



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3215493 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 233/24 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.07.01
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.01.23
(86)	European Application Nr.	15790150.5
(86)	European Filing Date	2015.11.05
(87)	The European Application's Publication Date	2017.09.13
(30)	Priority	2014.11.07, EP, 14192203
(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
	Designated Validation States:	MA
(73)	Proprietor	Bayer Pharma Aktiengesellschaft, Müllerstrasse 178, 13353 Berlin, Tyskland
(72)	Inventor	PETERS, Jan-Georg, Belliniweg 6, 42719 Solingen, Tyskland RUBENBAUER, Philipp, Kronenstrasse 55, 40217 Düsseldorf, Tyskland GÖTZ, Daniel, Martinstr. 46, 40223 Düsseldorf, Tyskland GROßBACH, Danja, Kluckstr. 1, 42329 Wuppertal, Tyskland MAIS, Franz-Josef, Otto-Hahn-Str.164, 40591 Düsseldorf, Tyskland SCHIRMER, Heiko, Dingshauser Straße 51a, 42655 Solingen, Tyskland STIEHL, Juergen, Rosenstr.28, 45549 Sprockhövel, Tyskland LOVIS, Kai, Jahnstr. 109A, 40215 Düsseldorf, Tyskland LENDER, Andreas, Niederradenberg 20, 42327 Wuppertal, Tyskland SEYFRIED, Martin, Ormisstrasse 123, CH-8706 Meilen, Sveits ZWEIFEL, Theodor, Am Letzibach 6, CH-6300 Zug, Sveits MARTY, Maurus, Weinhalde 5, CH-5703 Seon, Sveits WEINGÄRTNER, Günter, Bruggliweg 3, CH-5707 Seengen, Sveits
(74)	Agent or Attorney	TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

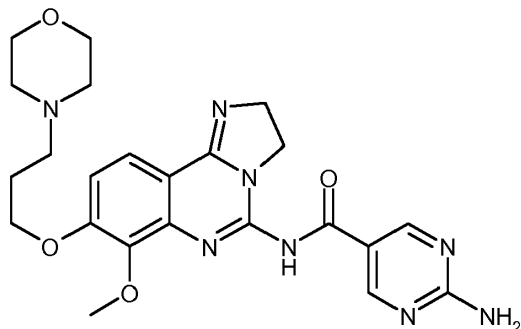
(54)	Title	SYNTHESIS OF COPANLISIB AND ITS DIHYDROCHLORIDE SALT
(56)	References Cited:	WO-A1-2012/136553 WO-A2-2009/091550 WO-A1-2008/070150

FUJIOKA ET AL: "One-pot synthesis of imidazolines from aldehydes: detailed study about solvents and substrates", TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 63, no. 3, 13 December 2006 (2006-12-13), pages 638-643, XP005802290, ISSN: 0040-4020, DOI: 10.1016/J.TET.2006.11.007
CAIRA M R: "CRYSTALLINE POLYMORPHISM OF ORGANIC COMPOUNDS", TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 198, 1 January 1998 (1998-01-01), pages 163-208, XP001156954, ISSN: 0340-1022, DOI: 10.1007/3-540-69178-2_5

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. En fremgangsmåte for fremstilling av copanlisib (10):

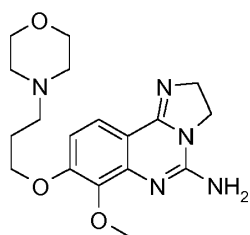


5

(10),

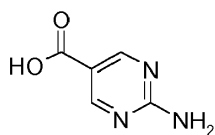
som omfatter det følgende trinn A9:

hvor en forbindelse med formel (9):



(9)

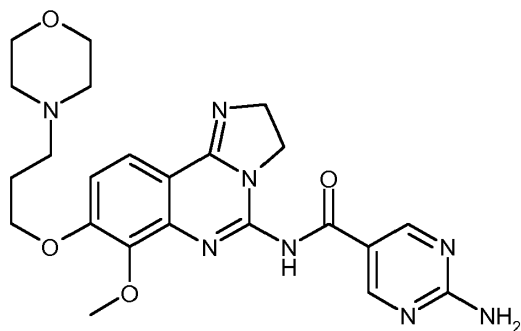
får reagere med en forbindelse med formel (9b):



(9b)

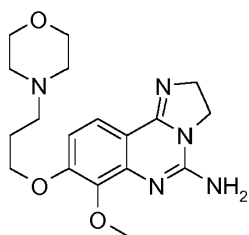
10

og derved gi copanlisib (10):



(10) ;

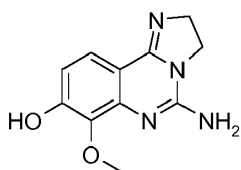
nevnte forbindelse med formel (9):



(9)

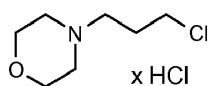
blir fremstilt ved det følgende trinn A8:

hvor en forbindelse med formel (8):



(8),

5 får reagere med en forbindelse med formel (8a):

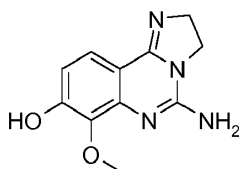


(8a)

i et løsemiddel,

og derved gi en forbindelse med formel (9);

nevnte forbindelse med formel (8):

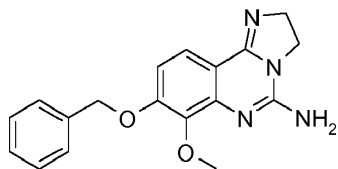


(8)

10

blir fremstilt ved det følgende trinn A7:

hvor en forbindelse med formel (7):

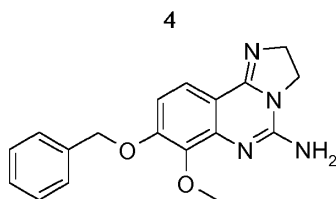


(7),

får reagere med en reduserende middel, og derved gi en forbindelse med formel (8);

15

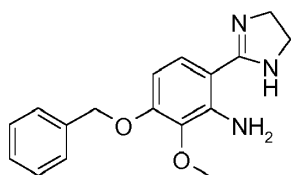
nevnte forbindelse med formel (7):



(7)

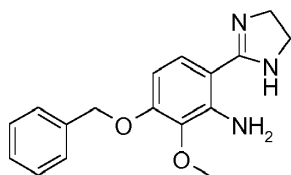
blir fremstilt ved det følgende trinn A6:

hvor en forbindelse med formel (6):



(6)

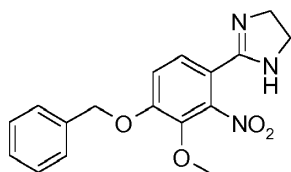
- 5 får reagere med et anneleringsmiddel,
og derved gi en forbindelse med formel (7);
nevnte forbindelse med formel (6):



(6)

blir fremstilt ved det følgende trinn A5:

- 10 hvor en forbindelse med formel (5):



(5)

får reagere med en reduserende middel, og derved gi en forbindelse med formel (6).

2. Fremgangsmåten i henhold til krav 1, hvor trinn A9 er i nærværet av en katalysator,
slik som N,N-dimetyl-4-aminopyridin for eksempel.

3. Fremgangsmåten i henhold til krav 1 eller 2, hvor trinn A9 er i nærværet av et koblingsmiddel, slik som N-[3-(dimetylamino)propyl]-N'-etylkarbodiimid hydroklorid for eksempel.

5 **4.** Fremgangsmåten i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor trinn A9 er i et løsemiddel, slik som N,N-dimetylformamid for eksempel.

5. Fremgangsmåten i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvor trinn A8 er i nærværet av en base, slik som kaliumkarbonat for eksempel.

10

6. Fremgangsmåten i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvor i nevnte trinn A8, nevnte løsemiddel er n-butanol.

15

7. Fremgangsmåten i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvor nevnte trinn A8 er med oppvarming, slik som under reflux for eksempel.

8. Fremgangsmåten i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvor i nevnte trinn A7, nevnte reduserende middel er hydrogen.

20

9. Fremgangsmåten i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvor nevnte trinn A7 er i nærværet av en katalysator, slik som en metallisk katalysator slik som palladium på trekull for eksempel, spesielt 5% palladium på trekull som er vann-fuktet, eventuelt løst i et løsemiddel eller i suspensjon i et løsemiddel, slik som N,N-dimetylformamid for eksempel.

25

10. Fremgangsmåten i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvor trinn A7 er i nærvær av en syre, slik som trifluoreddiksyre for eksempel.

30

11. Fremgangsmåten i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 10, hvor trinn A6 er i nærværet av en base, slik som trietylamin for eksempel.

12. Fremgangsmåten i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 11, hvor i trinn A6, nevnte anneleringsmiddel er cyanogenbromid (også kjent som bromcyanid).

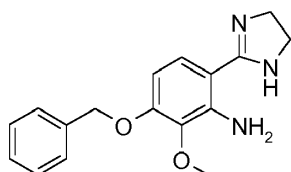
35

13. Fremgangsmåten i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 12, hvor trinn A6 er i et løsemiddel, slik som acetonitril eller diklormetan for eksempel.

14. Fremgangsmåten i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 13, hvor i trinn A5, nevnte reduserende middel er hydrogen.

15. Fremgangsmåten i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 14, hvor nevnte trinn A5 er i nærværet av en katalysator, slik som en bimetallisk katalysator slik som platina/jern på trekull for eksempel, spesielt 1% Pt/0,2% Fe/C, som er vann-fuktet, eventuelt løst i et løsemiddel eller i suspensjon i et løsemiddel, slik som tetrahydrofuran for eksempel.

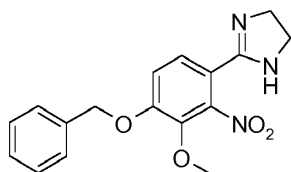
16. Fremgangsmåten i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 15, hvor nevnte forbindelse med formel (6):



(6)

fremstilles ved det følgende trinn A5:

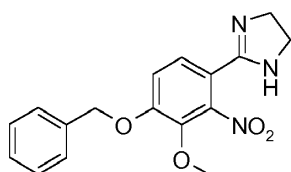
hvor en forbindelse med formel (5):



(5)

får reagere med hydrogen i nærværet av en bimetallisk katalysator, som er 1% Pt/0,2% Fe/C som er vann-fuktet i suspensjon i tetrahydrofuran, og derved gi en forbindelse med formel (6).

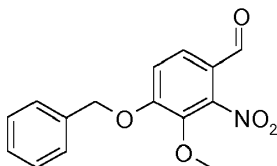
17. Fremgangsmåten i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 16, hvor nevnte forbindelse med formel (5):



(5)

fremstilles ved det følgende trinn A4:

hvor en forbindelse med formel (4):



(4)

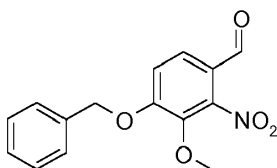
får reagere med etylendiamin,
og derved gi en forbindelse med formel (5).

5 **18.** Fremgangsmåten i henhold til krav 17, hvor trinn A4 er i nærværet av N-brom-suksinimid.

19. Fremgangsmåten i henhold til krav 17 eller 18, hvor trinn A4 er i en løsemiddel-blanding, slik som metanol og acetonitril for eksempel.

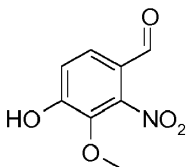
10

20. Fremgangsmåten i henhold et hvilket som helst av kravene 17 til 19, hvor nevnte forbindelse med formel (4):



(4),

fremstilles ved det følgende trinn A3,
15 hvor en forbindelse med formel (3):



(3),

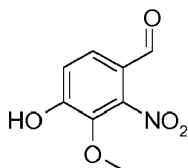
får reagere med benzylbromid,
og derved gi en forbindelse med formel (4).

20 **21.** Fremgangsmåten i henhold til krav 20, hvor trinn A3 er i et løsemiddel, slik som N,N-dimetylformamid for eksempel.

22. Fremgangsmåten i henhold til krav 20 eller 21, hvor nevnte trinn A3 er i nærværet av en base, slik som kaliumkarbonat for eksempel.

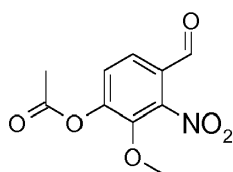
23. Fremgangsmåten i henhold et hvilket som helst av kravene 20 til 22, hvor nevnte trinn A3 er med oppvarming, slik som under reflux for eksempel.

24. Fremgangsmåten i henhold et hvilket som helst av kravene 20 til 23, hvor nevnte forbindelse med formel (3):



(3),

fremstilles ved det følgende trinn A2, hvor en forbindelse med formel (2):



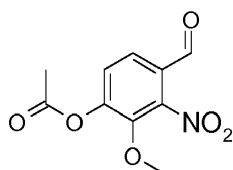
(2),

får reagere med en base, og derved gi en forbindelse med formel (3).

25. Fremgangsmåten i henhold til krav 24, hvor i nevnte trinn A2, nevnte base er kaliumkarbonat.

26. Fremgangsmåten i henhold til krav 24 eller 25, hvor trinn A2 er i et løsemiddel, slik som metanol for eksempel.

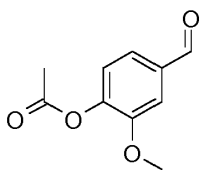
27. Fremgangsmåten i henhold et hvilket som helst av kravene 24 til 26, hvor nevnte forbindelse med formel (2):



(2),

fremstilles ved det følgende trinn A1,

hvor en forbindelse med formel (1):



(1)

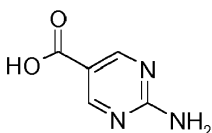
får reagere, i løsning i et løsemiddel, med salpetersyre og svovelsyre, og derved gi en forbindelse med formel (2).

5

28. Fremgangsmåten i henhold til krav 27, hvor i trinn A1, nevnte løsemiddel er diklormetan.

29. Fremgangsmåten i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 28, hvor nevnte forbindelse med formel (9b):

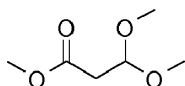
10



(9b)

fremstilles som omfatter det følgende trinn A10:

hvor en forbindelse med formel (9a):



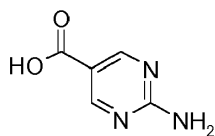
(9a)

15 er:

- a) tillatt å reagere med en base, med oppvarming, så,
- b) etter kjøling, tilsetning av metylformat, så
- c) tilsetning av guanidinhydroklorid, etterfulgt av oppvarming, så,
- d) tilsetning av vann og en vandig løsning av en base, etterfulgt av oppvarming, så,
- e) tilsetning av en vandig løsning av en mineralsyre,
- f) tilsetning av et amin, og filtrer, så
- g) tilsetning av en vandig løsning av en sterk base, så
- h) tilsetning av en vandig løsning av en mineralsyre,

20

og derved gi en forbindelse med formel (9b):



(9b).

30. Fremgangsmåten i henhold til krav 29, hvor i nevnte trinn A10, a), nevnte base er natrium-metoksid.

31. Fremgangsmåten i henhold til krav 29 eller 30, hvor trinn A10, a) er i et løsemiddel, slik som 1,4-dioksan for eksempel.

32. Fremgangsmåten i henhold et hvilket som helst av kravene 29 til 31, hvor i trinn A10, a), nevnte oppvarming er under reflux.

33. Fremgangsmåten i henhold et hvilket som helst av kravene 29 til 32, hvor i trinn A10, b) nevnte kjøling er til romtemperatur.

34. Fremgangsmåten i henhold et hvilket som helst av kravene 29 til 33, hvor i nevnte trinn A10, c) nevnte oppvarming er under reflux.

35. Fremgangsmåten i henhold et hvilket som helst av kravene 29 til 34, hvor i nevnte trinn A10, d), nevnte base er natriumhydroksid.

36. Fremgangsmåten i henhold et hvilket som helst av kravene 29 til 35, hvor i nevnte trinn A10, e), nevnte mineralsyre er saltsyre.

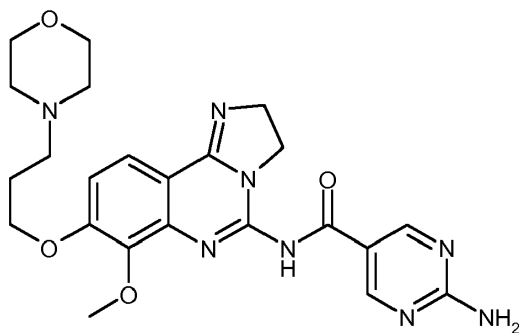
37. Fremgangsmåten i henhold et hvilket som helst av kravene 29 til 36, hvor i trinn A10, f), nevnte amin er disykloheksylamin.

38. Fremgangsmåten i henhold et hvilket som helst av kravene 29 til 37, hvor i nevnte trinn A10, g), nevnte sterk base er natriumhydroksid.

39. Fremgangsmåten i henhold et hvilket som helst av kravene 29 til 38, hvor i nevnte trinn A10, h), nevnte mineralsyre er saltsyre.

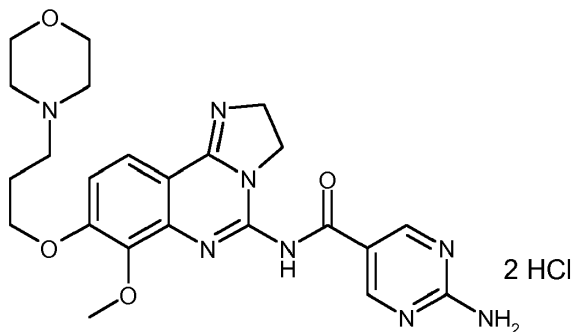
40. Fremgangsmåten i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 39, som videre omfatter det følgende trinn A11:

hvor copanlisib, med formel (10):



(10)

får reagere med hydrogenklorid, og derved gi copanlisib dihydroklorid (11):



(11).

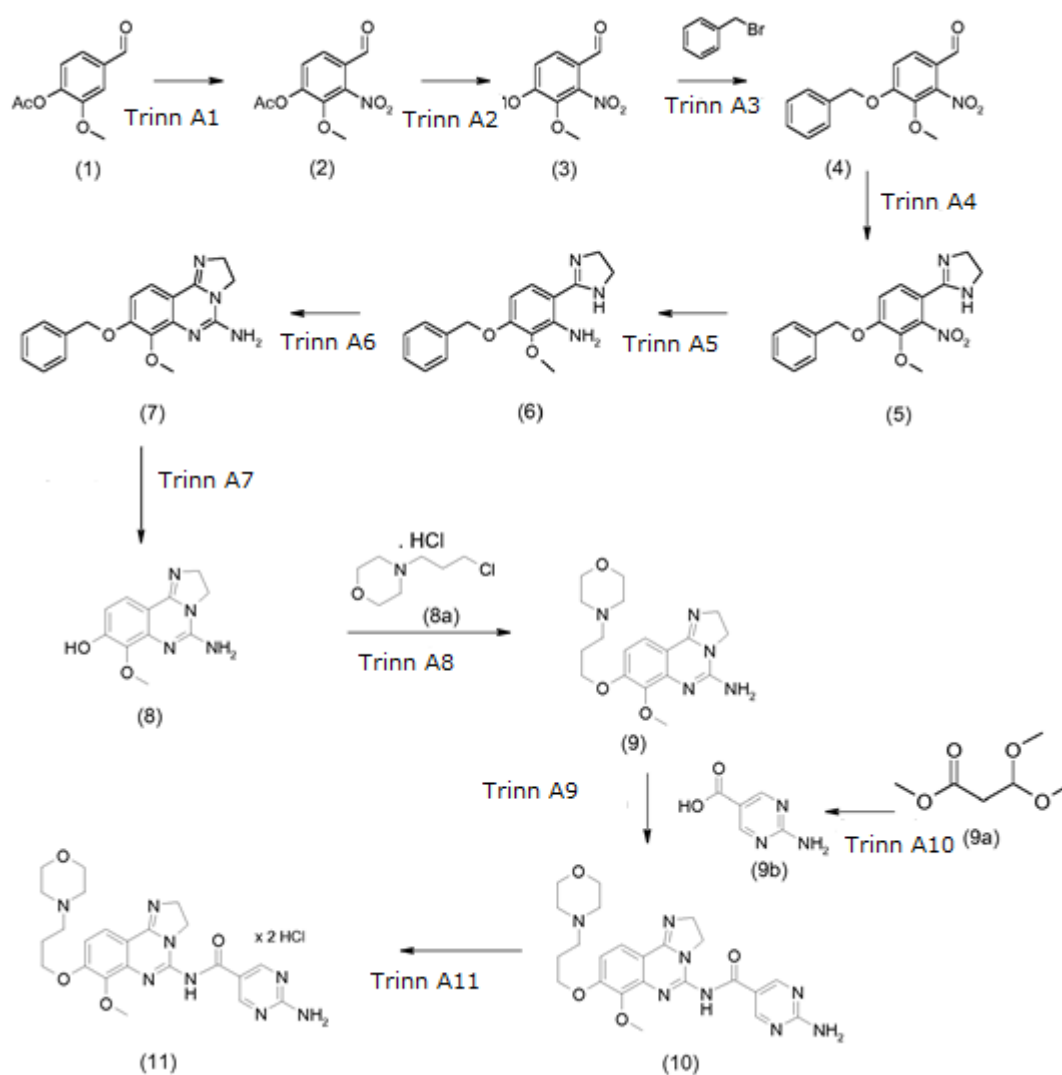
5

41. Fremgangsmåten i henhold til krav 40, hvor nevnte hydrogenklorid er saltsyre.

42. Fremgangsmåten i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 41, hvor copanlisib (10) eller copanlisib dihydroklorid (11) fremstilles via de følgende trinn vist i

10 Reaksjonsskjema 3, *infra*:

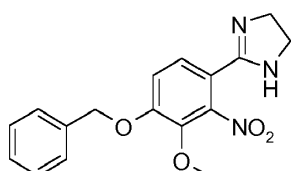
Reaksjonsskjema 3



43. Fremgangsmåten i henhold et hvilket som helst av kravene 40 til 42, hvor nevnte copanlisib dihydroklorid (11) er i formen av copanlisib dihydroklorid hydrat I.

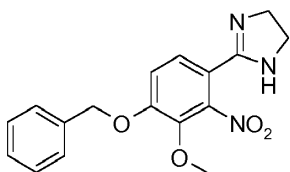
44. Fremgangsmåten i henhold et hvilket som helst av kravene 40 til 42, hvor nevnte copanlisib dihydroklorid (11) er i formen av copanlisib dihydroklorid hydrat II.

45. En forbindelse:



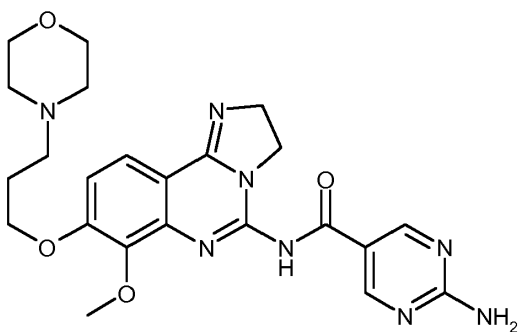
(5).

46. Anvendelse av en forbindelse:



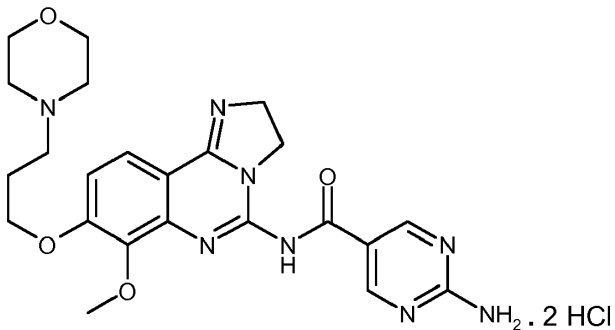
(5),

for fremstilling av copanlisib (10):



(10),

5 eller copanlisib dihydroklorid (11):



(11),

eller copanlisib dihydroklorid hydrat I,

eller copanlisib dihydroklorid hydrat II.