



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 4157831 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 403/14 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

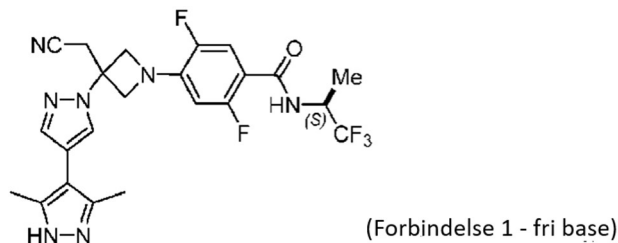
(45)	Translation Published	2025.01.13
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.10.30
(86)	European Application Nr.	21734728.5
(86)	European Filing Date	2021.06.02
(87)	The European Application's Publication Date	2023.04.05
(30)	Priority	2020.06.02, US, 202063033618 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
	Designated Validation States:	KH; MA; MD; TN
(73)	Proprietor	Incyte Corporation, 1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, DE 19803, USA
(72)	Inventor	ZHOU, Jiacheng, Newark, Delaware 19702, USA DAI, Yingrui, Wilmington, Delaware 19808, USA JIA, Zhongjiang, Wilmington, Delaware 19803, USA PAN, Yongchun, Wilmington, Delaware 19810, USA PARKS, James M., Wilmington, Delaware 19803, USA TOMAINÉ, Anthony J., Wilmington, Delaware 19803, USA WANG, Jianji, New Castle, Delaware 19720, USA ZHANG, Aibin, Chester Springs, Pennsylvania 19425, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54)	Title	PROCESSES OF PREPARING A JAK1 INHIBITOR
(56)	References Cited:	US-A1- 2014 343 030

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/>

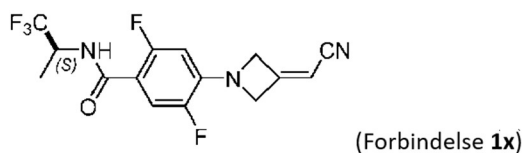
4157831

1

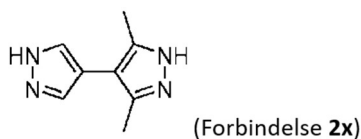
Patentkrav**1. Fremgangsmåte ved fremstilling av**

5

eller et salt derav, omfattende å reagere



med



10

for å danne forbindelse 1 - fri base, eller et salt derav.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor reaksjonen av forbindelse 1x med

15 forbindelse 2x utføres i nærvær av 1,8-diazabisyklo[5.4.0]undec-7-en (DBU) og en organisk løsemiddelkomponent;

eventuelt hvor den organiske løsemiddelkomponenten omfatter dimetylformamid (DMF).

3. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2, hvor:

(a) reaksjonen av forbindelse 1x med forbindelse 2x utføres ved en temperatur fra omtrent 50 °C til omtrent 60 °C; eller

(b) reaksjonen av forbindelse 1x med forbindelse 2x utføres ved en temperatur på omtrent 60 °C;

20

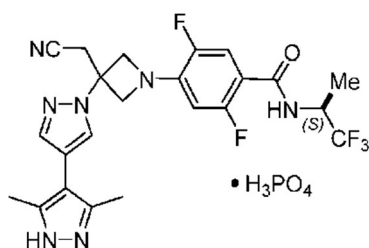
4157831

2

hvor betegnelsen «omtrent» betyr pluss eller minus 10% av verdien.

4. Fremgangsmåte ifølge ethvert av kravene 1 til 3, hvor saltet av forbindelse 1 er et fosforsyresalt av forbindelse 1 som fremstilles gjennom en fremgangsmåte

5 omfattende å reagere forbindelse 1 - fri base med fosforsyre for å danne



(Forbindelse 1 - fosforsyresalt)

eventuelt hvor reaksjonen av forbindelse 1 - fri base med fosforsyre utføres i nærvær av en løsemiddelkomponent;

ytterligere eventuelt hvor løsemiddelkomponenten omfatter metanol, isopropanol eller en blanding derav.

5. Fremgangsmåte ifølge krav 4, hvor:

(a) reaksjonen av forbindelse 1 - fri base med fosforsyre utføres ved en temperatur fra omtrent 40 °C til omtrent 70 °C;

(b) reaksjonen av forbindelse 1 - fri base med fosforsyre utføres ved en temperatur fra omtrent 45 °C til omtrent 55 °C; eller

(c) reaksjonen av forbindelse 1 - fri base med fosforsyre utføres ved en temperatur på omtrent 50 °C;

hvor betegnelsen «omtrent» betyr pluss eller minus 10% av verdien.

6. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 4 eller 5, hvor fosforsyren er en vandig løsning av omtrent 85 vekt% fosforsyre;

hvor betegnelsen «omtrent» betyr pluss eller minus 10% av verdien.

7. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 4 til 6, hvor reaksjonen av forbindelse 1 - fri base med fosforsyre videre omfatter tilsetning av en andre løsemiddelkomponent til reaksjonsblandingen;

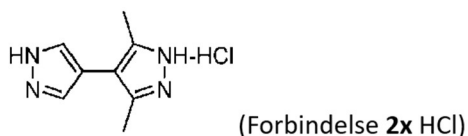
4157831

3

eventuelt hvor den andre løsemiddelkomponenten omfatter n-heptan.

8. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, videre omfattende å fremstille forbindelse **2x** gjennom en fremgangsmåte omfattende å reagere

5



med en base;

eventuelt hvor

(a) basen er NaOH; og/eller

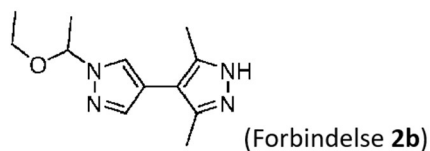
10

(b) reaksjonen av forbindelse **2x** HCl med en base utføres ved en temperatur fra omtrent 15 °C til omtrent 18 °C;

hvor betegnelsen «omtrent» betyr pluss eller minus 10% av verdien.

9. Fremgangsmåte ifølge krav 8, videre omfattende å fremstille forbindelse **2x** HCl gjennom en fremgangsmåte omfattende å reagere

15



med saltsyre;

20

eventuelt hvor:

(a) reaksjonen av forbindelse 2b med saltsyre utføres i nærvær av en organisk løsemiddelkomponent; ytterligere eventuelt hvor den organiske løsemiddelkomponenten omfatter 2-propanol; og/eller

25

(b) reaksjonen av forbindelse 2b med saltsyre utføres ved en temperatur fra omtrent 60 °C til omtrent 65 °C;

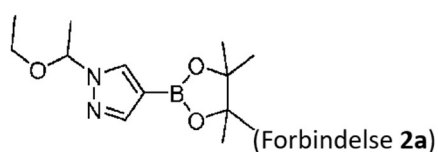
hvor betegnelsen «omtrent» betyr pluss eller minus 10% av verdien.

10. Fremgangsmåte ifølge krav 9, videre omfattende å fremstille forbindelse 2b gjennom en fremgangsmåte omfattende å reagere

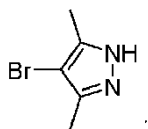
30

4157831

4



med



- 5 eventuelt hvor reaksjonen av forbindelse 2a med 4-brom-3,5-dimetylpyrazol utføres i nærvær av K_2HPO_4 , en løsemiddelkomponent og et palladiumkompleks;

ytterligere eventuelt hvor:

- 10 (a) løsemiddelkomponenten omfatter 1-propanol, vann eller en blanding derav; eller
(b) palladiumkomplekset er [1,1'-bis(di-tert-butylfosfino)ferrocen]diklorpalladium(II) (Pd-118).

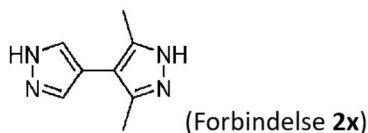
11. Fremgangsmåte ifølge krav 10, hvor:

- 15 (a) reaksjonen av forbindelse 2a med 4-brom-3,5-dimetylpyrazol utføres ved en temperatur fra omtrent 80°C til omtrent 100°C ; eller
(b) reaksjonen av forbindelse 2a med 4-brom-3,5-dimetylpyrazol utføres ved en temperatur på omtrent 90°C ;

hvor betegnelsen «omtrent» betyr pluss eller minus 10% av verdien.

20

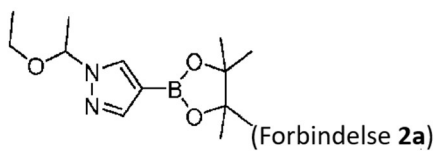
12. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, videre omfattende å fremstille



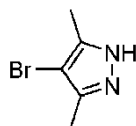
- 25 gjennom en fremgangsmåte omfattende å:
reagere

4157831

5

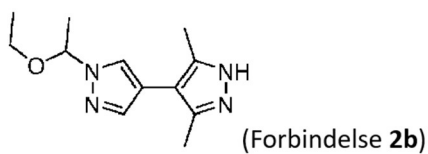


med

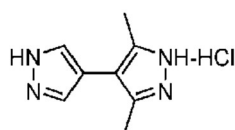


5

for å danne



reagere forbindelse 2b med saltsyre for å danne

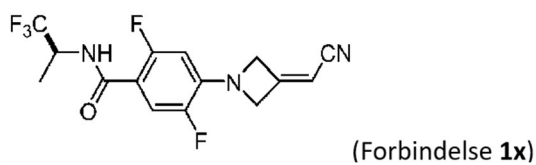


10

reagere forbindelse 2x HCl med en base for å danne forbindelse **2x**.

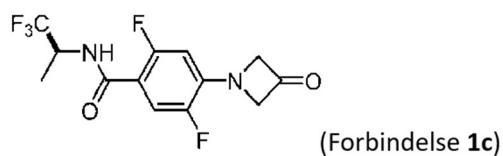
13. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12, videre omfattende
å fremstille

15



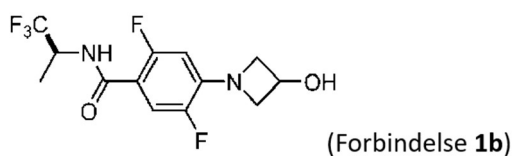
hvor forbindelse **1x** fremstilles gjennom en fremgangsmåte omfattende å
reagere

20

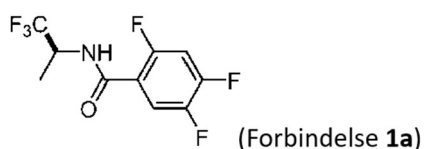


med diethyl-cyanometylfosfonat i nærvær av en base;
 eventuelt hvor reaksjonen av forbindelse **1c** med diethyl-
 cyanometylfosfonat i nærvær av en base utføres i en organisk
 løsemiddelkomponent;
 ytterligere eventuelt hvor den organiske løsemiddelkomponenten
 omfatter tetrahydrofuran, etanol eller en blanding derav.

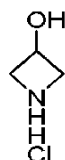
14. Fremgangsmåte ifølge krav 13, videre omfattende å fremstille forbindelse **1c**,
 hvor forbindelse **1c** fremstilles gjennom en fremgangsmåte omfattende å reagere



med jodbenzen-diacetat og 2,2,6,6-tetrametyl-1-piperidinyloksy-friradikal
 (TEMPO);
 eventuelt hvor fremgangsmåten videre omfatter å fremstille
 forbindelse **1b**, hvor forbindelse **1b** fremstilles gjennom en fremgangsmåte
 omfattende å reagere



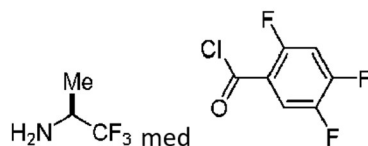
med



i nærvær av DBU;
 ytterligere eventuelt hvor fremgangsmåten omfatter å fremstille
 forbindelse **1a**, hvor forbindelse **1a** fremstilles gjennom en fremgangsmåte
 omfattende å reagere

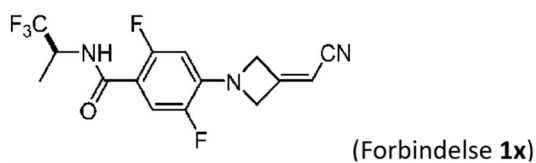
4157831

7

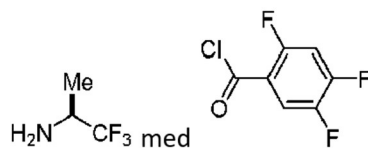


i nærvær av en base.

- 5 **15.** Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12, videre omfattende å fremstille

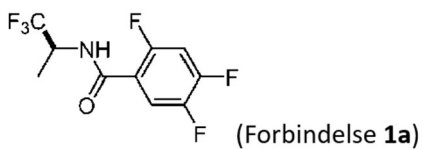


- 10 gjennom en fremgangsmåte omfattende å:
reagere

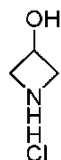


i nærvær av en base for å danne

15



reagere forbindelse **1a** med

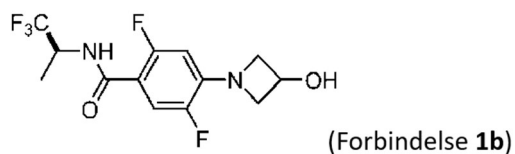


20

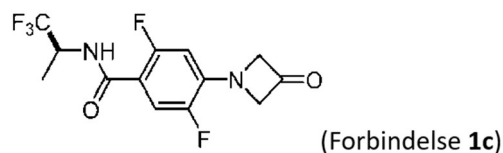
i nærvær av DBU for å danne

4157831

8



reagere forbindelse **1b** med jodbenzen-diacetat og TEMPO for å danne

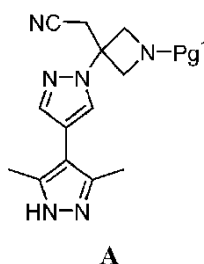


5

og

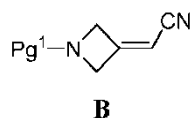
reagere forbindelse **1c** med dietyl-cyanometylfosfonat i nærvær av en base for å danne forbindelse **1x**.

10 **16.** Fremgangsmåte ved fremstilling av en forbindelse med formel **A**:



omfattende å reagere 3,5-dimetyl-1H,1'H-4,4'-bipyrazol med en forbindelse med formel **B**:

15



hvor Pg¹ er en aminbeskyttelsesgruppe.

20

17. Fremgangsmåte ifølge krav 16, hvor Pg¹ er *tert*-butoksykarbonyl.

18. Fremgangsmåte ifølge krav 16 eller 17, hvor reaksjonen utføres i nærvær av 1,8-diazabisyklo[5,4.0]undec-7-en;

eventuelt hvor:

(a) mindre enn 1 ekvivalent av 1,8-diazabisyklo[5.4.0]undec-7-enet anvendes basert på 1 ekvivalent av forbindelsen med formel **B**; eller

(b) omtrent 0,2 til omtrent 0,3 ekvivalenter av 1,8-

5 diazabisyklo[5.4.0]undec-7-enet anvendes basert på 1 ekvivalent av forbindelsen med formel **B**;

hvor betegnelsen «omtrent» betyr pluss eller minus 10% av verdien.

19. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 16 til 18, hvor:

10 (a) omtrent 1,0 til omtrent 1,1 ekvivalenter av 3,5-dimetyl-1H,1'H-4,4'-bipyrazolet anvendes basert på 1 ekvivalent av forbindelsen med formel **B**;

(b) reaksjonen utføres ved omtrent romtemperatur; og/eller

(c) reaksjonen av 3,5-dimetyl-1H,1'H-4,4'-bipyrazol med forbindelsen med formel **B** utføres i nærvær av en løsemiddelkomponent; eventuelt hvor

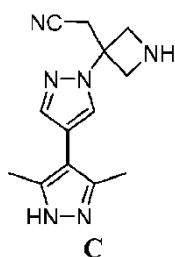
15 løsemiddelkomponenten omfatter dimetylsulfoksid eller

løsemiddelkomponenten omfatter dimetylsulfoksid og metylenklorid;

hvor betegnelsen «omtrent» betyr pluss eller minus 10% av verdien.

20. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 16 til 19, videre

20 omfattende å avbeskytte forbindelsen med formel **A** for å danne en forbindelse med formel **C**:



25 eller et salt derav.

21. Fremgangsmåte ifølge krav 19, hvor avbeskyttelsen omfatter å reagere forbindelsen med formel **A** i nærvær av et trialkylsilylhalid; eventuelt hvor trialkylsilylhalidet er trimetylsilyl-jodid.

22. Fremgangsmåte ifølge krav 21, hvor avbeskyttelsen utføres i nærvær av en løsemiddelkomponent; eventuelt hvor:

(a) løsemiddelkomponenten omfatter metylenklorid; eller

(b) løsemiddelkomponenten omfatter metylenklorid og metanol;

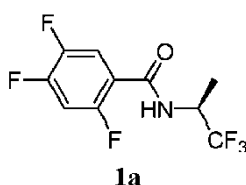
5 ytterligere eventuelt hvor avbeskyttelsen utføres ved omtrent romtemperatur; hvor betegnelsen «omtrent» betyr pluss eller minus 10% av verdien.

23. Fremgangsmåte ifølge krav 21 eller 22, hvor fremgangsmåten videre omfatter å reagere forbindelsen med formel **C**, eller et salt derav, med en aminbase, for å danne den frie baseformen av forbindelsen med formel **C**; eventuelt hvor:

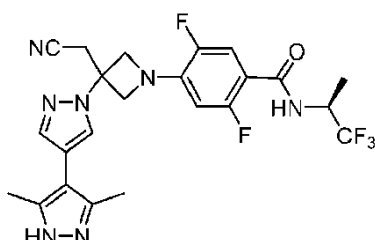
(a) aminbasen er trietylamin; og/eller

(b) reaksjonen av forbindelsen med formel **C**, eller et salt derav, med en aminbase utføres i nærvær av en løsemiddelkomponent; eventuelt hvor løsemiddelkomponenten omfatter metylenklorid.

24. Fremgangsmåte ifølge krav 23, videre omfattende å reagere fri baseform av forbindelsen med formel **C** med forbindelse **1a**:



i nærvær av en base og et alkalimetall-halid for å danne forbindelse 1:



eller et salt derav;

eventuelt hvor basen er:

(a) en hydrogenkarbonat-base; eller

(b) natriumhydrogenkarbonat;

ytterligere eventuelt hvor alkalimetall-halidet er litiumklorid.

25. Fremgangsmåte ifølge krav 24, hvor reaksjonen utføres ved en temperatur på fra omtrent 80°C til omtrent 90°C;

5 hvor betegnelsen «omtrent» betyr pluss eller minus 10% av verdien.

26. Fremgangsmåte ifølge krav 24 eller 25, hvor reaksjonen av den frie baseformen av forbindelsen med formel C med forbindelse **1a** utføres i nærvær av en løsemiddelkomponent;

10 eventuelt hvor:

(a) løsemiddelkomponenten omfatter dimetylsulfoksid; eller

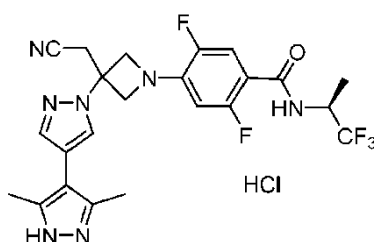
(b) løsemiddelkomponenten omfatter dimetylsulfoksid og isopropylacetat.

27. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 24 til 26, hvor

15 fremgangsmåten videre omfatter å reagere forbindelse 1 med en sterk syre for å danne en saltform av forbindelse 1.

28. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 24 til 26, videre omfattende å reagere forbindelse 1 med saltsyre for å danne forbindelse 1 -

20 saltsyresalt:

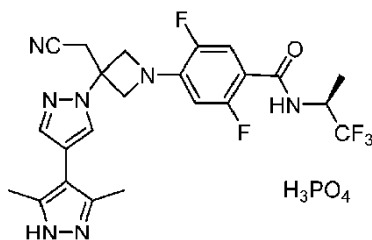


29. Fremgangsmåte ifølge krav 28, videre omfattende å reagere forbindelse 1 -
25 saltsyresalt med en hydrogenkarbonatbase for å danne den frie baseformen av forbindelse 1;
eventuelt hvor hydrogenkarbonatbasen er kaliumhydrogenkarbonat.

4157831

12

30. Fremgangsmåte ifølge krav 29, videre omfattende å reagere den frie baseformen av forbindelse 1 med fosforsyre for å danne forbindelse 1 fosforsyresalt:



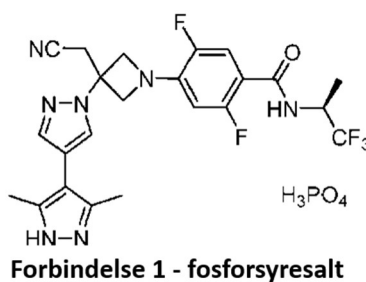
5

eventuelt hvor reaksjonen utføres ved omtrent romtemperatur;
hvor betegnelsen «omtrent» betyr pluss eller minus 10% av verdien.

31. Fremgangsmåte ifølge krav 30, hvor reaksjonen av den frie baseformen av forbindelse 1 med fosforsyre utføres i nærvær av en løsemiddelkomponent; eventuelt hvor:

- (a) løsemiddelkomponenten omfatter vann; eller
- (b) løsemiddelkomponenten omfatter vann og isopropylalkohol.

32. Fremgangsmåte ved fremstilling av forbindelse 1 - fosforsyresalt:

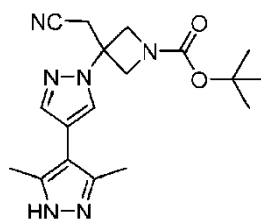


omfattende å:

reagere 3,5-dimetyl-1H,1'H-4,4'-bipyrazol med *tert*-butyl 3-(cyanometylen)azetidin-1-karboksylat i nærvær av 1,8-diazabisyklo[5.4.0]undec-7-en for å danne forbindelsen med formel A-1:

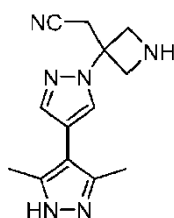
4157831

13

**A-1;**

avbeskytte forbindelsen med formel **A-1** for å danne forbindelsen med formel **C-1**:

5

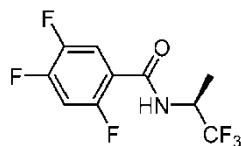
**C-1**

eller et salt derav;

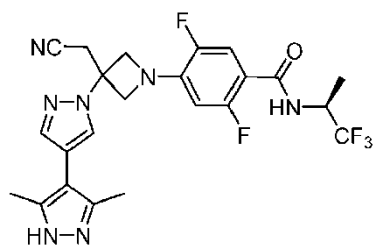
reagere forbindelsen med formel **C-1** med trietylamin for å danne den frie baseformen av forbindelsen med formel **C-1**;

10

reagere den frie baseformen av forbindelsen med formel **C-1** med forbindelse **1a**:

**1a**

i nærvær av natriumhydrogenkarbonat og litiumklorid for å danne forbindelse 1:

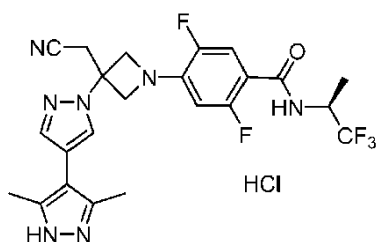


15

reagere forbindelse 1 med saltsyre for å danne forbindelse 1 - saltsyresalt:

4157831

14



reagere forbindelse 1 - saltsyresalt med kaliumhydrogenkarbonat for å danne
den frie baseformen av forbindelse 1; og

5 reagere den frie baseformen av forbindelse 1 med fosforsyre for å danne
forbindelse 1 - fosforsyresalt.

33. Fremgangsmåte ifølge kravene 30-32, videre omfattende å isolere forbindelse 1 -
fosforsyresalt;

10 eventuelt hvor:

- (a) forbindelse 1 - fosforsyresalt isoleres gjennom rekrystallisering;
- (b) forbindelse 1 - fosforsyresalt isoleres gjennom rekrystallisering fra en
blanding av metanol, isopropanol og metylsykloheksan.