



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3800189 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

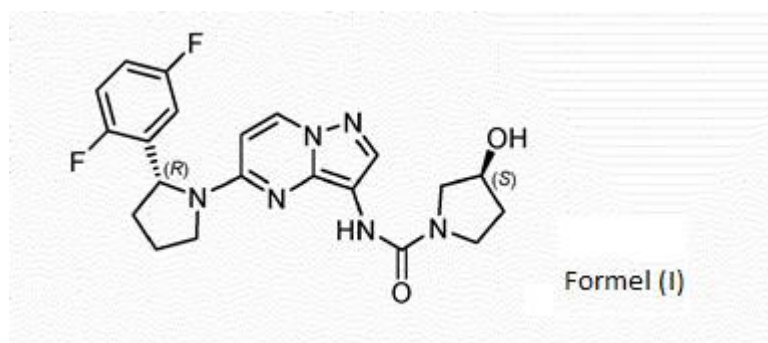
(45)	Translation Published	2023.09.04
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.06.28
(86)	European Application Nr.	20208218.6
(86)	European Filing Date	2017.05.18
(87)	The European Application's Publication Date	2021.04.07
(30)	Priority	2016.05.18, US, 201662338359 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
(62)	Divided application	EP3458456, 2017.05.18
(73)	Proprietor	Loxo Oncology, Inc., 281 Tresser Boulevard 9th Floor, Stamford, Connecticut 06901, USA Array Biopharma, Inc., 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, USA
(72)	Inventor	REYNOLDS, Mark, Loxo Oncology, Inc. 281 Tresser Blvd., Stamford, CT 06901, USA EARY, Charles Todd, Loxo Oncology, Inc. 281 Tresser Blvd., Stamford, CT 06901, USA SPENCER, Stacey, 873 Stagecoach Trail, Lyons, CO 80540, USA JUENGST, Derrick, 4529 Canterbury Drive, Boulder, CO 80301, USA HACHE, Bruno, Loxo Oncology, Inc. 281 Tresser Blvd., Stamford, CT 06901, USA JIANG, Yutong, Array Biopharma Inc. 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, USA HAAS, Julia, Array Biopharma Inc. 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, USA ANDREWS, Steven W., Array Biopharma Inc. 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, USA

(54)	Title	PREPARATION OF (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-DIFLUOROPHENYL)PYRROLIDIN-1- YL)PYRAZOLO[1,5-A]PYRIMIDIN-3-YL)-3-HYDROXYPYRROLIDINE-1-CARBOXAMIDE
(56)	References Cited:	WO-A1-2016/077841 WO-A1-2010/048314

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

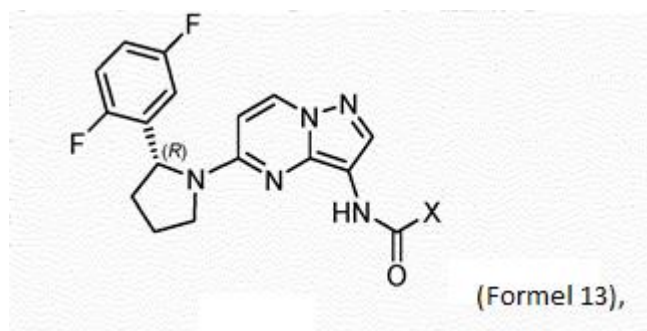
1. Framgangsmåte for framstilling av en forbindelse med Formel I:



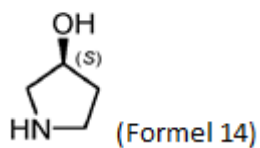
5 eller et salt av samme,

som omfatter:

(a) behandling av en forbindelse med formel 13:



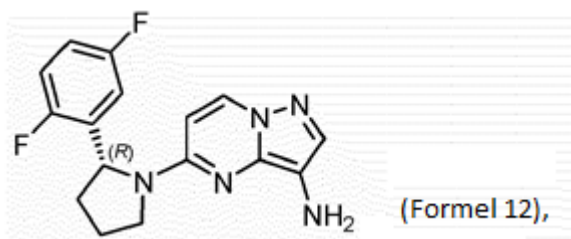
eller et salt av samme med en forbindelse med formel 14:



10

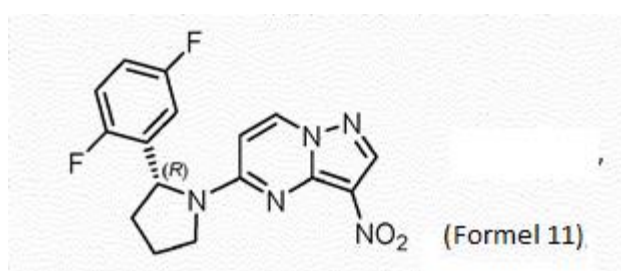
eller et salt av samme, for å danne en forbindelse med formel I; og valgfritt som danner et salt av forbindelsen med formel 1;

(b) framstilling av forbindelsen med formel 13 ved behandling en forbindelse med formel 12:



eller et salt av samme, med en forbindelse som oppviser formelen: XC(O)Z , for å danne en forbindelse med formel 13 eller et salt av samme, og

(c) framstilling av forbindelsen med formel 12 ved behandling av en forbindelse med formel 11:



eller et salt av samme, med et nitroreduksjonssystem for å danne en forbindelse med formel 12 eller salt av samme;

hvor nitroreduksjonssystemet omfatter:

- (i) palladium, platina, rhodium, ruthenium, nikkel, kobber, jern, eller tinn;
- (ii) LiAlH_4 , NaBH_4 , eller diisobutyl-aluminium-hydrid (DIBAL); eller
- (iii) en organisk forbindelse med evne til å framskaffe hydrogen;

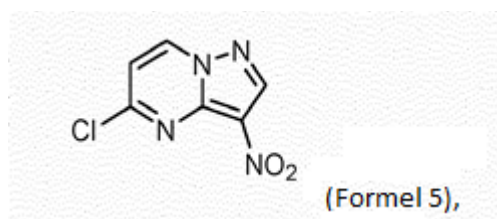
hvor X er halogen, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoksy, eller $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ aryloksy, hver valgfritt substituert med én eller flere substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalkyl, halogen, CN, OH, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoksy, og NR^1R^2 , hvor R^1 og R^2 er hver uavhengig valgt fra hydrogen og $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl; og

hvor Z er en fraspaltelig gruppe valgt fra halogen, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoksy, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ aryloksy og et 5-leddet heteroaryl som inneholder minst ett nitrogen direkte bundet til C=O av XC(O)Z , hver valgfritt substituert med én eller flere substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalkyl, halogen, CN, OH, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoksy, og NR^5R^6 hvor R^5 og R^6 er hver uavhengig valgt fra hydrogen og $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl; forutsatt at dersom Z er valgfritt substituert $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoksy, valgfritt substituert $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ aryloksy, er derved Z og X er de samme.

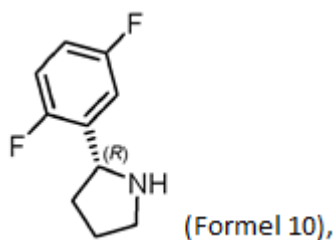
2. Framgangsmåte ifølge krav 1, hvor X er halogen.

3. Framgangsmåte ifølge krav 2, hvori X er Cl.
4. Framgangsmåte ifølge krav 2, hvori X er Br.
5. Framgangsmåte ifølge krav 1, hvori X er C₆-C₁₀ aryloksy.
6. Framgangsmåte ifølge krav 5, hvori X er fenoksy.
- 5 7. Framgangsmåte ifølge krav 1, hvori forbindelsen med formel 12 eller salt av samme isoleres før behandling med en forbindelse med formel XC(O)Z.
8. Framgangsmåte ifølge krav 1, hvori den organiske forbindelsen med evne til å framskaffe hydrogen er sykloheksen.
9. Framgangsmåte ifølge krav 1, hvori nitroreduksjonssystemet omfatter Pd, Pd/C, Raney-nikkel,
- 10 PtO₂ eller Fe/syre.
10. Framgangsmåte ifølge krav 9, hvori nitroreduksjonssystemet omfatter Pd.
11. Framgangsmåte ifølge krav 9, hvori nitroreduksjonssystemet omfatter Pd/C.
12. Framgangsmåte ifølge ett av kravene 1-11, som videre omfatter trinnet med framstilling av forbindelsen med formel 11 ved behandling av en forbindelse med formel 5,

15



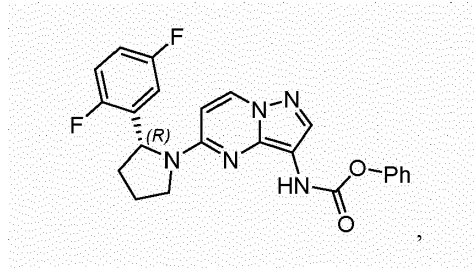
eller et salt av samme, med en forbindelse med formel 10:



eller et salt av samme, for å danne en forbindelse med formel 11, eller et salt av samme.

13. Et mellomprodukt som er nyttig i framstilling av en TRK-kinase-inhibitor, som er fenyl (5-((R)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)-3,3a-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)karbamat:

20



som et isolert faststoff.