 volumforhold.

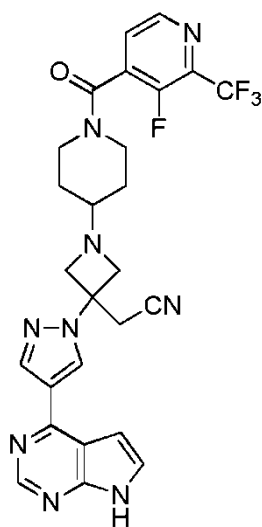
19. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 13 til 18, hvor forbindelsene med formel VIIa og IVa foreligger i omtrent et 1:1 molart forhold.

20. Fremgangsmåte ifølge krav 8, ytterligere omfattende å omsette forbindelsen med formel VIIa med en forbindelse med formel IVa:



IVa

under Suzuki-koblingsbetingelser for å danne en forbindelse med formel I:

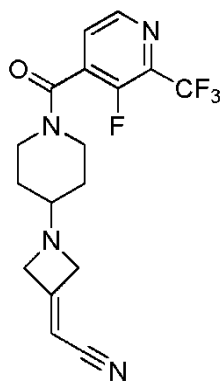


I

10 hvor Suzuki-koblingsbetingelsene omfatter å varme opp en reaksjonsblanding omfattende forbindelsen med formel VIIa, forbindelsen med formel IVa, tetrakis-(trifenylfosfin)palladium(0), natriumbikarbonat og en andre løsemiddelkomponent, hvor den andre løsemiddelkomponent omfatter vann og 1,4-dioksan.

21. Forbindelse med formel VIII:

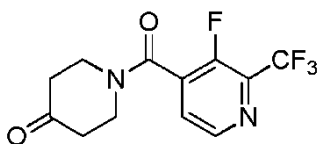
7



VIII

eller et salt derav.

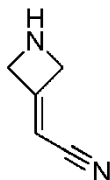
22. Fremgangsmåte ved fremstilling av en forbindelse ifølge krav 21, eller et salt derav, omfattende å omsette en forbindelse med formel VI:



VI

5

med en forbindelse med formel X:



X

eller et salt derav, i nærvær av et reduksjonsmiddel.

23. Fremgangsmåte ifølge krav 22, hvor forbindelsen med formel X, eller saltet derav, er 2-(azetidin-3-yliden)acetonitrilhydroklorid.

10

24. Fremgangsmåte ifølge krav 22 eller krav 23, hvor reduksjonsmidlet er:

- (a) natriumcyanoborhydrid eller natriumtriacetoksyborhydrid; eller
- (b) natriumtriacetoksyborhydrid.

25. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 22 til 24, hvor:
- (a) det brukes ca. 1,5 til ca. 2,5 ekvivalenter reduksjonsmiddel beregnet på forbindelsen med formel X, eller saltet derav; eller
 - (b) det brukes ca. 2 ekvivalenter reduksjonsmiddel beregnet på forbindelsen med formel X, eller saltet derav.
- 5
26. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 22 til 25, hvor omsetningen av forbindelsen med formel VI og forbindelsen med formel X, eller salt derav, utføres i en løsemiddelkomponent omfattende diklormetan.