



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 2763981 B1

NORWAY

(19) NO  
(51) Int Cl.  
**C07D 401/12 (2006.01)**  
**A61K 31/517 (2006.01)**  
**C07D 239/94 (2006.01)**

**Norwegian Industrial Property Office**

---

(45) Translation Published 2020.04.27

(80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2020.01.08

(86) European Application Nr. 12838558.0

(86) European Filing Date 2012.10.05

(87) The European Application's Publication Date 2014.08.13

(30) Priority 2011.10.05, KR, 20110101422

(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 Hanmi Science Co., Ltd., 550 Dongtangiheung-ro Dongtan-myeon Hwaseong-si, Gyeonggi-do 445-813, Sør-Korea

(72) Inventor BANG, Keuk Chan, Mansu Jugong Apt. 1104-1203 Mansu-2-dong Namdong-gu, Incheon 405-744, Sør-Korea  
MOON, Young Ho, HwanggolmaeulJugong Apt. 146-1203 Youngtong-dong Youngtong-gu, Suwon-si Gyeonggi-do 443-740, Sør-Korea  
CHANG, Young Kil, Lake Palace 121-130144 Jamsil-dong Songpa-gu, Seoul 138-220, Sør-Korea

(74) Agent or Attorney BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

---

(54) Title **METHOD FOR PREPARING 1-(4-(4-(3,4-DICHLORO-2-FLUOROPHENYLAMINO)-7-METHOXYQUINAZOLIN-6-YLOXY)PIPERIDIN-1-YL)-PROP-2-EN-1-ONE HYDROCHLORIDE AND INTERMEDIATES USED THEREIN**

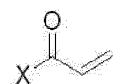
(56) References Cited: WO-A1-2005/030765, WO-A2-2008/150118, WO-A2-2010/122340, US-A1- 2007 135 463  
BALLARD PETER ET AL: "Inhibitors of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase: Optimisation of potency and in vivo pharmacokinetics", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 16, no. 18, 27 June 2006 (2006-06-27) , pages 4908-4912, XP028596885, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2006.06.054  
BARKER ANDREW J ET AL: "Studies leading to the identification of ZD1839 (iressa(TM)): an orally active, selective epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor targeted to the treatment of cancer", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 11, no. 14, 2001, pages 1911-1914, XP085050195, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/S0960-894X(01)00344-4

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**

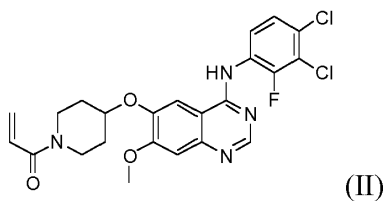
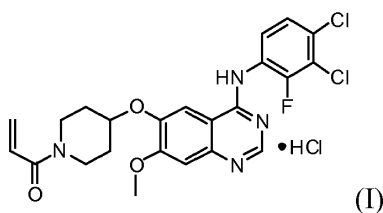
1. Fremgangsmåte for fremstilling av 1-(4-(4-(3,4-diklor-2-fluorfenylamino)-7-metoksykinazolin-6-yloksy)piperdin-1-yl)-prop-2-en-1-on hydroklorid med formel (I),  
5 som omfatter trinnene:

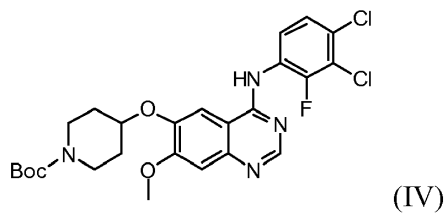
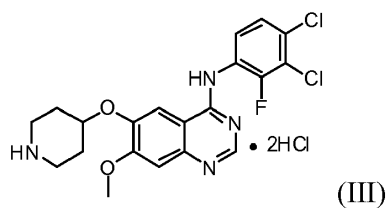
- (1) å underkaste en forbindelse med formel (VIII) for en reaksjon med et halogeneringsmiddel i nærvær av en organisk base, fulgt av en reaksjon med en forbindelse med formel (X), for å fremstille en forbindelse med formel (VI);  
(2) å underkaste forbindelsen med formel (VI) for en reaksjon med en  
10 ammoniakkoppløsning i et polart protisk løsningsmiddel for å fremstille en forbindelse med formel (V);  
(3) å underkaste forbindelsen med formel (V) for en reaksjon med en forbindelse med formel (IX) i et inert polart aprotisk løsningsmiddel i nærvær av en base for å fremstille en forbindelse med formel (IV);  
15 (4) å underkaste forbindelsen med formel (IV) for en reaksjon med saltsyre i et inert løsningsmiddel for å fremstille en forbindelse med formel (III);  
(5) å underkaste forbindelsen med formel (III) for en akryleringsreaksjon med



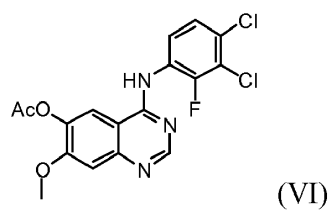
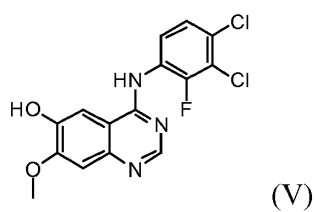
(X) (hvor X er halogen) i nærvær av en base for å fremstille en forbindelse med formel (II); og

- 20 (6) å underkaste forbindelsen med formel (II) for en reaksjon med saltsyre for å fremstille forbindelsen med formel (I):

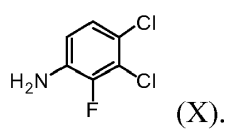
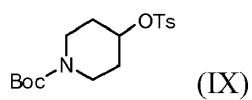
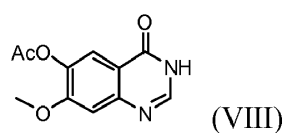




5



10



15

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor trinn (1) utføres i et løsningsmiddel valgt fra gruppen bestående av toluen, benzen og en blanding derav.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor den organiske basen i trinn (1) er valgt fra gruppen bestående av diisopropylamin, trietylamin, diisopropyletylamin, dietylamin,

pyridin, 4-dimetylpyridin, morfolin og en blanding derav.

4. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor nevnte halogeneringsmiddel i trinn (1) er valgt fra gruppen bestående av tionylklorid, fosforosoksyklorid og en blanding derav.

5

5. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor det polare protiske løsningsmidlet i trinn (2) er valgt fra gruppen bestående av metanol, etanol, propanol og en blanding derav.

10

6. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor det inerte polare aprotiske løsningsmidlet i trinn (3) er valgt fra gruppen som består av *N,N*-dimetylformamid, *N,N*-dimetylacetamid, *N*-metylpyrrolidin-2-on, dimetylsulfoksid og en blanding derav.

15

7. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor basen i trinn (3) er et alkalimetallkarbonatsalt valgt fra gruppen bestående av natriumhydrogenkarbonat, kaliumkarbonat, cesiumkarbonat og en blanding derav.

8. Fremgangsmåte ifølge krav 7, hvor basen anvendes i en mengde på 1 til 5 molekvivalenter basert på 1 molekvivalent av forbindelsen med formel (V).

20

9. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor nevnte inerte løsningsmiddel i trinn (4) er valgt fra gruppen bestående av metanol, etanol, propanol, etylacetat, metylacetat, aceton og en blanding derav.

25

10. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor saltsyren i trinn (4) anvendes i en mengde fra 3 til 10 molekvivalenter basert på 1 molekvivalent av forbindelsen med formel (IV).

30

11. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor trinn (5) utføres i et organisk løsningsmiddel valgt fra gruppen bestående av tetrahydrofuran, etylacetat, aceton, 1,4-dioksan, acetonitril, diklormetan, karbontetraklorid, kloroform, *N,N*-dimetylformamid og dimetylsulfoksid, eller en blanding av nevnte organiske løsningsmidler og vann.

35

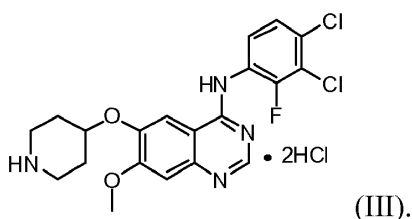
12. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor basen i trinn (5) er valgt fra gruppen bestående av natriumkarbonat, kalsiumkarbonat, kaliumkarbonat, natriumhydroksid, kaliumhydroksid, cesiumkarbonat, diisopropylamin, trietylamin, diisopropyletylamin og dietylamin.

13. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor basen i trinn (5) anvendes i en mengde på 3 til 5 molekvivalenter basert på 1 molekvivalent av forbindelsen med formel (III).

14. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor trinn (5) videre omfatter å utsette forbindelsen med formel (II) for omkrystallisering med en vandig aceton i en mengde fra 15 til 30 (vekt/volum) ganger, basert på mengden av forbindelsen med formel (III).

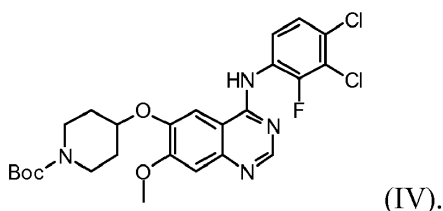
15. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor trinn (6) utføres i et organisk løsningsmiddel valgt fra gruppen bestående av metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, etylacetat, aceton, tetrahydrofuran, acetonitril, 1,4-dioksan og en blanding derav.

16. N-(3,4-diklor-2-fluorfenyl)-7-metoksy-6-(piperidin-4-yloksy)kinazolin-4-amin-dihydroklorid med formel (III):



15

17. *tert*-butyl-4-(4-(3,4-diklor-2-fluorfenylamino)-7-metoksykinazolin-6-yloxy)piperidin-1-karboksylat med formel (IV):



20

18. 4-(3,4-diklor-2-fluorfenylamino)-7-metoksykinazolin-6-ol med formel (V):

