



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3083630 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 265/10 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.12.16
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.08.21
(86)	European Application Nr.	14827950.8
(86)	European Filing Date	2014.12.18
(87)	The European Application's Publication Date	2016.10.26
(30)	Priority	2013.12.20, US, 201361919548 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	Gilead Calistoga LLC, 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA
(72)	Inventor	BREMNER, Stacy, c/o Gilead Sciences Inc.333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA EVARTS, Jerry, 1401 E. Garfield Street, Seattle, WA 98112, USA SUJINO, Keiko, c/o Gilead Sciences Inc.333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA TRAN, Duong, c/o Gilead Sciences Inc.333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA VIZITIU, Dragos, c/o Gilead Sciences Inc.333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA
(74)	Agent or Attorney	OSLO PATENTKONTOR AS, Hoffsvæien 1A, 0275 OSLO, Norge

(54) Title **PROCESS METHODS FOR PHOSPHATIDYLINOSITOL 3-KINASE INHIBITORS**

(56) References

Cited:

WO-A1-2005/113556

VAMPARIA, S.F. ET AL.: "Synthesis and in vitro antimicrobial activity of some newer quinazoline-sulfonamide linked hybrid heterocyclic entities derived from glycine", MED. CHEM. RES., vol. 22, 12 February 2013 (2013-02-12), pages 5184-5196, XP002736606,

SOLIMAN, F.M.A. ET AL.: "Synthesis and Reactions of Substituted Benzoxazinones bearing a bulky group at position 2", REVUE ROUMAINE DE CHIMIE, vol. 37, no. 10, 1992, pages 1153-1158, XP009182851,

WATANABE T ET AL: "Alantrypinone and its derivatives: Synthesis and antagonist activity toward insect GABA receptors", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, PERGAMON, GB, vol. 17, no. 1, 1 January 2009 (2009-01-01), pages 94-110, XP025875980, ISSN: 0968-0896, DOI: 10.1016/J.BMC.2008.11.017 [retrieved on 2008-11-17]

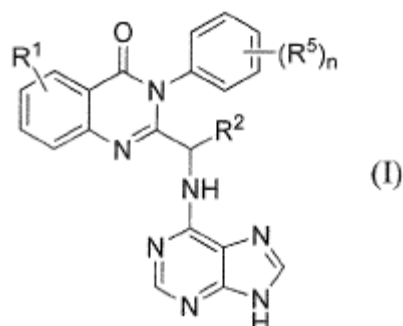
KALUSA A ET AL: "An efficient synthesis of 2,3-diaryl (3H)-quinazolin-4-ones via imidoyl chlorides", TETRAHEDRON LETTERS, PERGAMON, GB, vol. 49, no. 41, 6 October 2008 (2008-10-06), pages 5840-5842, XP024339927, ISSN: 0040-4039, DOI: 10.1016/J.TETLET.2008.07.091 [retrieved on 2008-07-22]

SALEH, R.M. ET AL.: "Synthesis and Reactions of 2-(alpha-Phenylimido-beta-o-chlorophenyl)vinyl-4(H)-3,1-Benzoxazin-4-one", REVUE ROUMAINE DE CHIMIE, vol. 39, no. 5, 1994, pages 567-576, XP009182850,

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/>

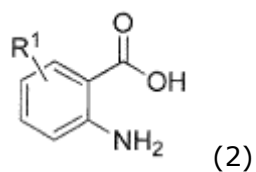
Krav

1. Fremgangsmåte for syntese av en forbindelse med formel I:

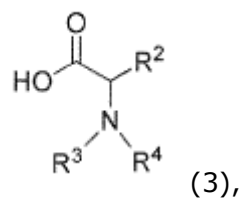


5 eller et salt derav, omfattende

trinn a) å kombinere en forbindelse med formel 2:

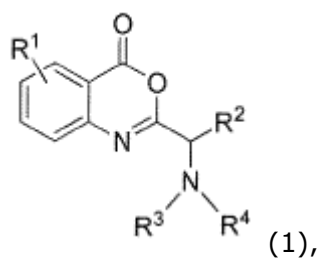


eller et salt derav, og en forbindelse med formel 3:



10

hvor en forbindelse med formel 1:



15

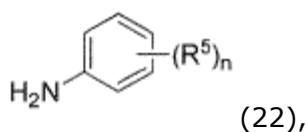
eller et salt derav syntetiseres,

hvor R^1 er halogen;

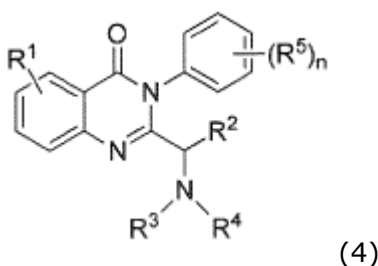
R^2 er valgt fra gruppen bestående av H og eventuelt substituert C_1 - C_8 -alkyl; og

R^3 og R^4 er hver uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen og en aminobeskyttende gruppe;

trinn b) å kombinere forbindelsen med formel 1 eller et salt derav; og en forbindelse med formel 22:



hvor n er 0-5; og hver R^5 er uavhengig valgt fra gruppen bestående av alkyl, alkenyl, alkynyl, karboksy, karboksyalkyl, aminokarbonyl, hydroksy, alkoksy, halogen, CF_3 , amino, substituert amino, nitro, tiol, cyano, cykloalkyl, heterocyklyl, aryl og heteroaryl; og hvor en forbindelse med formel 4:

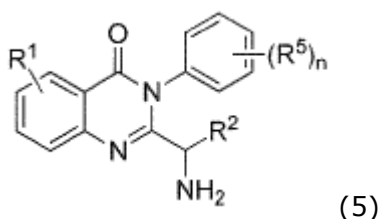


eller et salt derav syntetiseres;

trinn c) å kombinere forbindelsen med formel 4 eller et salt derav, hvor minst en av R^3 og R^4 av forbindelsen med formel 4 er en aminobeskyttende gruppe; og

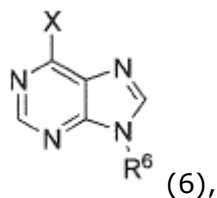
ett eller flere reagenser, hvor den ene eller flere reagenser blir brukt for å fjerne aminobeskyttelsesgruppen;

hvor en forbindelse med formel 5:



eller et salt derav syntetiseres;

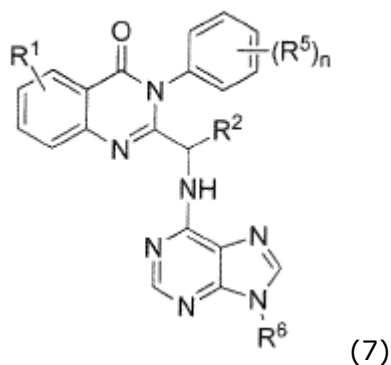
trinn d) å kombinere forbindelsen med formel 5 eller et salt derav og en forbindelse med formel 6:



hvor X er valgt fra gruppen bestående av halogen, mesyl, mesylat, tosyl og tosylat; og

R^6 er den aminobeskyttende gruppen tetrahydropyranyl (THP);

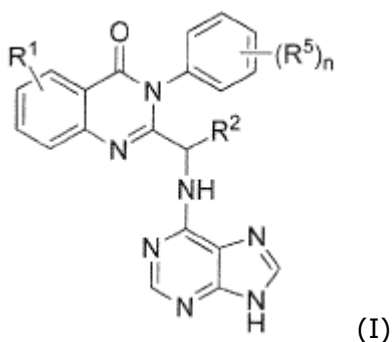
hvor en forbindelse med formel 7:



eller et salt derav syntetiseres; og

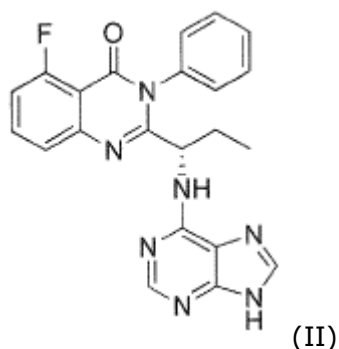
trinn e) ytterligere kombinasjon av forbindelsen med formel 7 eller et salt derav; og

ett eller flere reagenser, hvor den ene eller flere reagenser blir brukt for å fjerne aminobeskyttelsesgruppen, hvor en forbindelse med formel I:



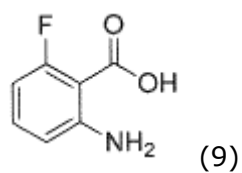
eller et salt derav syntetiseres.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor R^3 og R^4 hver uavhengig er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, t-butylkarbamat, tetrahydropyranyl, alkylsilyl, benzyl og alkoxymetyl; og/eller
 hvor trinn a) videre omfatter et trinn å kombinere et dehydratiseringsmiddel valgt fra gruppen bestående av difenylfosfitt, trifenylfosfitt, *N,N'*-dicykloheksylkarbodiimid, *N*-(3-dimetylaminopropyl)-*N'*-etylkarbodiimidhydroklorid og 1,1'-karbonyldiimidazol; og/eller
 hvor trinn a) videre omfatter et trinn for å kombinere en base valgt fra gruppen bestående av pyridin, 4-dimetylaminopyridin, trietylamin, isopropyletylamin, imidazol, DABCO, DBU, 2,6-lutidin og *N,N*-diisopropyletylamin; og/eller
 hvor trinn a) videre omfatter å kombinere et løsningsmiddel valgt fra gruppen bestående av pyridin, toluen, tetrahydrofuran, acetonitril og 2-MeTHF; og/eller
 hvor trinn a) utføres ved en temperatur mellom 0 og 45 °C.
3. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2, hvor trinn b) utføres ved en temperatur mellom 0 og 80 °C.
4. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvor trinn c) videre omfatter et løsningsmiddel valgt fra gruppen bestående av acetonitril, metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, THF, vann og toluen; og/eller
 hvor forbindelsen med formel 7 eller et salt derav blir krystallisert fra ett eller flere løsningsmidler valgt fra gruppen bestående av alkohol, vann og kombinasjoner derav.
5. Fremgangsmåte ifølge krav 1 for å syntetisere en forbindelse med formel II:

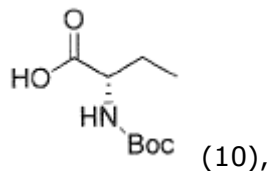


eller et salt derav, omfattende

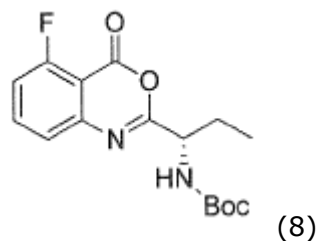
trinn a) å kombinere en forbindelse med formel 9:



eller et salt derav, og en forbindelse med formel 10:

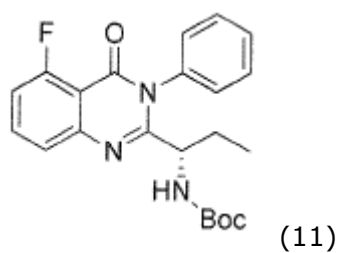


hvor en forbindelse med formel 8:



eller et salt derav syntetiseres;

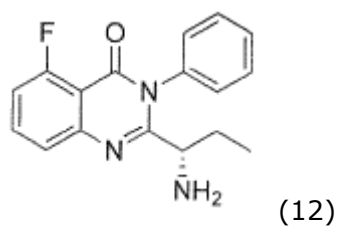
trinn b) å kombinere forbindelsen med formel 8 eller et salt derav og anilin,
hvor en forbindelse med formel 11:



eller et salt derav syntetiseres;

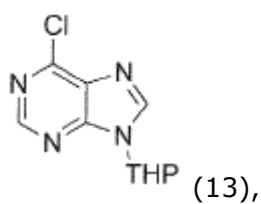
trinn c) å kombinere forbindelsen med formel 11 eller et salt derav og en syre, hvor en forbindelse med formel 12:

6

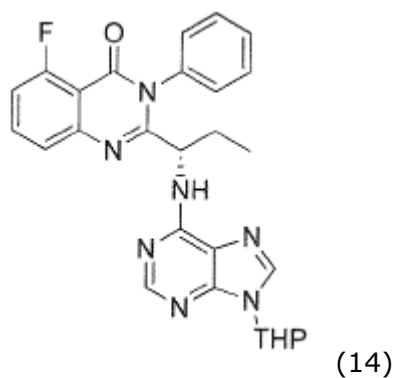


eller et salt derav syntetiseres;

trinn d) å kombinere forbindelsen med formel 12 eller et salt derav og en
forbindelse med formel 13:

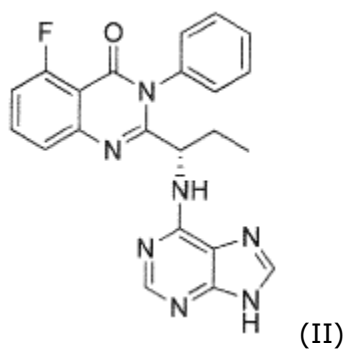


hvor en forbindelse med formel 14:



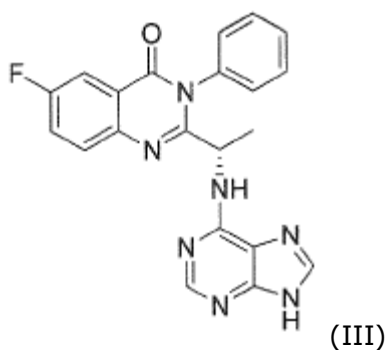
eller et salt derav syntetiseres; og

trinn e) å kombinere forbindelsen med formel 14 eller et salt derav og en
syre, hvor en forbindelse med formel II:



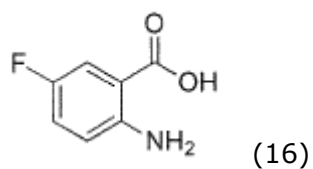
eller et salt derav syntetiseres.

6. Fremgangsmåte ifølge krav 1 for å syntetisere en forbindelse med formel III:

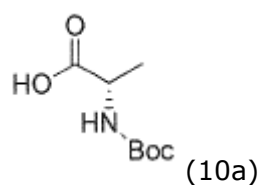


5 eller et salt derav, omfattende

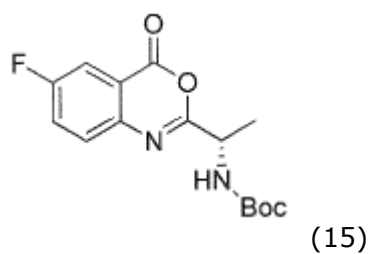
trinn a) å kombinere en forbindelse med formel 16:



10 eller et salt derav, og en forbindelse med formel 10a:



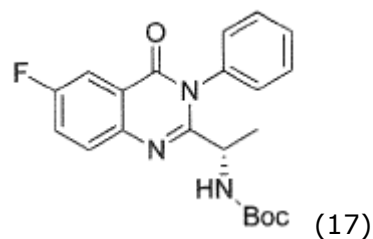
15 hvor en forbindelse med formel 15:



eller et salt derav syntetiseres;

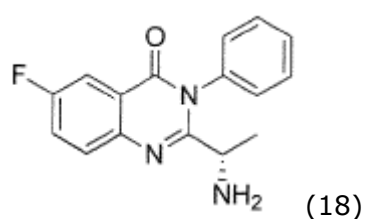
trinn b) å kombinere forbindelsen med formel 15 eller et salt derav og anilin,

20 hvor en forbindelse med formel 17:



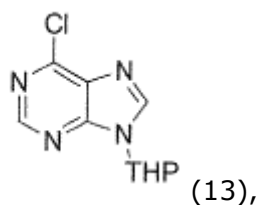
eller et salt derav syntetiseres;

trinn c) å kombinere forbindelsen med formel 17 eller et salt derav og en
 5 syre, hvor en forbindelse med formel 18:

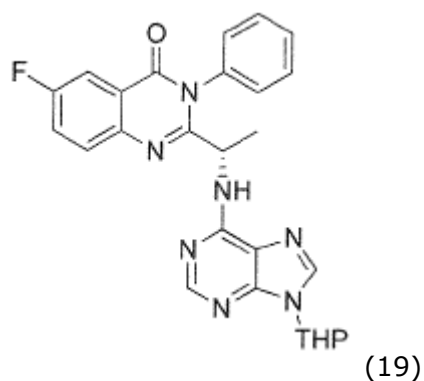


eller et salt derav syntetiseres;

10 trinn d) å kombinere forbindelsen med formel 18 eller et salt derav og en
 forbindelse med formel 13:

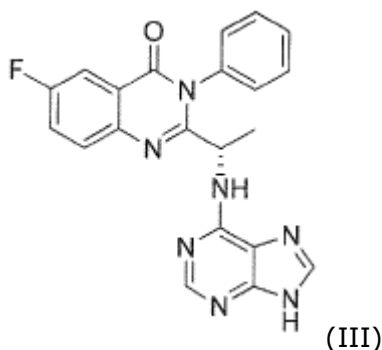


15 hvor en forbindelse med formel 19:



eller et salt derav syntetiseres; og

trinn e) å kombinere forbindelsen med formel 19 eller et salt derav og en
 20 syre, hvor en forbindelse med formel III:



eller et salt derav syntetiseres.

- 5 7. Fremgangsmåte ifølge krav 5 eller 6, hvor trinn a) videre omfatter et trinn med å kombinere et dehydratiseringsmiddel, hvor dehydratiseringsmidlet fortrinnsvis er valgt fra gruppen bestående av difenylfosfitt, trifenylfosfitt, N,N'-dicykloheksylkarbodiimid, N-(3-dimetylaminopropyl)-N'-etylkarbodiimidhydroklorid og 1,1'-karbonyldiimidazol; og/eller
- 10 hvor trinn a) videre omfatter et trinn for å kombinere en base valgt fra gruppen bestående av pyridin, 4-dimetylaminopyridin, trietylamin, isopropyletylamin, imidazol, DABCO, DBU, 2,6-lutidin og N,N'-diisopropyletylamin; og/eller hvor trinn a) videre omfatter å kombinere et løsningsmiddel valgt fra gruppen bestående av pyridin, toluen, tetrahydrofuran, acetonitril og 2-MeTHF; og/eller
- 15 hvor trinn a) utføres ved en temperatur mellom 0 og 45 °C; og/eller hvor trinn b) utføres ved en temperatur mellom 0 og 80 °C; og/eller hvor trinn c) videre omfatter et løsningsmiddel valgt fra gruppen bestående av acetonitril, metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, THF, vann og toluen; og/eller hvor trinn c) omfatter en mineralsyre eller TFA.
- 20
8. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7, hvor trinn c) utføres ved en temperatur mellom 0 og 70 °C; og/eller hvor forbindelsen med formel 5, 12 eller 18 eller et salt derav blir krystallisert fra ett eller flere løsningsmidler valgt fra enten (A) gruppen omfattende vann, metanol,
- 25 etanol, isopropanol, n-propanol, konsentrert NH₄OH, acetonitril, MTBE, DCM, EtOAc, iPrOAc, toluen, 2-Me-THF, DIPE (diisopropyleter), heptan og heptaner; eller (B) vann, konsentrert NH₄OH og acetonitril; eller (C) isopropanol og toluen; og/eller hvor trinn d) omfatter en base valgt fra gruppen bestående av trietylamin, pyridin, Hunigs base og en karbonatbase; og/eller
- 30 hvor trinn d) omfatter et løsningsmiddel valgt fra gruppen bestående av vann, et alkoholholdig løsningsmiddel og kombinasjoner derav; og/eller hvor trinn d) utføres ved en temperatur mellom 35 og 110 °C; og/eller

hvor trinn e) omfatter en syre valgt fra gruppen bestående av en mineralsyre, TFA og en Lewis-syre; og/eller

hvor trinn e) utføres ved en temperatur mellom 30 og 70 °C; og/eller

- 5 hvor forbindelsen med formel I, II eller III eller et salt derav blir krystallisert fra ett eller flere løsningsmidler valgt fra (A) gruppen omfattende vann, etanol, metanol, isopropanol, n-propanol og aceton; (B) vann og etanol; eller (C) aceton.

9. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 5-7, eller krav 8 når den er avhengig av et hvilket som helst av kravene 5-7, hvor forbindelsen med
10 formel 14 eller 19 eller et salt derav blir krystallisert fra ett eller flere løsningsmidler valgt fra gruppen bestående av isopropanol, n-propanol, etanol, metanol og vann.

10. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1-9, hvor prosessen
15 utføres som en batch-prosess.