



(12) Translation of
european patent specification

(11) NO/EP 2346837 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 239/91 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21) Translation Published 2015.06.15

(80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2015.03.04

(86) European Application Nr. 09770937.2

(86) European Filing Date 2009.06.24

(87) The European Application's Publication Date 2011.07.27

(30) Priority 2008.06.26, US, 75952 P

(84) Designated Contracting States: 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 SE SI SK TR

(73) Proprietor Resverlogix Corporation 300, 4820 Richard Road SW, Calgary, AB T3E 6L1, CA-Canada

(72) Inventor HANSEN, Henrik, C., 4903 Carney Road Nw, Calgary AB T2L 1E6, CA-Canada
CHOPADEV, Shubham, P., 2537 Heathway Drive, Florence SC 29501, US-USA
CITINENI, Janakiram, R., 3060 Drake Shore Drive, Florence SC 29501, US-USA
SHORT, Robert, P., 207 W. Millstone Road, Florence SC 29505, US-USA
YIANNIKOUROS, George, P., 1864 Brigadoone Lane, Florence SC 29505, US-USA

(74) Agent or Attorney Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

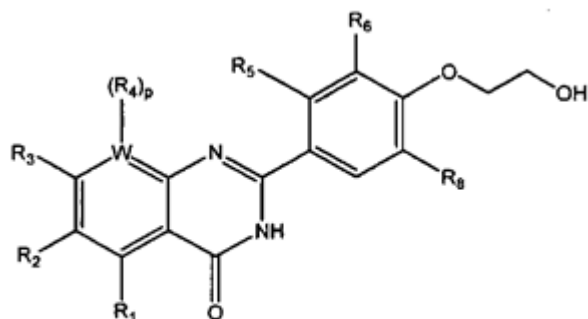
(54) Title **Fremgangsmåter for å fremstille kinazolinonderivater**

(56) References Cited: WO-A-2006/012577
WO-A-2008/092231
US-A1- 2002 004 608
CONNOLLY D J ET AL: "Synthesis of quinazolinones and quinazolines" TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 61, no. 43, 24 October 2005 (2005-10-24), pages 10153-10202, XP025383736 ISSN: 0040-4020 [retrieved on 2005-10-24]

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 en forbindelse med formelen I:



Formel I

5

og solvater, hydrater, tautomerer og farmasøytisk akseptable salter derav, hvori:

R_1 , R_2 , R_3 og R_4 hver uavhengig er valgt fra alkoksy, alkyl, amido, aryloksy, sykloalkyl, halogen, heterosykl, hydrogen og nitro;

10

R_6 er valgt fra alkyl, alkoksy og halogen;

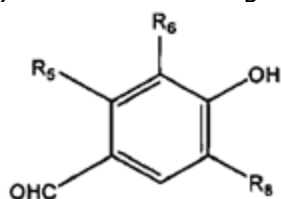
R_5 er hydrogen, eller R_5 og R_6 kan tas sammen med karbonatomene til hvilke de er festet for å danne en ring valgt fra aryl, sykloalkyl og heterosykl;

R_8 er valgt fra alkyl, alkoksy og halogen;

W er C eller N, der dersom W er N, er p 0, og dersom W er C, er p 1; omfattende

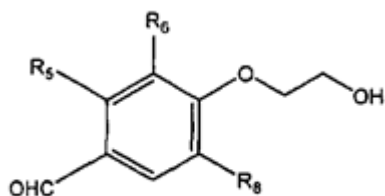
15

a) å reagere et aldehyd med formelen II:



Formel II

hvori R_5 , R_6 og R_8 er som definert ovenfor, med etylenkarbonat for å danne en forbindelse med formelen III:

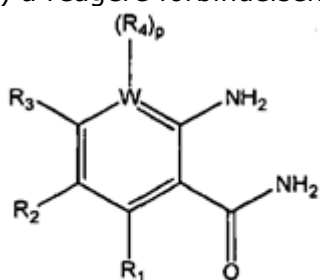


Formel III

20

og

b) å reagere forbindelsen med formelen III med en forbindelse med formelen IV:



Formel IV

hvor R_1 , R_2 , R_3 og R_4 er som definert ovenfor, for å danne forbindelsen med formelen I.

5

2. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori R_6 og R_8 hver uavhengig er valgt fra alkyl og halogen; foretrukket hvori R_6 og R_8 hver er metyl.

10

3. Fremgangsmåten ifølge krav 1 eller krav, hvori R_6 og R_8 hver uavhengig er valgt fra alkoksy, alkyl, halogen og hydrogen; foretrukket hvori R_1 og R_3 hver er metoksy.

15

4. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori forbindelsen med formelen I er valgt fra:
2-(4-(2-hydroksyetoksy)-3,5-dimetylphenyl)kinazolin-4(3H)-on;

2-(4-(2-hydroksyetoksy)-3,5-dimetylphenyl)-5,7-dimetoksykinazolin-4(3H)-on;

2-(4-(2-hydroksyetoksy)-3,5-dimetylphenyl)-6,7-dimetoksykinazolin-4(3H)-on;

2-(4-(2-hydroksyetoksy)-3,5-dimetylphenyl)-5,7-dimetoksyprido[2,3-d]pyrimidin-4(3H) on;

20

N-(2-(4-(2-hydroksyetoksy)-3,5-dimetylphenyl)-4-okso-3,4-dihydrokinazolin-6-yl)acetamid;

2-(4-(2-hydroksyetoksy)-3,5-dimetylphenyl)-5,7-dimetylkinazolin-4(3H)-on;

5,7-diklor-2-(4-(2-hydroksyetoksy)-3,5-dimetylphenyl)kinazolin-4(3H)-on;

2-(4-(2-hydroksyetoksy)-3,5-dimetylphenyl)-6-metoksykinazolin-4(3H)-on;

2-(4-(2-hydroksyetoksy)-3,5-dimetylphenyl)-5-metoksykinazolin-4(3H)-on; og

25

6-brom-2-(4-(2-hydroksyetoksy)-3,5-dimetylphenyl)kinazolin-4(3H)-on,

og solvater, hydrater, tautomerer og farmasøytisk akseptable salter derav;

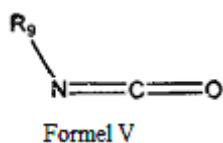
foretrukket hvori forbindelsen med formelen I er

2-(4-(2-hydroksyetoksy)-3,5-dimetylphenyl)-5,7-dimetoksykinazolin-4(3H)-on;

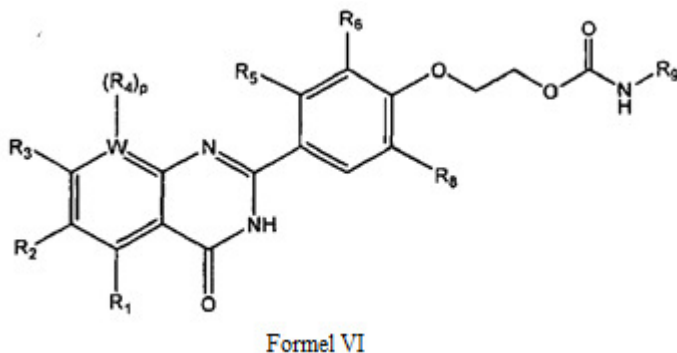
eller et solvat, hydrat, en tautomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

30

5. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, ytterligere omfattende å reagere forbindelsen med formelen I med en forbindelse med formelen V:



5 wherein R₉ er valgt fra alkyl, aryl, sykloalkyl, heteroaryl and heterosyklil for å danne en forbindelse med formelen VI:



og solvater, hydrater, tautomerer og farmasøytisk akseptabelt salter derav, hvori R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₈ og R₉ er som definert ovenfor.

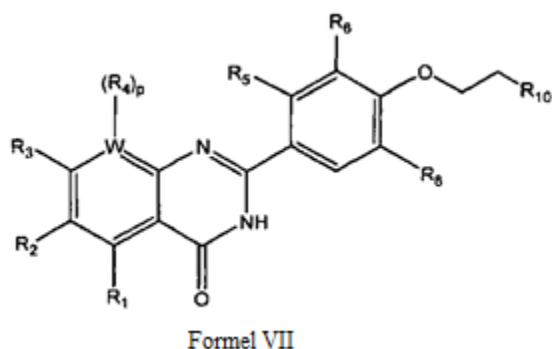
10

6. Fremgangsmåten ifølge krav 5, hvori R₉ er aryl substituert med én eller flere grupper valgt fra alkoksy, alkyl og halogen.

7. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, ytterligere omfattende

15

c) å reagere forbindelsen med formelen I med en reagens for å frembringe en fraspaltelig gruppe R₁₀ for å danne en forbindelse med formelen VII;

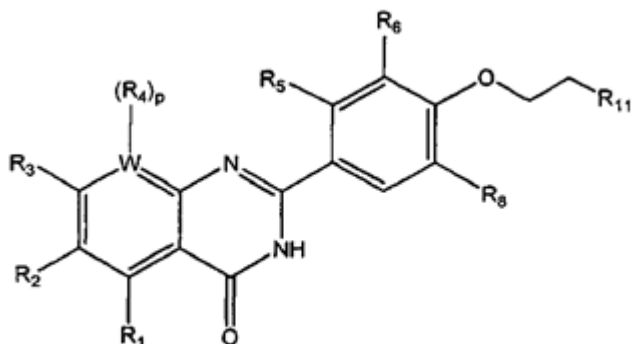


hvori R₁₀ er valgt fra halogen, sulfonyl og fosfonium;

20

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ og R₈ er som definert ovenfor; og

d) å reagere forbindelsen med formelen VII med en nukleofil reagens for å danne en forbindelse med formelen VIII:



Formel VIII

og solvater, hydrater, tautomerer og farmasøytisk akseptable salter derav, hvori R_{11} er valgt fra alkoksy, amido, amino, imido og heterosykslyl, og R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 og R_8 er som definert ovenfor.

5

8. Fremgangsmåten ifølge krav 7, hvori:

a) reagensen som frembringer den fraspaltelige gruppen, er valgt fra tionylklorid, metansulfonylklorid, p-toluensulfonylklorid og PPh_3 /dietylazodikarboksylat; og/eller

10

b) R_{10} er valgt fra klorid, metansulfonyl, p-toluensulfonyl og trifenylfosfonium.

9. Fremgangsmåten ifølge krav 7 eller krav 8, hvori:

a) den nukleofile reagensen er valgt fra alkoksid, et amin, et azid og en heterosyklus som har minst ett nitrogen; og/eller

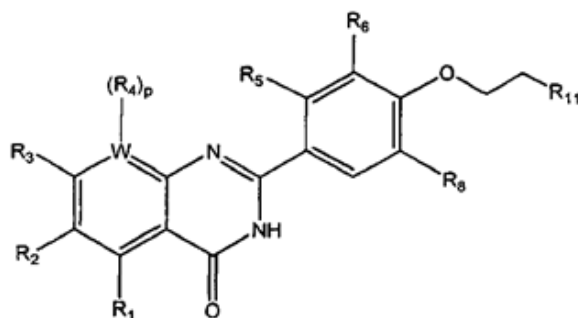
15

b) R_{11} er valgt fra metoksy, metylamino, morfolino, piperazino og piperidino.

10. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 7 til 9, hvori forbindelsen med formelen VIII er 2-(3,5-dimetyl-4-(2-(metylamino)etoksy)fenyl)-5,7-dimetoksy-kinazolin-4(3H)-on eller et solvat, hydrat, en tautomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

20

11. Fremgangsmåte for å fremstille en forbindelse med formelen VIII:



Formel VIII

og solvater, hydrater, tautomerer og farmasøytisk akseptable salter derav, hvori:

R_1 , R_2 , R_3 og R_4 hver uavhengig er valgt fra alkoksy, alkyl, amido, aryloksy, sykloalkyl, halogen, heterosyklil, hydrogen og nitro;

5 R_6 er valgt fra alkyl, alkoksy og halogen;

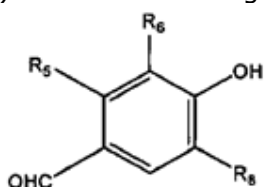
R_5 er hydrogen, eller R_5 og R_6 kan tas sammen med karbonatomene til hvilke de er festet for å danne en ring valgt fra aryl, sykloalkyl og heterosyklil;

R_8 er valgt fra alkoksy, alkyl og halogen;

R_{11} er valgt fra alkoksy, amido, amino, imido og heterosyklil;

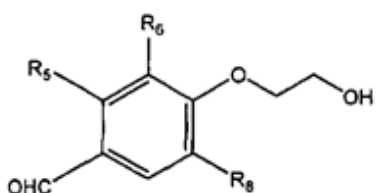
10 W er C eller N, der dersom W er N, er p 0, og dersom W er C, er p 1; omfattende

a) å reagere et aldehyd med formelen II:



Formel II

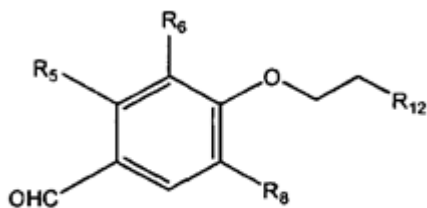
hvori R_5 , R_6 og R_8 er som definert ovenfor, med etylenkarbonat for å danne en forbindelse med formelen III



Formel III

15

b) å reagere forbindelsen med formelen III med en reagens for å frembringe en fraspaltelig gruppe R_{12} for å danne en forbindelse med formelen IX:

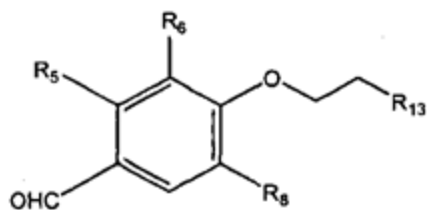


Formel IX

hvori R_{12} er valgt fra halogen, sulfonyl og fosfonium;

20

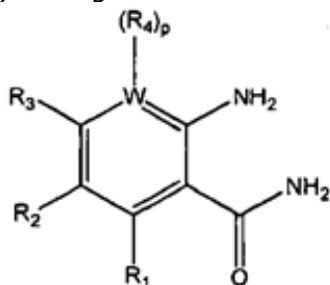
c) å reagere forbindelsen med formelen VIII med en nukleofil reagens for å danne en forbindelse med formelen X:



Formel X

hvori R_{13} er valgt fra alkoksy, amido, amino, imido og heterosyklil; og

d) å reagere forbindelsen med formelen X med en forbindelse med formelen IV:



Formel IV

5 hvori R_1 , R_2 , R_3 og R_4 er som definert ovenfor, for å danne forbindelsen med formelen VIII.

12. Fremgangsmåten ifølge krav 11, hvori:

10 a) reagensen som frembringer den fraspaltelige gruppen, er valgt fra tionylklorid, metansulfonylklorid, p-toluensulfonylklorid og PPh_3 /dietylazodikarboksylat; og/eller

b) R_{12} er valgt fra klorid, metansulfonyl, p-toluensulfonyl og trifenyfosfonium.

13. Fremgangsmåten ifølge krav 11 eller krav 12, hvori:

15 a) den nukleofile reagensen er valgt fra alkoksid, et amin, et azid og en heterosyklus som har minst ett nitrogen; og/eller

b) R_{13} er valgt fra metoksy, metylamino, morfolino, piperazino og piperidino.

14. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 11 eller krav 13,
20 hvori R_6 og R_8 hver er metyl; og/eller R_1 og R_3 hver er hydrogen.

15. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 11 til 14, hvori
25 forbindelsen med formelen VIII er 2-(3,5-dimetyl-4-(2-morfolinetoksy)fenyl)kinazolin-4(3H)-on eller et solvat, hydrat, en tautomer, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.