



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2768796 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07C 231/02 (2006.01)
C07C 233/58 (2006.01)
C07C 233/59 (2006.01)
C07D 215/00 (2006.01)
C07D 215/233 (2006.01)
C07D 239/90 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

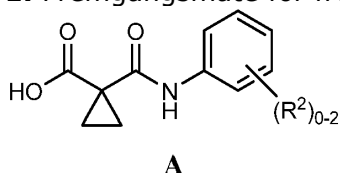
(45)	Translation Published	2020.03.30
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.11.20
(86)	European Application Nr.	12783763.1
(86)	European Filing Date	2012.10.22
(87)	The European Application's Publication Date	2014.08.27
(30)	Priority	2011.10.20, US, 201161549312 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
(73)	Proprietor	Exelixis, Inc., 1851 Harbor Bay Parkway, Alameda, CA 94502, USA
(72)	Inventor	WILSON, Jo, Ann, 74 Seward Street, San Francisco, CA 94114, USA NAGANATHAN, Sriram, 599 Curie Drive, San Jose, CA 95123, USA PFEIFFER, Matthew, 567 6th Avenue, Salt Lake CityUT 84103, USA ANDERSEN, Neil, G., Po Box 371608Montara, San Francisco, CA 94037, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	PROCESS FOR PREPARING QUINOLINE DERIVATIVES
(56)	References Cited:	WO-A1-2010/056960, WO-A1-2010/083414 SAAVEDRA O ET AL: "N<3>-Arylmalonamides: A new series of thieno[3,2-b]pyridine based inhibitors of c-Met and VEGFR2 tyrosine kinases", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, vol. 19, no. 24, 15 December 2009 (2009-12-15), pages 6836-6839, XP026754130, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2009.10.095 [retrieved on 2009-10-25] J Beignet ET AL: "Acid Chlorides" In: "Science of Synthesis", 27 September 2006 (2006-09-27), Georg Thieme Verlag, DE, XP055465281, ISBN: 978-3-13-118711-6 pages 29-42,

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

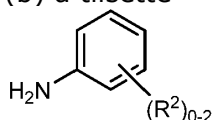
1. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel A:



5 hvori R^2 er H, F, Cl eller Br;
omfattende

(a) å bringe 1,1-syklopropandikarboksytsyre i kontakt med tionylklorid i et polart aprotisk løsemiddel, hvori det polare aprotiske løsemiddelet er isopropylacetat, ved en temperatur på 23 til 27 °C; og

10 (b) å tilsette



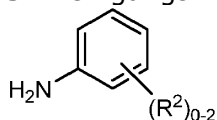
og en tertiæraminbase til blandingen fra trinn (a) for å tilveiebringe forbindelsen med formel A.

15 **2.** Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori 5 til 10 volumer av polart aprotisk løsemiddel anvendes i forhold til volumet til 1,1-syklopropandikarboksytsyre som anvendes.

20 **3.** Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori 1,01 til 1,2 molekvivalenter av tionylklorid anvendes.

4. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori blandingen fra trinn (a) røres ved 24-26 °C i 6 til 16 timer.

25 **5.** Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori



og tertiæraminbasen legges til som en blanding i et polart aprotisk løsemiddel, valgt fra gruppen som består av diklormetan, tetrahydrofuran, etylacetat, isopropylacetat, aceton, dimetylformamid, acetonitril og dimetylsulfoksid eller kombinasjoner derav, til blandingen fra trinn (a).

30

6. Fremgangsmåten ifølge krav 5, hvori 1,01 til 1,5 molekvivalenter av anilin anvendes i forhold til moltallet av 1,1-syklopropandikarboksytsyre som anvendes, og 1,01 til 1,5 molekvivalenter av tertiæraminbase anvendes i forhold til moltallet av 1,1-syklopropandikarboksytsyre som anvendes.

5

7. Fremgangsmåten ifølge krav 5, hvori det polare aprotiske løsemiddelet i trinn (b) er isopropylacetat, og 1,5-3 volumer av isopropylacetat anvendes.

8. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori den resulterende blandingen fra trinn (b) tillates å røre ved romtemperatur i 0,75 til 4 timer.

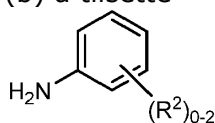
10

9. Fremgangsmåten ifølge krav 1, ytterligere omfattende å bråkjøle blandingen fra trinn (b) med en konsentrert vandig base, hvori den vandige basen er valgt fra gruppen som består av NaOH, KOH eller K₃PO₄.

15

10. Fremgangsmåten ifølge hvilke som helst av kravene 1-9 omfattende (a) å bringe 1,1-syklopropandikarboksytsyre i kontakt med tionylklorid i isopropylacetat ved en temperatur på 23 til 27 °C;

(b) å tilsette



20

og trietylamin til blandingen fra trinn (a);

(c) å bråkjøle blandingen med konsentrert vandig natriumhydroksid;

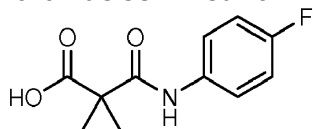
(d) å ekstrahere forbindelse **A** i fortynnet vandig base;

(e) å forsyre blandingen med HCl; og

(f) å isolere forbindelse A ved filtrering.

25

11. Fremgangsmåten ifølge krav 10, hvori forbindelsen med formel A er forbindelsen med formel A-1:



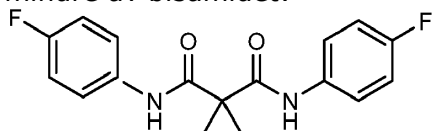
A-1

og fremgangsmåten omfatter

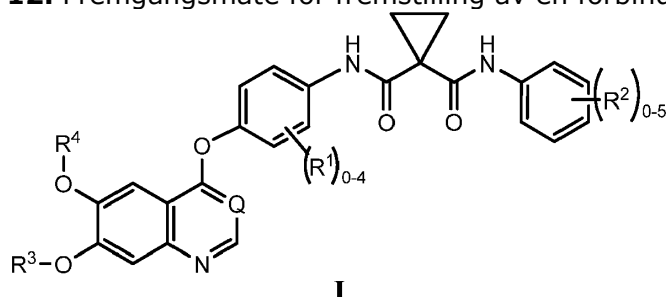
30

(a) å bringe 1,1-syklopropandikarboksytsyre i kontakt med tionylklorid i isopropylacetat ved en temperatur på 23 til 27 °C;

- (b) å tilsette en blanding omfattende 4-fluoranilin og et trietylamin i isopropylacetat til blandingen fra trinn (a);
 (c) å bråkjøle blandingen fra trinn (b) med konsentrert vandig natriumhydroksid;
 (d) å ekstrahere forbindelse **A-1** i fortynnet vandig base;
 (e) å forsyre blandingen fra trinn (d) med HCl;
 (f) å isolere forbindelse A ved filtrering; og
 hvori produktet forbindelse med formel A-1 er kontaminert med 5 prosent eller mindre av bisamidet:



12. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel I:



hvor:

R¹ er halo;

R² er halo;

R³ er (C₁-C₆)-alkyl eller (C₁-C₆)-alkyl eventuelt substituert med heterosykloalkyl, hvori "heterosykloalkyl" står for en mettet eller delvis umettet monovalent monosyklisk gruppe av 3 til 8 ringatomer eller en mettet eller delvis umettet monovalent fusjonert bisyklisk gruppe av 5 til 12 ringatomer i hvilken én eller flere ringheteroatomer uavhengig er valgt fra -O-, -S(O)_n-, -N=, og -N(R^y)-, der de resterende ringatomene er karbon, og i hvilken én eller to ringkarbonatomer kan bli erstattet av en -C(O)-, -C(S)-, eller C(=NH)-gruppe;

n er 0, 1 eller 2;

R^y er hydrogen, alkyl, hydroksy, alkoksy, acyl eller alkylsulfonyl;

R⁴ er (C₁-C₆)-alkyl; og

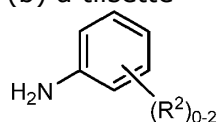
Q er CH eller N;

omfattende:

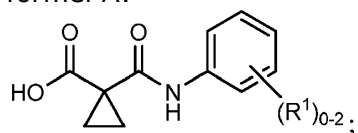
- (a) å bringe 1,1-syklopropandikarboksytsyre i kontakt med tionylklorid i et polart aprotisk løsemiddel, hvori det polare aprotiske løsemiddelet er isopropylacetat, ved en temperatur på 23 til 27 °C;

4

(b) å tilsette



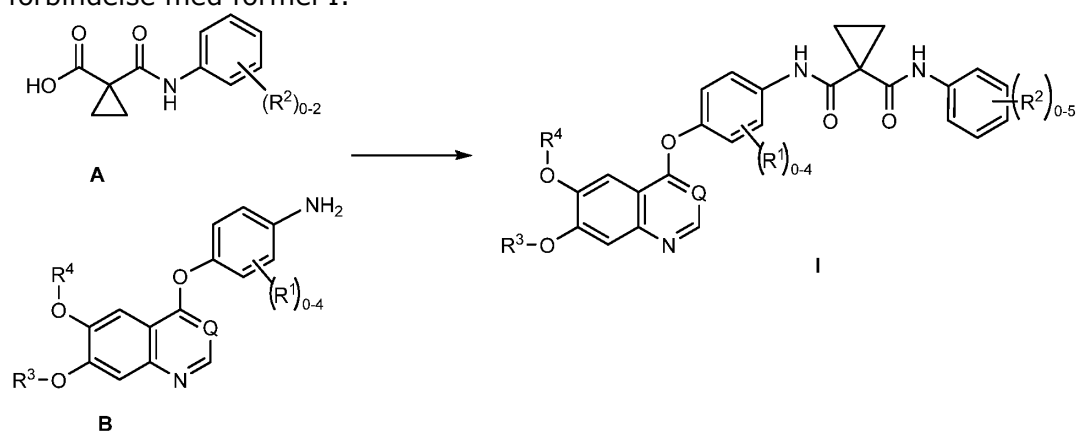
og en tertiæraminbase til blandingen fra trinn (a) for å danne en forbindelse med formel A:



A

5

(c) å koble en forbindelse med formel A med et amin med formel B for å danne en forbindelse med formel I:



10

13. Fremgangsmåten ifølge krav 12, hvori forbindelsen med formel I er forbindelse 1:

