



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3655395 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 235/06 (2006.01)
C07C 233/41 (2006.01)
C07D 207/273 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.04.04
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.12.01
(86)	European Application Nr.	18785785.9
(86)	European Filing Date	2018.07.19
(87)	The European Application's Publication Date	2020.05.27
(30)	Priority	2017.07.20, US, 201762534908 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	AYTAR, Burcu Selin, New Brunswick, New Jersey 08903, USA BOROVIKA, Alina, New Brunswick, New Jersey 08903, USA CHAN, Collin, New Brunswick, New Jersey 08903, USA DEERBERG, Joerg, Columbus, New Jersey 08022, USA DOMAGALSKI, Nathan R., Niantic, Connecticut 0637, USA EASTGATE, Martin D., New Brunswick, New Jersey 08903, USA FAN, Yu, Highland Park, NJ 08904, USA FENSTER, Michael David Bengt, New Brunswick, New Jersey 08903, USA FOREST, Robert V., New Brunswick, New Jersey 08903, USA GONZALEZ-BOBES, Francisco, New Brunswick, New Jersey 08903, USA GREEN, Rebecca A., New Brunswick, New Jersey 08903, USA HICKEY, Matthew R., New Brunswick, New Jersey 08903, USA KOPP, Nathaniel David, New Brunswick, New Jersey 08903, USA LA CRUZ, Thomas E., New Brunswick, New Jersey 08903, USA LAUSER, Kathleen, Minneapolis, MN 55414, USA LEE, Hong Geun, Seoul 08826, Sør-Korea

LEAHY, David K., Marblehead, MA 01945, USA
 LUO, Helen Y., San Francisco, CA 94117, USA
 RAZLER, Thomas M., New Brunswick, New Jersey 08903, USA
 SAVAGE, Scott A., New Brunswick, New Jersey 08903, USA
 SFOUGGATAKIS, Chris, New Brunswick, New Jersey 08903, USA
 SOUMEILLANT, Maxime C.D., New Brunswick, New Jersey 08903, USA
 ZARETSKY, Serge, New Brunswick, New Jersey 08903, USA
 ZHENG, Bin, New Brunswick, New Jersey 08903, USA
 ZHU, Ye, Singapore 129792, Singapore

(74) Agent or Attorney ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54) Title **PROCESS FOR THE PREPARATION OF N-((1R,2S,SR)-5-(TERT-BUTYLAMINO)-2-((S)-3-(7-TERT-BUTYLPYRAZOLO[1,5-A][1,3,5]TRIAZIN-4-YLAMINO)-2-OXOPYRROLIDIN-1-YL)CYCLOHEXYL)ACETAMIDE**

(56) References
 Cited: WO-A2-2008/014360
 US-B2- 8 383 812
 PETER NORMAN: "A dual CCR2/CCR5 chemokine antagonist, BMS-813160? : Evaluation of WO2011046916", EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, vol. 21, no. 12, 22 September 2011 (2011-09-22), pages 1919-1924, XP055446959, ISSN: 1354-3776, DOI: 10.1517/13543776.2011.622750
 TIMOTHY M. ALTAMORE ET AL: "Concise Synthesis of Enantiomerically Pure (1'S,2'R)- and (1'R,2'S)-2S-Amino-3-(2'-aminomethyl-cyclo propyl)propionic Acid: Two E-Diastereoisomers of 4,5-Methano-L-lysine", AUSTRALIAN JOURNAL OF CHEMISTRY: AN INTERNATIONAL JOURNAL FOR CHEMICAL SCIENCE, vol. 66, no. 9, 1 January 2013 (2013-01-01), page 1105, XP055262087, AU ISSN: 0004-9425, DOI: 10.1071/CH13309

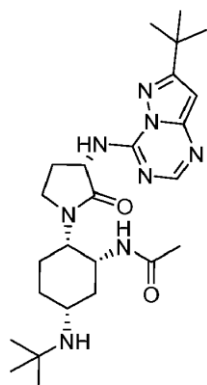
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters 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 3 655 395

1

Patentkrav

1. En fremgangsmåte for fremstillingen av Forbindelse I med formelen



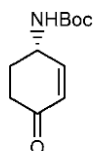
5

(I)

som omfatter trinnene med

a) å omsette Forbindelse 1 med formelen

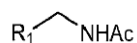
10



Forbindelse 1

med Forbindelse 2 med den generelle formelen

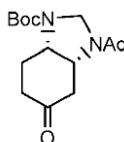
15



Forbindelse 2

hvor R₁ er en utgående gruppe og med en syre, i et egnet løsemiddel for å gi Forbindelse 3 med formelen

20



Forbindelse 3

25

b) å omsette Forbindelse 3 i en reduktiv aminosjonsreaksjon med et primært eller sekundært amin (HNR₂R₃) hvor

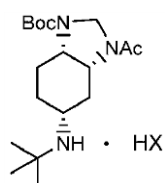
EP 3 655 395

2

R₂ og R₃ er hydrogen eller C₁-C₆ alkyl;

mediert av en Lewis-syre etterfulgt av reaksjon med en egnet hydriddonor eller en kombinasjon av en katalysator og hydrogengass, for å gi Forbindelse 4 med formelen

5



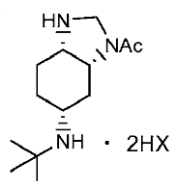
Forbindelse 4

hvor X er et uorganisk eller organisk mot-ion;

10

c) deretter å omsette saltet av Forbindelse 4 med *i*-PrOH /H₂SO₄ eller å fri-base først med NaOH og så med en passende syre/løsemiddelblanding, for å gi Forbindelse 5 med formelen

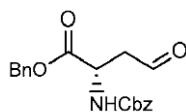
15



Forbindelse 5

d) å omsette Forbindelse 5, eller et salt derav, i en reduktiv aminasjon, i et passende løsemiddel og ved å anvende en hydridkilde, med Forbindelse 6 med formelen

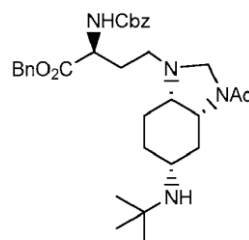
20



Forbindelse 6

25

for å gi Forbindelse 7 med formelen,



Forbindelse 7

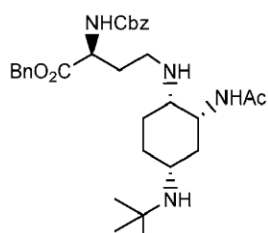
30

EP 3 655 395

3

e) som deretter blir omsatt med en syre, i nærvær av NH_2OH , eller dets salt, og et egnet løsemiddel for å gi Forbindelse 8 med formelen

5

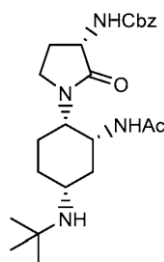


Forbindelse 8

10

f) som videre blir omsatt med en syre, en base, og oppvarmet til 45 - 70 °C i et passende løsemiddel eller løsemiddelblanding for å gi Forbindelse 9 med formelen

15

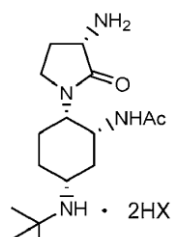


Forbindelse 9

20

g) deretter å fjerne den beskyttende gruppen for å gi Forbindelse 10 med formelen

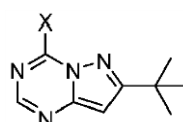
25



Forbindelse 10

h) som deretter blir omsatt med Forbindelse 11a med formelen

30



Forbindelse 11a

EP 3 655 395

4

hvor X er en utgående gruppe for å gi Forbindelse I, som deretter blir krystallisert fra en egnet løsemiddelblanding.

- 5
- 2.** Fremgangsmåten i henhold til krav 1 hvor den utgående gruppen i trinn a) er et halogen eller OAc-utgående gruppe.
- 3.** Fremgangsmåten i henhold til krav 1 hvor syren i trinn a) er en mineral- eller organisk syre.
- 10
- 4.** Fremgangsmåten i henhold til krav 3 hvor syren er metansulfonsyre (MSA) eller kamfersulfonsyre (CSA).
- 5.** Fremgangsmåten i henhold til krav 1 hvor syren i trinn a) er en Lewis-syre.
- 15
- 6.** Fremgangsmåten i henhold til krav 5 hvor Lewis-syren er LiX, hvor X er halogen, eller BF₃-eterat.
- 7.** Fremgangsmåten i henhold til krav 1 hvor løsemidlet i trinn a) er DCM, DCE, CHCl₃, CCl₄, dietyleter, THF, metyl-t-butyleter eller andre eteriske løsemidler eller en blanding derav.
- 20
- 8.** Fremgangsmåten i henhold til krav 1 hvor Forbindelse 4 er den frie basen.
- 9.** Fremgangsmåten i henhold til krav 1 hvor Forbindelse 4 er ammoniumsaltet.
- 25
- 10.** Fremgangsmåten i henhold til krav 1 hvor syre/løsemiddelblandingen i trinn c) er MSA/DCM i et forhold på 1:21.4, eller H₂SO₄/IPA i et forhold på 1:588.
- 11.** Fremgangsmåten i henhold til krav 1 hvor H₂SO₄ saltet blir dannet i trinn c).
- 30
- 12.** Fremgangsmåten i henhold til krav 1 hvor hydridkilden i trinn d) er tri-acetoksyborhydrid.

EP 3 655 395

5

13. Fremgangsmåten i henhold til krav 1 hvor syren i trinn e) er TFA og løsemidlet er toluen.

14. Fremgangsmåten i henhold til krav 1 hvor NH_2OH blir anvendt i trinn e).

5

15. Fremgangsmåten i henhold til krav 1 hvor Forbindelse 8 blir omsatt med en syre eller en base.

10

16. Fremgangsmåten i henhold til krav 1 hvor Forbindelse 8 blir varmet opp til 45 - 70 °C i et/en løsemiddel/løsemiddelblanding hvor løsemidlene er toluen, isopropylacetat, n-heptan, NMP, DMF, dietyleter, THF, metyl-t-butyleter eller andre eteriske løsemidler.

15

17. Fremgangsmåten i henhold til krav 1 hvor Forbindelse 9 blir krystallisert fra iso-propylacetat/n-heptan løsemiddelblanding.

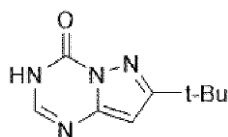
20

18. Fremgangsmåten i henhold til krav 1 hvor den reductive aminosjonen i trinn b) anvender Pd/C i MeOH eller Pt/Al i THF med hydrogengass og den reductive aminosjonen i trinn d) anvender natriumtriacetoksyborhydrid.

25

19. Fremgangsmåten i henhold til krav 1 hvor HBr-saltet av Forbindelse 10 blir dannet i trinn g).

20. Fremgangsmåten i henhold til krav 1 hvor Forbindelse 11 i trinn h) blir aktivert med 1-metylimidazol og difenylfosforylchlorid for å gi Forbindelse 11a



30

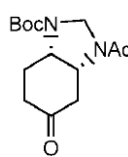
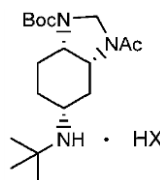
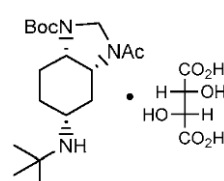
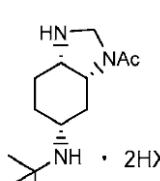
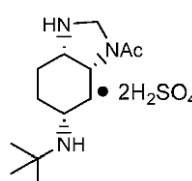
(Forbindelse 11)

21. Fremgangsmåten i henhold til krav 1 hvor Forbindelse I i trinn h) blir krystallisert fra 2-MeTHF og n-heptan løsemiddelblanding.

EP 3 655 395

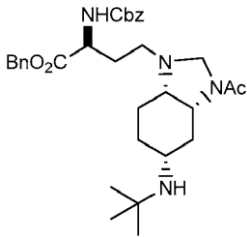
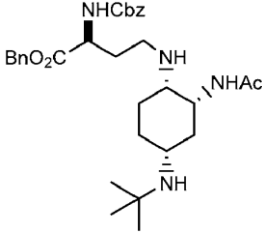
6

22. En forbindelse som vist i tabellen nedenfor;

Forbindelse nr.	Struktur
3	
4	
4a	
5	
5a	

EP 3 655 395

7

Forbindelse nr.	Struktur
7	 <chem>CC(C)(C)Nc1ccccc1N(CCCNC(=O)Cc2ccccc2)C(=O)N</chem>
8	 <chem>CC(C)(C)Nc1ccccc1N(CCCNC(=O)Cc2ccccc2)C(=O)N</chem>