



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3601268 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 403/12 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.07.05
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.03.17
(86)	European Application Nr.	18718340.5
(86)	European Filing Date	2018.03.29
(87)	The European Application's Publication Date	2020.02.05
(30)	Priority	2017.03.30, US, 201762478789 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
(73)	Proprietor	Bristol-Myers Squibb Company, Route 206 and Province Line Road, Princeton, NJ 08543, USA
(72)	Inventor	CHEN, Ke, 42 South Drive, East BrunswickNew Jersey 08816, USA DEERBERG, Joerg, 11 Irongate Ct., ColumbusNew Jersey 08022, USA LIN, Dong, c/o Bristol-Myers Squibb CompanyRoute 206 and Province Line Road, PrincetonNew Jersey 08543, USA DUMMELDINGER, Michael, c/o Bristol-Myers Squibb CompanyRoute 206 and Province Line Road, PrincetonNew Jersey 08543, USA INANKUR, Bahar, c/o Bristol-Myers Squibb CompanyRoute 206 and Province Line Road, PrincetonNew Jersey 08543, USA KOLOTUCHIN, Sergei V., c/o Bristol-Myers Squibb CompanyRoute 206 and Province Line Road, PrincetonNew Jersey 08543, USA LI, Jun, c/o Bristol-Myers Squibb CompanyRoute 206 and Province Line Road, PrincetonNew Jersey 08543, USA ROGERS, Amanda J., c/o Bristol-Myers Squibb CompanyRoute 206 and Province Line Road, PrincetonNew Jersey 08543, USA ROSSO, Victor W., c/o Bristol-Myers Squibb CompanyRoute 206 and Province Line Road, PrincetonNew Jersey 08543, USA SIMMONS, Eric M., c/o Bristol-Myers Squibb CompanyRoute 206 and Province Line Road, PrincetonNew Jersey 08543, USA

SOUMEILLANT, Maxime C. D., c/o Bristol-Myers Squibb CompanyRoute 206 and
 Province Line Road, PrincetonNew Jersey 08543, USA
 TREITLER, Daniel S., c/o Bristol-Myers Squibb CompanyRoute 206 and Province
 Line Road, PrincetonNew Jersey 08543, USA
 WANG, Jianji, 9 Aster Way, DaytonNew Jersey 08810, USA
 ZHENG, Bin, c/o Bristol-Myers Squibb CompanyRoute206 and Province Line Road,
 PrincetonNew Jersey 08543, USA
 SMITH, Michael J., c/o Bristol-Myers Squibb CompanyRoute 206 and Province Line
 Road, PrincetonNew Jersey 08543, USA
 STROTMAN, Neil A., c/o Bristol-Myers Squibb CompanyRoute 206 and Province
 Line Road, PrincetonNew Jersey 08543, USA
 TYMONKO, Steven, 577 Oxford Ln, LindenhurstIllinois 60046, USA
 BENKOVICS, Tamas, 7 Vincent Court, East BrunswickNew Jersey 08816, USA

(74) Agent or Attorney TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

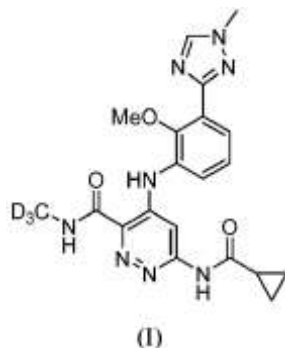
(54) Title **PROCESS FOR THE PREPARATION OF 6-(CYCLOPROPANEAMIDO)-4-((2-METHOXY-3-(1-METHYL-1H-1,2,4-TRIAZOL-3-YL)PHENYL)AMINO)-N-(METHYL-D3)PYRIDAZINE-3-CARBOXAMIDE**

(56) References
 Cited: US-B2- 9 505 748

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/>

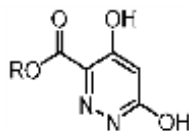
Patentkrav

1. Fremgangsmåte for fremstillingen av forbindelse I av formelen



omfattende trinnene

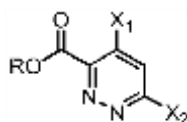
a) å reagere forbindelse 1a av formelen,



Forbindelse 1a

der R er C₁-C₆alkyl eller aryl;

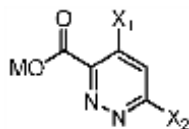
med aktiverende reagenser for å gi forbindelse 2a av formelen,



Forbindelse 2a

der X₁ og X₂ uavhengig er haloid eller sulfonat; og R er definert som ovenfor,

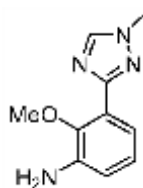
b) deretter reagere forbindelse 2a med en vandig base for å gi forbindelse 3a av formelen,



Forbindelse 3a

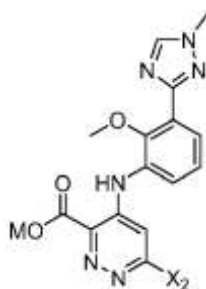
der M er H, Li, Na, K, Cs, Ca, Mg eller Zn, og X₁ og X₂ er som definert ovenfor,

c) å reagere forbindelse 3a, med forbindelse 7 av formelen



Forbindelse 7

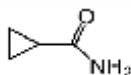
5 i et egnet løsningsmiddel, og eventuelt i nærværet av en syre, en base eller metallsalter for å gi forbindelse 8a av formelen,



Forbindelse 8a

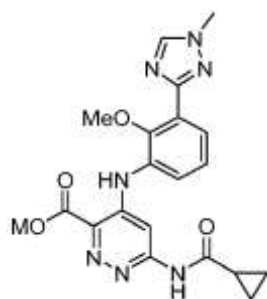
10 der M og X₂ er definert som ovenfor,

d) å reagere forbindelse 8a med forbindelse 10 av formelen



15 Forbindelse 10

i nærværet av en hensiktsmessig overgangsmetallkatalysator, en ligand, én eller flere baser og én eller flere egnede løsningsmidler for å gi forbindelse 9a av formelen,

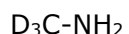


Forbindelse 9a

20

der M er definert som ovenfor,

e) å reagere forbindelse 9a med forbindelse 13, eller en fri base eller salt derav, av formelen

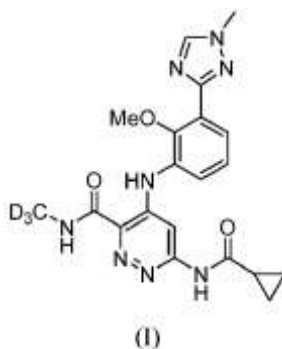


Forbindelse 13

5

i nærværet av én eller flere egnede aktivatorer, ett eller flere egnede løsningsmidler og eventuelt en base, for å gi forbindelse I.

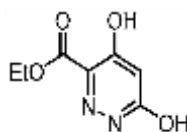
2. Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstillingen av forbindelse I av formelen



10

omfattende trinnene

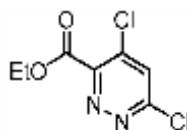
a) å reagere forbindelse 1 av formelen



Forbindelse 1

15

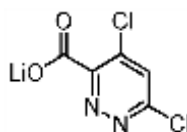
med POCl_3 og eventuelt en aminbase, etterfulgt eventuelt av en bufret vandig opparbeidelse for å gi forbindelse 2 av formelen



20

Forbindelse 2

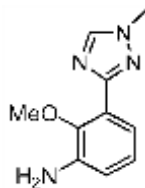
b) deretter reagere forbindelse 2 med LiBr og DiPEA i vann og acetonitril for å gi forbindelse 3 av formelen



25

Forbindelse 3

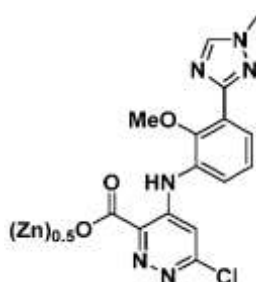
c) å reagere forbindelse 3, med forbindelse 7 av formelen



Forbindelse 7

5

i nærværet av sinkacetat i vann og 2-propanol, for å gi forbindelse 8 av formelen,

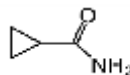


Forbindelse 8

eller et hydrat eller solvat derav;

10

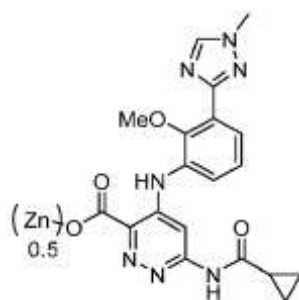
d) å reagere forbindelse 8a med forbindelse 10 av formelen



Forbindelse 10

i en palladiumkatalysert C-N-koblingsreaksjon i nærværet av en fosfinligand og base, ved
anvendelse av et dobbeltbasesystem omfattet av kaliumkarbonat og DBU, etterfulgt
eventuelt av isolasjon fra vandig eddiksyre, for å gi forbindelse 9 av formelen

15



Forbindelse 9

eller et hydrat eller solvat derav;

20

e) å reagere forbindelse 9 med EDC eller andre koblingsmidler og forbindelse 13 av formelen

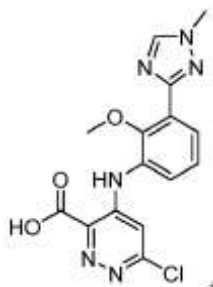
CD₃NH₂ HCl

Forbindelse 13

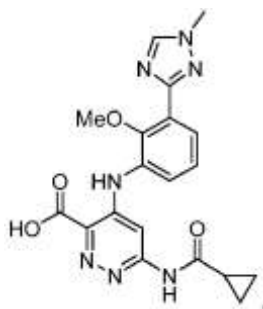
for å gi forbindelse I, som kan renses ytterligere ved krystallisering fra NMP/IPA.

5

3. Forbindelse valgt fra de følgende

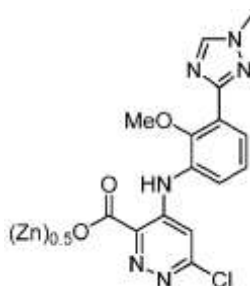


eller



10 eller et salt eller hydrat derav.

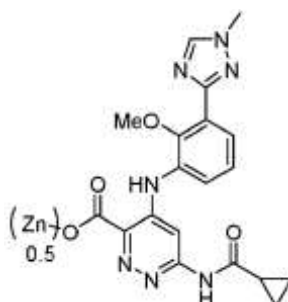
4. Forbindelse ifølge krav 3, som er



eller et hydrat derav.

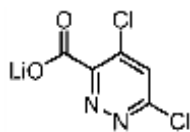
15

5. Forbindelse ifølge krav 3, som er



eller et hydrat derav.

6. Forbindelse av formelen



5

• x H₂O