



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2948441 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

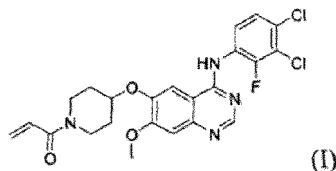
(21)	Translation Published	2018.06.04
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.12.27
(86)	European Application Nr.	14743689.3
(86)	European Filing Date	2014.01.27
(87)	The European Application's Publication Date	2015.12.02
(30)	Priority	2013.01.28, KR, 20130009282
(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 Pharm. Co., Ltd., 214 Muha-ro Paltan-myeon Hwaseong-si, Gyeonggi-do 445-910, KR-Sør-Korea
(72)	Inventor	BANG, Keuk Chan, 4304-5012 Gwanggyomaeul-roSuji-gu, Yongin-siGyeonggi-do 448-130, KR-Sør-Korea JUNG, Jae Hyuk, 302-ho65 Guksabong 10-gilDongjak-gu, Seoul 156-846, KR-Sør-Korea MOON, Young Ho, 146-1203498 Yeongtong-roYeongtong-gu, Suwon-siGyeonggi-do 443-740, KR-Sør-Korea
(74)	Agent or Attorney	CURO AS, Vestre Rosten 81, 7075 TILLER, 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
(56)	References Cited:	WO-A1-2005/033096, WO-A1-2007/118854, WO-A1-2012/169733, CHA M. Y. ET AL.: 'Anti tumor activity of HM781-36B, a highly effective pan-H ER inhibitor in erlotinib-resistant NSCLC and other EGFR-dependent cancer models' INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER vol. 130, no. 10, 2012, pages 2445 - 2454, XP055266330, WO-A2-2011/155793, WO-A2-2013/051883, JONAS ERIKSSON ET AL: "Synthesis of [11C]/[13C]Acrylamides by Palladium-Mediated Carbonylation", EUROPEAN JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 2007, no. 3, 21 November 2006 (2006-11-21), pages 455-461, XP055276351, DE ISSN: 1434-193X, DOI: 10.1002/ejoc.200600700, WO-A2-2008/150118

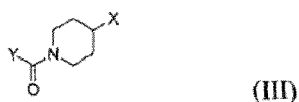
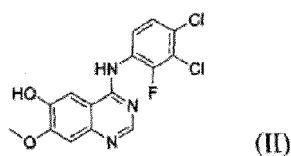
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters 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. Framgangsmåte for framstilling av forbindelsen med formel (I), som omfatter trinnet med å tillate forbindelsen med formel (II) å reagere med forbindelsen med formel (III) i et inert polart aprotisk løsningsmiddel i nærvær av en base:



5



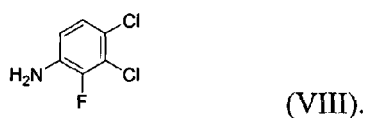
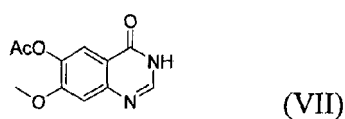
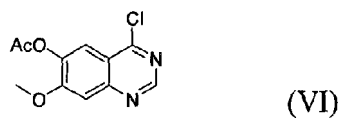
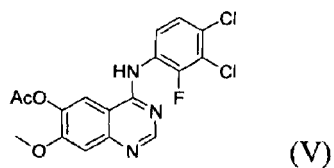
10 hvori X er tosyloksy (OTs), mesyloksy (OMs), trifluormetansulfonat, fluorsulfonat eller halogen; og Y er etenyl eller halogenoetyl.

2. Framgangsmåte ifølge krav 1, hvori det inerte polare aprotiske løsningsmidlet er valgt fra gruppen bestående av *N,N*-dimetylformamid, *N,N*-dimetylacetamid, *N*-metylpyrrolidin-2-on, dimetylsulfoksid og en blanding av samme.

15 3. Framgangsmåte ifølge krav 1, hvori basen er et alkalimetall-karbonat valgt fra gruppen bestående av natriumbikarbonat, kaliumkarbonat, cesiumkarbonat og en blanding av samme.

4. Framgangsmåte ifølge krav 1, hvori basen anvendes i en mengde fra 1 til 5 mol-ekvivalenter basert på 1 mol-ekvivalent av forbindelsen med formel (II).

5. Framgangsmåte ifølge krav 1, hvori forbindelsen med formel (II) framstilles ved (i) å utsette en
20 forbindelse med formel (VII) for en reaksjon med et halogeneringsmiddel i nærvær av en organisk base for å produsere forbindelsen med formel (VI), som deretter utsettes for en reaksjon med en forbindelse med formel (VIII) for å oppnå forbindelsen med formel (V); og (ii) utsette forbindelsen med formel (V) for en reaksjon med en ammoniakk-løsning i et polart protisk løsningsmiddel:



5

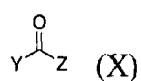
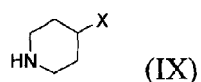
10

6. Framgangsmåte ifølge krav 5, hvori den organiske basen er valgt fra gruppen bestående av diisopropylamin, trietylamin, diisopropyletylamin, dietylamin, pyridin, 4-dimetylpyridin, morfolin og en blanding av samme.

7. Framgangsmåte ifølge krav 5, hvori halogeneringsmidlet er valgt fra gruppen bestående av thionylklorid, fosfor-oksylklorid og en blanding av samme.

8. Framgangsmåte ifølge krav 5, hvori det polare protiske løsningsmidlet er valgt fra gruppen bestående av metanol, etanol, propanol og en blanding av samme.

15 9. Framgangsmåte ifølge krav 1, hvori forbindelsen med formel (III) framstilles ved å tillate forbindelsen med formel (IX) eller dets salt å reagere med forbindelsen med formel (X) i nærvær av en base eller et amid-koplingsmiddel:



20

hvori X og Y er de samme som definert i krav 1; og Z er halogen eller hydroksyl.

10. Framgangsmåte ifølge krav 9, hvori reaksjonen mellom forbindelsen med formel (IX) eller dets salt og forbindelsen med formel (X) utføres i et organisk løsningsmiddel eller en blanding av et organisk løsningsmiddel og vann; og det organiske løsningsmidlet er tetrahydrofuran, etylacetat, aceton, 1,4-dioksan, acetonitril, diklormetan, karbon-tetraklorid, kloroform, *N,N*-dimetylformamid eller dimetylsulfoksid.
11. Framgangsmåte ifølge krav 9, hvori basen brukt i reaksjonen mellom forbindelsen med formel (IX) eller dets salt og forbindelsen med formel (X) er valgt fra gruppen bestående av natriumkarbonat, natrium-bikarbonat, kalsiumkarbonat, kaliumkarbonat, natriumhydroksid, kaliumhydroksid, cesiumkarbonat, diisopropylamin, trietylamin, diisopropyletylamin, dietylamin, og en blanding av samme.
12. Framgangsmåte ifølge krav 9, hvori amid-koplingsmidlet er valgt fra gruppen 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)karbodiimid, hydroksybenzotriazol, O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetrametyluronium-heksafluorfosfat, *N,N'*-disykloheksylkarboimid, 1-hydroksy-7-azabenzotriazol, *N,N'*-diisopropylkarboimid, (benzotriazol-1-yloksy)tris(dimetylamino)fosfonium-heksafluorfosfat og en blanding av samme.
13. Framgangsmåte ifølge krav 9, hvori saltet av forbindelsen med formel (IX) er et hydroklorid- eller hydrobromid-salt.