



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3573948 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 519/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.02.13
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.10.05
(86)	European Application Nr.	18704352.6
(86)	European Filing Date	2018.01.24
(87)	The European Application's Publication Date	2019.12.04
(30)	Priority	2017.01.25, US, 201762450270 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, 27 Silk Street, Arlington MA, 02474, USA SILVA, Richard, A., 587 Greendale Avenue, Needham, MA 02492, USA MILLER, Michael, Louis, 4 Maymont Drive, Framingham, MA 01701, USA SHIZUKA, Manami, 253 Payson Road, Belmont, MA 02478, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

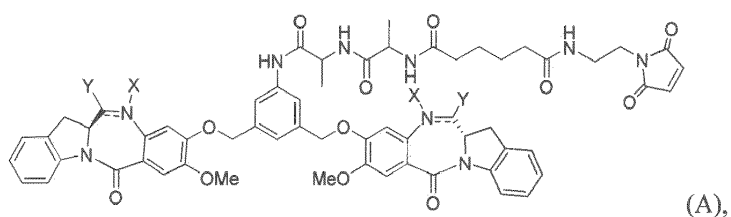
(54)	Title	METHODS OF PREPARING CYTOTOXIC BENZODIAZEPINE DERIVATIVES
(56)	References Cited:	WO-A1-2012/128868 WO-A1-2017/004026 WO-A1-2017/015496

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/>

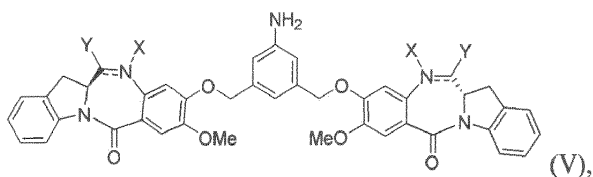
EP 3573948

Patentkrav

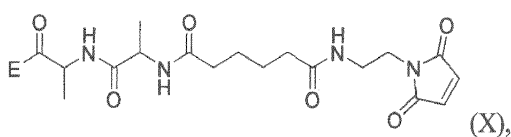
1. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (A):



eller et salt derav, omfattende reagering av en forbindelse med formel (V):



eller et salt derav, med en forbindelse med formel (X):



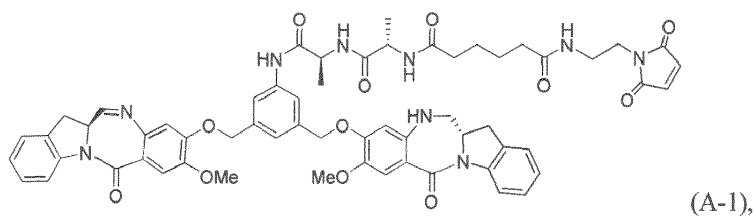
hvor:

hver dobbeltlinje == mellom N og C uavhengig representerer en enkeltbinding eller en dobbeltbinding, forutsatt at når den er en dobbeltbinding, er X fraværende og Y er -H, og når den er en enkeltbinding, er X og Y begge -H; og E er -OH, halogenid eller -C(=O)E er en aktivert ester.

2. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori forbindelsen med formel (A) eller et salt derav representeres ved formel (A-1):

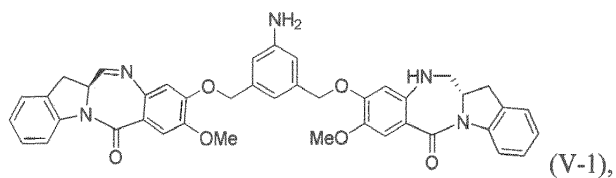
2

EP 3573948



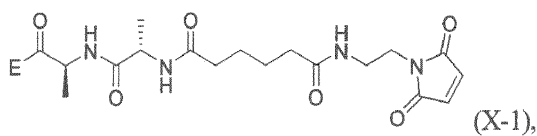
eller et salt derav, og fremgangsmåten omfatter reagering av en forbindelse med formel (V-1):

5



eller et salt derav, med en forbindelse med formel (X-1):

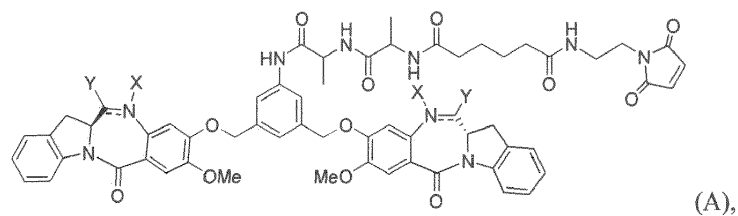
10



hvor E er -OH, halogenid eller -C(=O)E er en aktivert ester.

3. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (A):

15

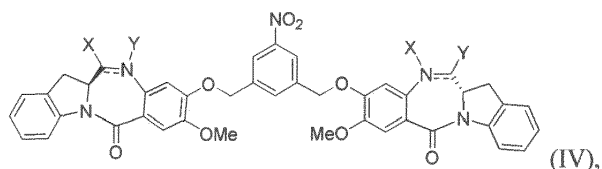


eller et salt derav, omfattende trinnene:

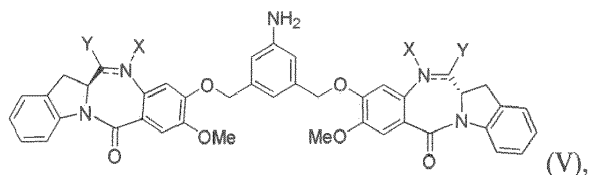
1) reagering av en forbindelse med formel (IV):

3

EP 3573948

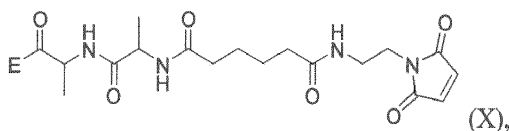


eller et salt derav, med et reduksjonsmiddel for å danne en forbindelse med formel (V):



eller et salt derav; og

2) reagering av forbindelsen med formel (V) eller et salt derav, med en forbindelse med formel (X):



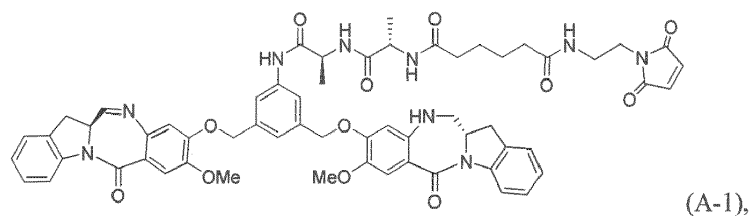
hvor:

hver dobbeltlinje == mellom N og C uavhengig representerer en enkeltbinding eller en dobbeltbinding, forutsatt at når den er en dobbeltbinding, er X fraværende og Y er -H, og når den er en enkeltbinding, er X og Y begge -H; og E er -OH, halogenid eller -C(=O)E er en aktivert ester.

4. Fremgangsmåten ifølge krav 3, hvori forbindelsen med formel (A) eller et salt derav representeres av formel (A-1):

4

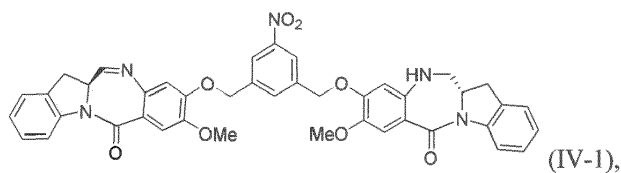
EP 3573948



eller et salt derav, og fremgangsmåten omfatter trinnene:

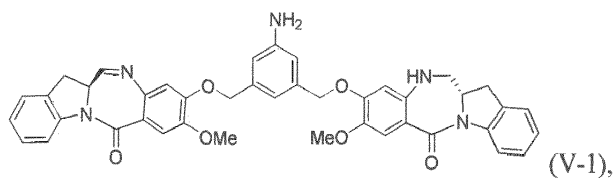
1) reagering av en forbindelse med formel (IV-1):

5



eller et salt derav, med et reduksjonsmiddel for å danne en forbindelse med formel (V-1):

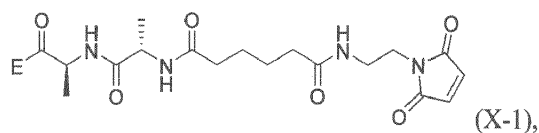
10



eller et salt derav; og

2) reagering av forbindelsen med formel (V-1) eller et salt derav, med en forbindelse med formel (X-1):

15



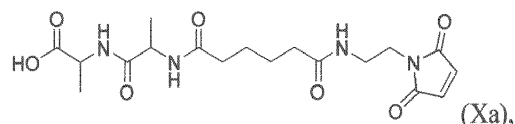
hvor E er -OH, halogenid eller -C(=O)E er en aktivert ester.

20

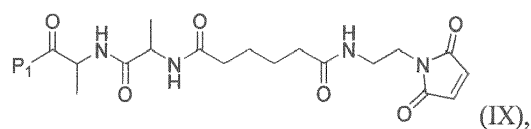
5

EP 3573948

5. Fremgangsmåde for fremstilling av en forbindelse med formel (Xa):

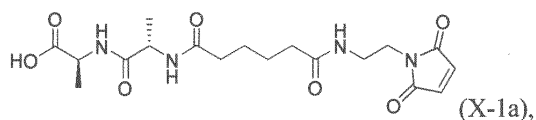


5 eller et salt derav, omfattende reagering av forbindelsen med formel (IX):

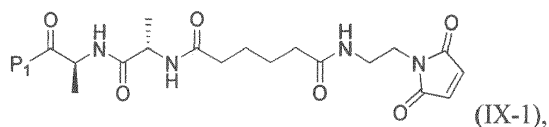


10 eller et salt derav, med et karboksylsyreavbeskyttende middel, hvori P₁ er en karboksylsyrebeskyttende gruppe.

6. Fremgangsmåten ifølge krav 5, hvori forbindelsen med formel (Xa) eller et salt derav representeres ved formel (X-1a):



15 eller et salt derav, og fremgangsmåten omfatter reagering av forbindelsen med formel (IX-1):

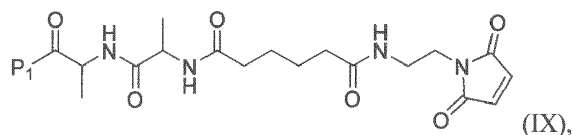


20 eller et salt derav, med et karboksylsyreavbeskyttende middel, hvori P₁ er en karboksylsyrebeskyttende gruppe.

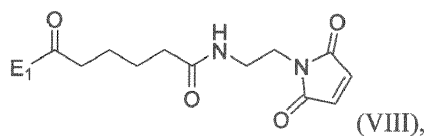
6

EP 3573948

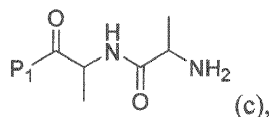
7. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (IX):



5 eller et salt derav, omfattende reagering av en forbindelse med formel (VIII):

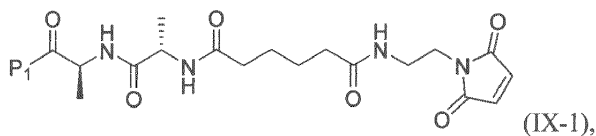


eller et salt derav, med en forbindelse med formel (c):



eller et salt derav, hvori E₁ er -OH, halogenid eller -C(=O)E₁ er en aktivert ester; og P₁ er en karboksylsyrebeskyttende gruppe.

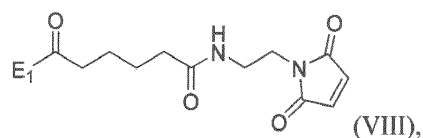
8. Fremgangsmåten ifølge krav 7, hvori forbindelsen med formel (IX) eller et salt derav representeres ved formel (IX-1):



eller et salt derav, og fremgangsmåten omfatter reagering av en forbindelse med formel (VIII):

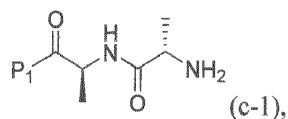
7

EP 3573948



eller et salt derav, med en forbindelse med formel (c-1):

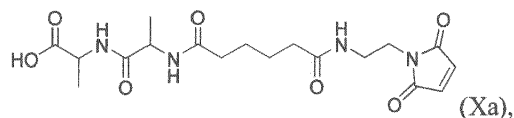
5



eller et salt derav, hvori E_1 er -OH, halogenid eller $-C(=O)E_1$ er en aktivert ester; og P_1 er en karboksylsyrebeskyttende gruppe.

10

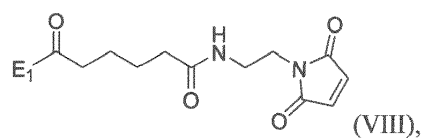
9. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (Xa):



15

eller et salt derav, omfattende trinnene:

1) reagering av en forbindelse med formel (VIII):

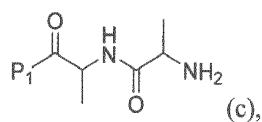


20

eller et salt derav, med en forbindelse med formel (c):

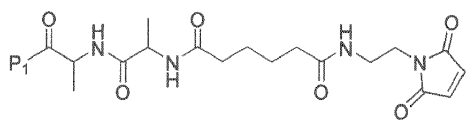
8

EP 3573948



eller et salt derav, for å danne en forbindelse med formel (IX):

5

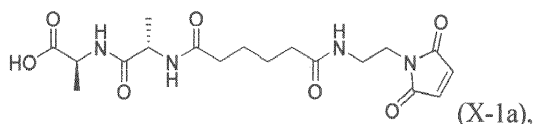


og

2) reagering av forbindelsen med formel (IX) med et karboksylsyreavbeskyttende middel, hvori E₁ er -OH, halogenid eller -C(=O)E₁ er en aktivert ester; og P₁ er en karboksylsyrebeskyttende gruppe.

10

- 10.** Fremgangsmåten ifølge krav 9, hvori forbindelsen med formel (Xa) eller et salt derav representeres ved formel (X-1a):

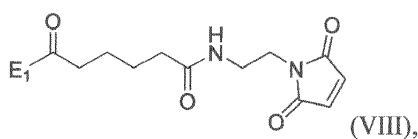


15

eller et salt derav, omfattende trinnene:

1) reagering av en forbindelse med formel (VIII):

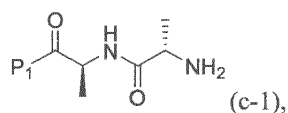
20



eller et salt derav, med en forbindelse med formel (c-1):

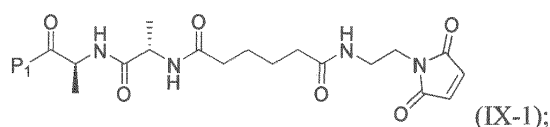
9

EP 3573948



eller et salt derav, for å danne en forbindelse med formel (IX-1):

5

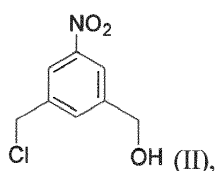


og

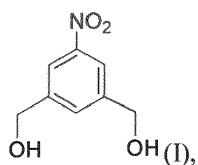
2) reagering av forbindelsen med formel (IX-1) med et
 10 karboksylsyreavbeskyttende middel, hvori E₁ er -OH, halogenid eller -C(=O)E₁ er
 en aktivert ester; og P₁ er en karboksylsyrebeskyttende gruppe.

11. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (II),

15



omfattende reagering av en forbindelse med formel (I):



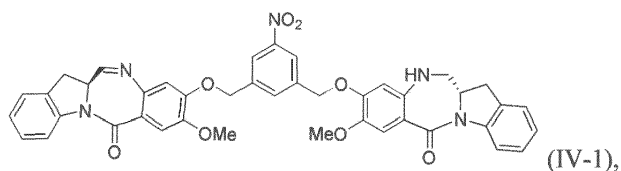
20

med saltsyre i toluen.

12. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (IV-1):

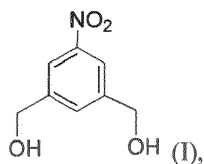
10

EP 3573948



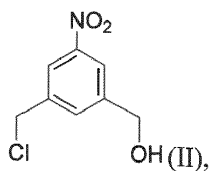
eller et salt derav, omfattende trinnene:

- 5 1) reagering av en forbindelse med formel (I):



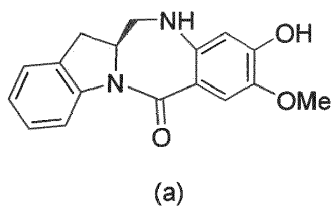
med saltsyre i toluen for å danne en forbindelse med formel (II):

10



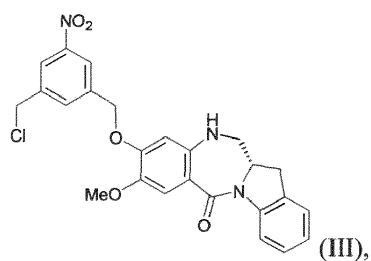
- 2) reagering av forbindelsen med formel (II) med en monomerforbindelse med formel (a),

15



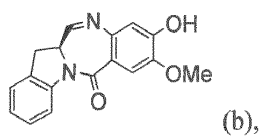
for å danne en forbindelse med formel (III):

EP 3573948



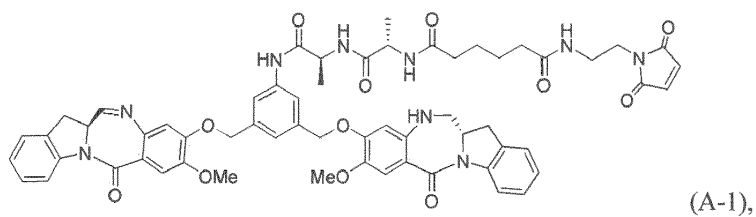
eller et salt derav;

- 5 3) reagering av forbindelsen med formel (III) eller et salt derav med en monomerforbindelse med formel (b):



- 10 for å danne forbindelsen med formel (IV-1) eller et salt derav.

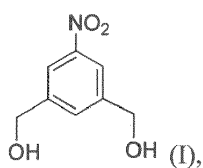
13. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (A-1):



15

eller et salt derav, omfattende trinnene:

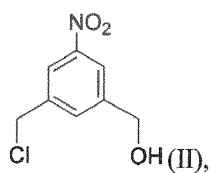
- 1) reagering av en forbindelse med formel (I):



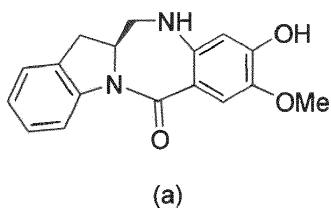
12

EP 3573948

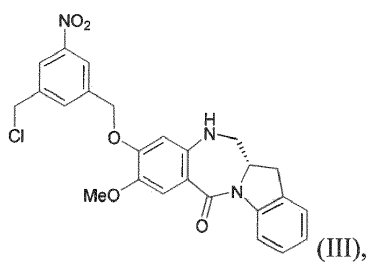
med saltsyre i toluen for å danne en forbindelse med formel (II):



- 5 2) reagering av forbindelsen med formel (II) med en monomerforbindelse med formel (a),

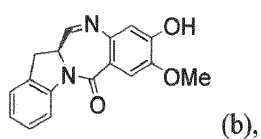


- 10 for å danne en forbindelse med formel (III):



eller et salt derav;

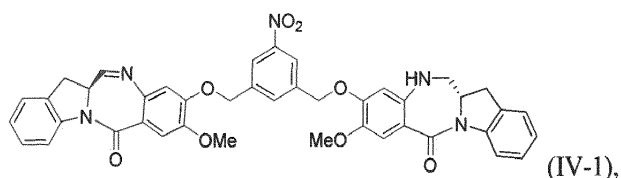
- 15 3) reagering av forbindelsen med formel (III) eller et salt derav med en monomerforbindelse med formel (b):



13

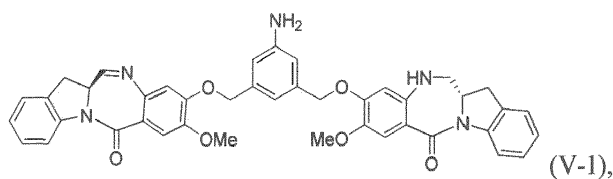
EP 3573948

for å danne en forbindelse med formel (IV-1):



5 eller et salt derav.

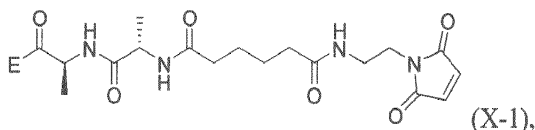
4) reagering av forbindelsen med formel (IV-1) eller et salt derav med et reduksjonsmiddel for å danne en forbindelse med formel (V-1):



10

eller et salt derav; og

5) reagering av forbindelsen med formel (V-1) eller et salt derav, med en forbindelse med formel (X-1):



15

for å danne forbindelsen med formel (A-1) eller et salt derav, hvori E er -OH, halogenid eller -C(=O)E er en aktivert ester.

20 **14.** Fremgangsmåten ifølge krav 11, 12 eller 13, hvori 30–38 vekt-% saltsyre i vann reageres med forbindelsen med formel (I).

15. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 12–14, hvori i trinn 2),

EP 3573948

forbindelsen med formel (II) reageres med monomerforbindelsen med formel (a) i nærvær av et alkoholaktiverende middel, eventuelt hvori det alkoholaktiverende midlet er trialkylfosfin, triarylfosfin eller triheteroarylfosfin, fortrinnsvis tributylfosfin; og

- 5 eventuelt hvori forbindelsen med formel (II) reageres med monomerforbindelsen med formel (a) i nærvær av et azodikarboksylat, eventuelt hvori azodikarboksylatet velges fra gruppen som består av: diethylazodikarboksylat (DEAD), diisopropylazodikarboksylat (DIAD) 1,1'-(azodikarbonyl)dipiperidin (ADDP) og ditertbutylazodikarboksylat (DTAD).