



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 4010331 B1

NORWAY

(19) NO  
(51) Int Cl.  
**C07D 401/12 (2006.01)**  
**C07D 401/14 (2006.01)**

**Norwegian Industrial Property Office**

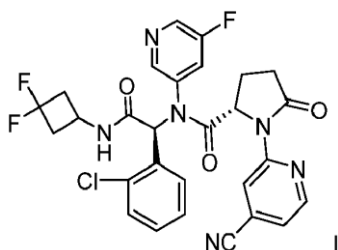
|      |                                                                            |                                                                                                                                                                                                   |
|------|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (45) | Translation Published                                                      | 2024.01.02                                                                                                                                                                                        |
| (80) | Date of The European<br>Patent Office Publication of<br>the Granted Patent | 2023.10.04                                                                                                                                                                                        |
| (86) | European Application Nr.                                                   | 20758409.5                                                                                                                                                                                        |
| (86) | European Filing Date                                                       | 2020.08.07                                                                                                                                                                                        |
| (87) | The European Application's<br>Publication Date                             | 2022.06.15                                                                                                                                                                                        |
| (30) | Priority                                                                   | 2019.08.08, US, 201962884480 P                                                                                                                                                                    |
| (84) | Designated Contracting<br>States:                                          | AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ;<br>IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ;<br>SK ; SM ; TR |
|      | Designated Extension<br>States:                                            | BA ; ME                                                                                                                                                                                           |
|      | Designated Validation<br>States:                                           | KH ; MA ; MD ; TN                                                                                                                                                                                 |
| (73) | Proprietor                                                                 | Les Laboratoires Servier, 50 Rue Carnot, 92284 Suresnes Cedex, Frankrike                                                                                                                          |
| (72) | Inventor                                                                   | SIZEMORE, Jacob, Paul, 88 Sidney Street, Cambridge, MA 02139, USA<br>ZHANG, Shijie, 88 Sidney Street, Cambridge, MA 02139, USA<br>VO, Nha, Huu, 88 Sidney Street, Cambridge, MA 02139, USA        |
| (74) | Agent or Attorney                                                          | PLOUGMANN VINGTOFT, C. J. Hambros plass 2, 0164 OSLO, Norge                                                                                                                                       |

|      |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (54) | Title                | <b>A METHOD FOR PREPARING IVOSIDENIB AND AN INTERMEDIATE THEREOF</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| (56) | References<br>Cited: | WO-A1-2019/104318<br>WO-A1-2020/010058<br>WO-A1-2020/127887<br>US-A1- 2013 190 249<br>JANETA POPOVICI-MULLER ET AL: "Discovery of AG-120 (Ivosidenib): A First-in-Class Mutant<br>IDH1 Inhibitor for the Treatment of IDH1 Mutant Cancers", ACS MEDICINAL CHEMISTRY<br>LETTERS, vol. 9, no. 4, 12 April 2018 (2018-04-12), pages 300-305, XP055630303, US ISSN:<br>1948-5875, DOI: 10.1021/acsmedchemlett.7b00421 |

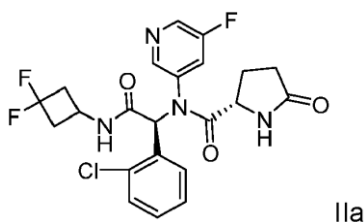
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters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

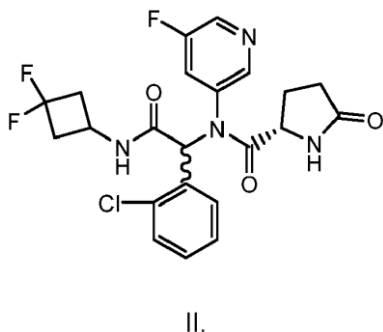


omfattende å isolere et krystallinsk etanolsolvat av forbindelse IIa



og å omdanne etanolsolvatet av forbindelse IIa til forbindelse I eller et solvat derav.

2. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori å isolere det krystallinske etanolsolvatet av forbindelse IIa omfatter å krystallisere forbindelse IIa fra en blanding av forbindelsene av formel II



3. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori å omdanne det krystallinske etanolsolvatet av forbindelse IIa omfatter å reagere forbindelse IIa med 2-halogen-4-cyanopyridin for å gi forbindelse I.

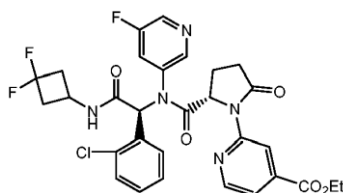
4. Fremgangsmåten ifølge krav 2, hvori å krystallisere det krystallinske etanolsolvatet av forbindelse IIa omfatter å suspendere eller oppløse en diastereomer blanding av forbindelsene med formel II i et etanolløsningsmiddelsystem, tilsette en base og omrøre blandingen ved mellom 0 og 25 °C, og å tilsette minst ett ikke-polart løsningsmiddel.

5. Fremgangsmåten ifølge krav 4, hvori basen velges fra gruppene som består av 1,5,7-triazabisyklo[4.4.0]dek-5-en («TBD»), 1,5-diazabisyklo[4.3.0]non-5-en («DBN»), trietylamin, diisopropylamin, N,N-diisopropyletylamin, N-metylmorfolin, morfolin, N-metyl-piperazin, pyridin, butylamin, dibutylamin og 1,5-diazabisyklo(4.3.0)non-5-en eller en blanding derav.

6. Fremgangsmåten ifølge krav 2, hvori blandingen av forbindelser med formel II fremstilles ved å reagere 2-klorbenzaldehyd med 5-fluorpyridin-3-amin i metanol, etterfulgt av å reagere det resulterende produktet med (S)-5-okso pyrrolidin-2-karboksytsyre og 1,1-difluor-3-isocyanatosyklobutan for å gi en blanding av forbindelser med formel II.

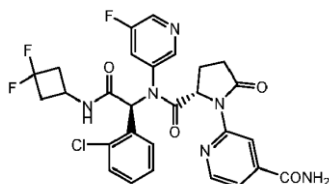
7. Fremgangsmåten ifølge krav 1, omfattende å reagere det krystallinske etanolsolvatet av forbindelse IIa med 2-bromisonikotinonitril for å gi forbindelse I.

8. Fremgangsmåten ifølge krav 1, omfattende å reagere det krystallinske etanolsolvatet av forbindelse IIa med etyl-2-bromisonikotinat for å gi mellomprodukt S9:



S9

9. Fremgangsmåten ifølge krav 8, omfattende å redusere mellomproduktet S9 i tilstedeværelsen av  $\text{NH}_3$  for å gi amid S10:



S10

10. Fremgangsmåten ifølge krav 9, omfattende å blande S10 med trifluoreddiksyreanhydrid (TFAA) i tilstedeværelsen av pyridin for å gi forbindelse I.

11. Fremgangsmåten ifølge ett av kravene 1 eller 2, hvori:

(a) det krystallinske etanolsolvatet av forbindelse IIa er karakterisert av et røntgenpulverdiffraksjonsmønster (XRPD-mønster) omfattende én eller flere av de følgende toppene ved  $2\theta$ :  $7,2^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $8,6^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $12,2^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $13,1^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $14,4^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $16,7^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $19,4^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $19,8^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $21,8^\circ \pm 0,2^\circ$  og  $25,2^\circ \pm 0,2^\circ$ ; eller

(b) det krystallinske etanolsolvatet av forbindelse IIa er karakterisert av et røntgenpulverdiffraksjonsmønster (XRPD-mønster) omfattende tre eller flere av de følgende toppene ved  $2\theta$ :  $7,2^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $8,6^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $12,2^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $13,1^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $14,4^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $16,7^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $19,4^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $19,8^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $21,8^\circ \pm 0,2^\circ$  og  $25,2^\circ \pm 0,2^\circ$ .

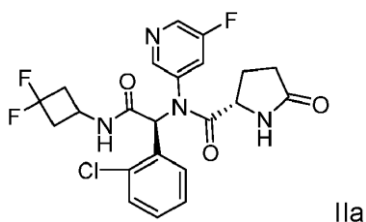
12. Fremgangsmåten ifølge ett av kravene 1 eller 2, hvori:

(a) det krystallinske etanolsolvatet av forbindelse IIa har en diastereomer renhet på minst 90 % og en kjemisk renhet på minst 80 %; eller

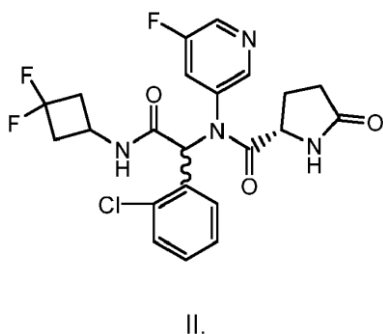
(b) det krystallinske etanolsolvatet av forbindelse IIa har en diastereomer renhet på mellom 90 % og 99 %; eller

(c) det krystallinske etanolsolvatet av forbindelse IIa har en kjemisk renhet på mellom 80 % og 99 %.

13. Fremgangsmåte for å fremstille et krystallinsk etanolsolvat av forbindelse IIa:



omfattende å suspendere eller oppløse en blanding av forbindelser med formel II



og en base i et etanolløsningsmiddelsystem, å tilsette minst ett ikke-polart løsningsmiddel og å isolere et krystallinsk etanolsolvat av forbindelse IIa; eventuelt

hvor basen velges fra gruppen som består av 1,5,7-triazabisyklo[4.4.0]dek-5-en («TBD»), 1,5-diazabisyklo[4.3.0]non-5-en («DBN»), trietylamin, diisopropylamin, N,N-diisopropyletylamin, N-metylmorfolin, morfolin, N-metylpipezazin, pyridin, butylamin, dibutylamin og 1,5-diazabisyklo(4.3.0)non-5-en eller en blanding derav.

14. Fremgangsmåten ifølge krav 13, hvori:

- (a) det krystallinske etanolsolvatet av forbindelse IIa har en diastereomer renhet på minst 90 % og en kjemisk renhet på minst 80 %; og/eller
- (b) det krystallinske etanolsolvatet av forbindelse IIa har en diastereomer renhet på mellom 90 % og 99 %.

15. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av krav 13–14, hvori

- (a) det krystallinske etanolsolvatet av forbindelse IIa er karakterisert av et røntgenpulverdiffraksjonsmønster (XRPD-mønster) hvori minst 50 % av de mest intense toppene vist i tabellen nedenfor er til stede:

| Vinkel [ $^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}$ ] | Rel. Int. [%] |
|----------------------------------------------|---------------|
| 7,2                                          | 6,81          |
| 8,6                                          | 7,29          |
| 12,2                                         | 6,28          |
| 13,1                                         | 10,58         |
| 13,4                                         | 1,27          |
| 14,4                                         | 9,30          |
| 15,3                                         | 0,75          |
| 16,4                                         | 3,01          |
| 16,7                                         | 7,13          |
| 17,2                                         | 1,22          |
| 17,5                                         | 1,51          |
| 19,4                                         | 23,66         |
| 19,8                                         | 9,22          |
| 21,5                                         | 5,00          |
| 21,8                                         | 18,57         |
| 22,2                                         | 1,39          |

| Vinkel [ $^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}$ ] | Rel. Int. [%] |
|----------------------------------------------|---------------|
| 23,3                                         | 4,15          |
| 23,8                                         | 2,22          |
| 24,5                                         | 2,93          |
| 25,2                                         | 100,00        |
| 26,3                                         | 5,32          |
| 27,0                                         | 2,04          |
| 27,8                                         | 2,13          |
| 28,1                                         | 2,19          |
| 28,5                                         | 1,41          |
| 29,0                                         | 5,85          |
| 29,8                                         | 0,93          |
| 30,7                                         | 1,97          |
| 31,6                                         | 0,64          |
| 32,3                                         | 1,21          |
| 32,6                                         | 1,30          |
| 33,2                                         | 1,96          |
| 34,7                                         | 0,62          |
| 35,3                                         | 1,44          |
| 36,5                                         | 0,55          |
| 37,0                                         | 0,61          |
| 37,5                                         | 0,51          |
| 39,1                                         | 0,48          |

og/eller

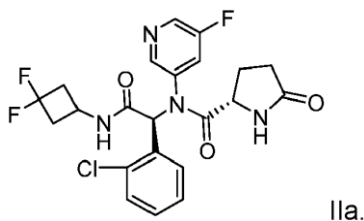
(b) det krystallinske etanolsolvatet av forbindelse IIa er karakterisert av et røntgenpulverdiffraksjonsmønster (XRPD-mønster) omfattende én eller flere av de følgende toppene ved  $2\theta$ :  $7,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ ,  $8,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ ,  $12,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ ,  $13,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ ,  $14,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ ,  $16,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ ,  $19,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ ,  $19,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ ,  $21,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$  og  $25,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ ; og/eller

(c) det krystallinske etanolsolvatet av forbindelse IIa er karakterisert av et røntgenpulverdiffraksjonsmønster (XRPD-mønster) omfattende tre eller flere

av de følgende toppene ved  $2\theta$ :  $7,2^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $8,6^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $12,2^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $13,1^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $14,4^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $16,7^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $19,4^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $19,8^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $21,8^\circ \pm 0,2^\circ$  og  $25,2^\circ \pm 0,2^\circ$ ; og/eller

(d) hvori det krystallinske etanolsolvatet av forbindelse IIa har en kjemisk renhet på mellom 80 % og 99 %.

16. Krystallinsk etanolsolvat av forbindelse IIa:



17. Det krystallinske etanolsolvatet ifølge krav 16, hvori:

(a) det krystallinske etanolsolvatet av forbindelse IIa er karakterisert av et røntgenpulverdiffraksjonsmønster (XRPD-mønster) hvori minst 50 % av de mest intense toppene vist i tabellen nedenfor er til stede:

| Vinkel [ $2\theta \pm 0,2^\circ$ ] | Rel. Int. [%] |
|------------------------------------|---------------|
| 7,2                                | 6,81          |
| 8,6                                | 7,29          |
| 12,2                               | 6,28          |
| 13,1                               | 10,58         |
| 13,4                               | 1,27          |
| 14,4                               | 9,30          |
| 15,3                               | 0,75          |
| 16,4                               | 3,01          |
| 16,7                               | 7,13          |
| 17,2                               | 1,22          |
| 17,5                               | 1,51          |
| 19,4                               | 23,66         |
| 19,8                               | 9,22          |
| 21,5                               | 5,00          |
| 21,8                               | 18,57         |

| Vinkel [ $^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}$ ] | Rel. Int. [%] |
|----------------------------------------------|---------------|
| 22,2                                         | 1,39          |
| 23,3                                         | 4,15          |
| 23,8                                         | 2,22          |
| 24,5                                         | 2,93          |
| 25,2                                         | 100,00        |
| 26,3                                         | 5,32          |
| 27,0                                         | 2,04          |
| 27,8                                         | 2,13          |
| 28,1                                         | 2,19          |
| 28,5                                         | 1,41          |
| 29,0                                         | 5,85          |
| 29,8                                         | 0,93          |
| 30,7                                         | 1,97          |
| 31,6                                         | 0,64          |
| 32,3                                         | 1,21          |
| 32,6                                         | 1,30          |
| 33,2                                         | 1,96          |
| 34,7                                         | 0,62          |
| 35,3                                         | 1,44          |
| 36,5                                         | 0,55          |
| 37,0                                         | 0,61          |
| 37,5                                         | 0,51          |
| 39,1                                         | 0,48          |

eller

(b) det krystallinske etanolsolvatet av forbindelse IIa er karakterisert av et røntgenpulverdiffraksjonsmønster (XRPD-mønster) omfattende én eller flere av de følgende toppene ved  $2\theta$ :  $7,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ ,  $8,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ ,  $12,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ ,  $13,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ ,  $14,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ ,  $16,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ ,  $19,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ ,  $19,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ ,  $21,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$  og  $25,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ ; eller

(c) det krystallinske etanolsolvatet av forbindelse IIa er karakterisert av et røntgenpulverdiffraksjonsmønster (XRPD-mønster) omfattende tre eller flere av de følgende toppene ved  $2\theta$ :  $7,2^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $8,6^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $12,2^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $13,1^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $14,4^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $16,7^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $19,4^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $19,8^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $21,8^\circ \pm 0,2^\circ$  og  $25,2^\circ \pm 0,2^\circ$ .

18. Det krystallinske etanolsolvatet ifølge krav 16, hvori:

- (a) det krystallinske etanolsolvatet har en diastereomer renhet på mellom 90 % og 99 %; eller
- (b) det krystallinske etanolsolvatet har en diastereomer renhet på minst 99 %; eller
- (c) det krystallinske etanolsolvatet har en diastereomer renhet på minst 90 % og en kjemisk renhet på minst 80 %; eller
- (d) det krystallinske etanolsolvatet har en kjemisk renhet på mellom 80 % og 99 %.