



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3215507 B1

NORWAY

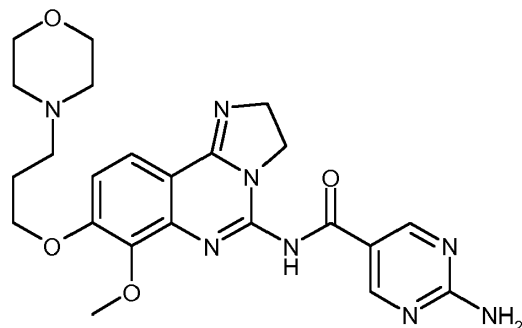
(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 233/24 (2006.01)
C07D 295/088 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.06.24
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.12.26
(86)	European Application Nr.	15790141.4
(86)	European Filing Date	2015.11.05
(87)	The European Application's Publication Date	2017.09.13
(30)	Priority	2014.11.07, EP, 14192202
(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	Bayer Pharma Aktiengesellschaft, Müllerstrasse 178, 13353 Berlin, Tyskland
(72)	Inventor	PETERS, Jan-Georg, Belliniweg 6, 42719 Solingen, Tyskland STIEHL, Jürgen, Rosenstr. 28, 45549 Sprockhövel, Tyskland LOVIS, Kai, Jahnstr. 109A, 40215 Düsseldorf, Tyskland
(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-A1-2008/070150 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

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 copanlisib (7):

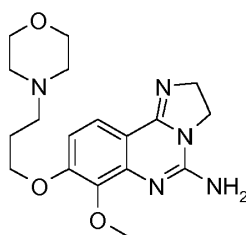
(7),

5

som omfatter følgende trinn:

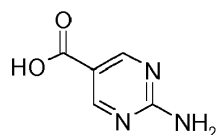
trinn A6:

hvor en forbindelse med formel (6):



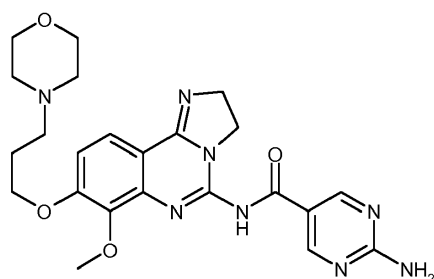
(6)

10 får reagere med en forbindelse med formel (6b):



(6b),

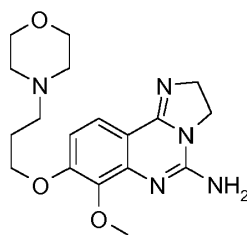
og derved tilveiebringe copanlisib (7):



(7) ;

forbindelsen med formel (6):

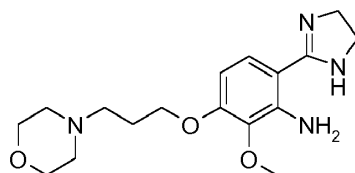
2



(6)

fremstilles av det følgende trinn A5:

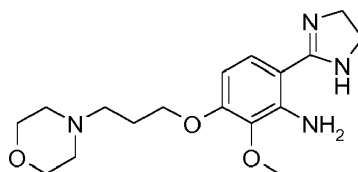
hvor en forbindelse med formel (5):



(5)

- 5 får reagere med et annealingsmiddel, for derved å tilveiebringe en forbindelse med formel (6);

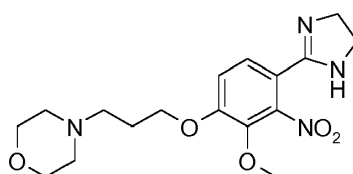
forbindelsen med formel (5):



(5)

fremstilles av det følgende trinnet A4:

- 10 hvor en forbindelse med formel (4):



(4)

får reagere med hydrogen i nærvær av en 5 % palladium/1 % jernkatalysator på karbon som vannfuktes, i et løsningsmiddel, for derved å tilveiebringe en forbindelse med formel (5).

15

2. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvor trinnet A6 er i nærvær av en katalysator, så som N,N-dimetyl-4-aminopyridin for eksempel.

3. Fremgangsmåten ifølge krav 1 eller 2, hvori trinnet A6 er i nærvær av et koblingsmiddel, så som N-[3-(dimetylamino)propyl]-N'-etylkarbodiimidhydroklorid for eksempel.

5 **4.** Fremgangsmåten ifølge ett av kravene 1, 2 og 3, hvori trinnet A6 er i et løsningsmiddel, så som N,N-dimetylformamid for eksempel.

5. Fremgangsmåten ifølge ett av kravene 1 til 4, hvori trinnet A5 er i nærvær av en base, så som trietylamin for eksempel.

10

6. Fremgangsmåten ifølge ett av kravene 1 til 5, hvori i trinnet A5 er annealingsmidlet cyanogenbromid.

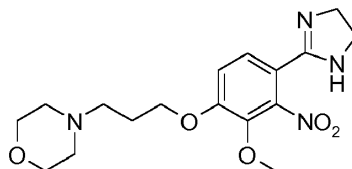
15

7. Fremgangsmåten ifølge ett av kravene 1 til 6, hvori trinnet A5 er i et løsningsmiddel, så som diklormetan for eksempel.

8. Fremgangsmåten ifølge ett av kravene 1 til 7, hvori i trinnet A4 er løsningsmidlet metanol.

20

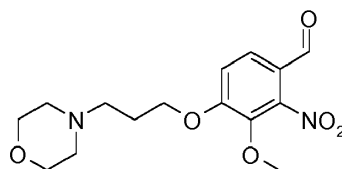
9. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori forbindelsen med formel (4):



(4)

fremstilles av det følgende trinnet A3:

hvor en forbindelse med formel (3):



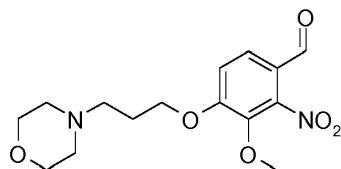
(3)

25 får reagere med etylendiamin, for derved å tilveiebringe en forbindelse med formel (4).

10. Fremgangsmåten ifølge krav 9, hvori trinnet A3 er i nærvær av N-bromsuksinimid.

11. Fremgangsmåten ifølge krav 9 eller 10, hvori trinnet A3 er i et løsningsmiddel, så som diklormetan for eksempel.

12. Fremgangsmåten ifølge ett av kravene 1 til 11, hvori forbindelsen med formel (3):

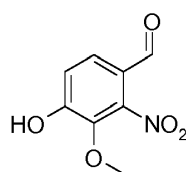


(3)

5

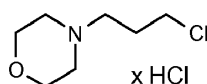
fremstilles av det følgende trinnet A2:

hvor en forbindelse med formel (2):



(2)

får reagere med en forbindelse med formel (2a):



(2a)

10

for derved å tilveiebringe en forbindelse med formel (3).

13. Fremgangsmåten ifølge krav 12, hvori i trinn A2 er forbindelsen med formel (2) i et løsningsmiddel, så som acetonitril for eksempel.

15

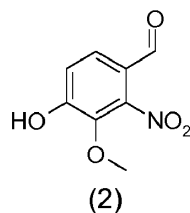
14. Fremgangsmåten ifølge krav 12 eller 13, hvori i trinn A2 er forbindelsen med formel (2) i nærværet av en base, så som kaliumkarbonat for eksempel.

15. Fremgangsmåten ifølge ett av kravene 12 til 14, hvori i trinn A2 er forbindelsen med formel (2a) i et løsningsmiddel, så som acetonitril for eksempel.

20

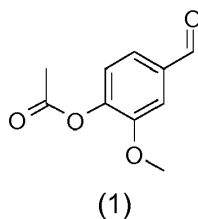
16. Fremgangsmåten ifølge ett av kravene 12 til 15, hvori trinn A2 er med oppvarming, så som under tilbakesløp for eksempel.

17. Fremgangsmåten ifølge ett av kravene 1 til 16, hvori forbindelsen med formel (2):



fremstilles av det følgende trinn A1:

hvor en forbindelse med formel (1):



5

a) får reagere med salpetersyre og svovelsyre, og deretter

b) legge til en base,

for derved å tilveiebringe en forbindelse med formel (2).

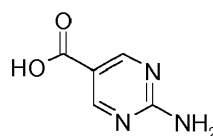
10 **18.** Fremgangsmåten ifølge krav 17, hvori i trinnet A1, a) er forbindelsen med formel (1) i løsning i et løsningsmiddel, så som diklormetan for eksempel.

19. Fremgangsmåten ifølge krav 17 eller 18, hvori i trinnet A1, b) er basen kaliumkarbonat.

15

20. Fremgangsmåten ifølge ett av kravene 17 til 19, hvori i trinnet A1, b) er basen i et løsningsmiddel, så som metanol for eksempel.

21. Fremgangsmåten ifølge ett av kravene 1 til 20, hvori forbindelsen med formel (6b):

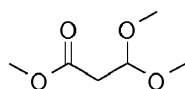


(6b)

20

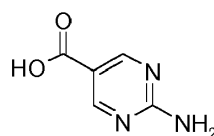
fremstilles av det følgende trinn A7:

hvor en forbindelse med formel (6a):



(6a) :

- a) får reagere med en base, med oppvarming, deretter
 b) etter avkjøling, tilsette metylformiat, deretter
 c) tilsette guanidinhydroklorid, etterfulgt av oppvarming, deretter
 d) tilsette vann og en vandig løsning av en base, etterfulgt av oppvarming, deretter
 5 e) tilsette en vandig løsning av en mineralsyre,
 f) tilsette et amin og filtrere, deretter
 g) tilsette en vandig løsning av en sterk base, deretter
 h) tilsette en vandig løsning av en mineralsyre,
 for derved å tilveiebringe en forbindelse med formel (6b):



10 (6b).

22. Fremgangsmåten ifølge krav 21, hvori i trinnet A7, a) er basen natriummetoksid.

15 **23.** Fremgangsmåten ifølge krav 21 eller 22, hvori i trinnet A7, a) er basen i et løsningsmiddel, så som 1,4-dioksan for eksempel.

24. Fremgangsmåten ifølge ett av kravene 21 til 23, hvori i trinnet A7, a), er oppvarmingen under tilbakeløp.

20 **25.** Fremgangsmåten ifølge ett av kravene 21 til 24, hvori i trinnet A7, b), er avkjølingen til romtemperatur.

26. Fremgangsmåten ifølge ett av kravene 21 til 25, hvori i trinnet A7, c), er oppvarmingen under tilbakeløp.

25 **27.** Fremgangsmåten ifølge ett av kravene 21 til 26, hvori i trinnet A7, d), er basen natriumhydroksid.

30 **28.** Fremgangsmåten ifølge ett av kravene 21 til 27, hvori i trinnet A7, e), er mineralsyren saltsyre.

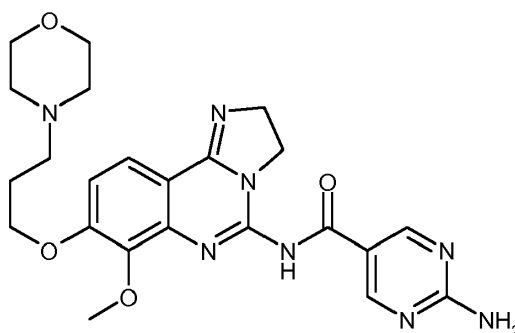
29. Fremgangsmåten ifølge ett av kravene 21 til 28, hvori i trinnet A7, f), er aminet disykloheksylamin.

30. Fremgangsmåten ifølge ett av kravene 21 til 29, hvori i trinnet A7, g), er den sterke basen natriumhydroksid.

31. Fremgangsmåten ifølge ett av kravene 21 til 30, hvori i trinnet A7, h), er mineralsyren saltsyre.

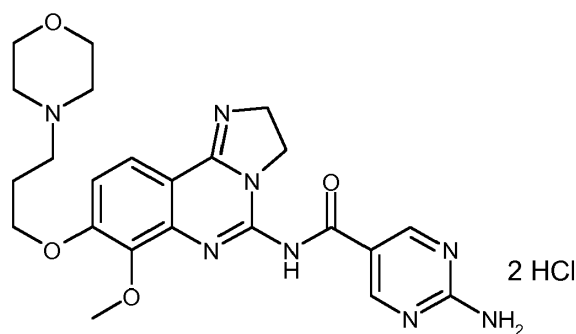
32. Fremgangsmåten ifølge ett av kravene 21 til 31, hvori forbindelsen med formel (6b) renses før neste trinn.

33. Fremgangsmåten ifølge ett av kravene 1 til 32, som videre omfatter det følgende trinn A8:
hvori copanlisib med formel (7):



(7)

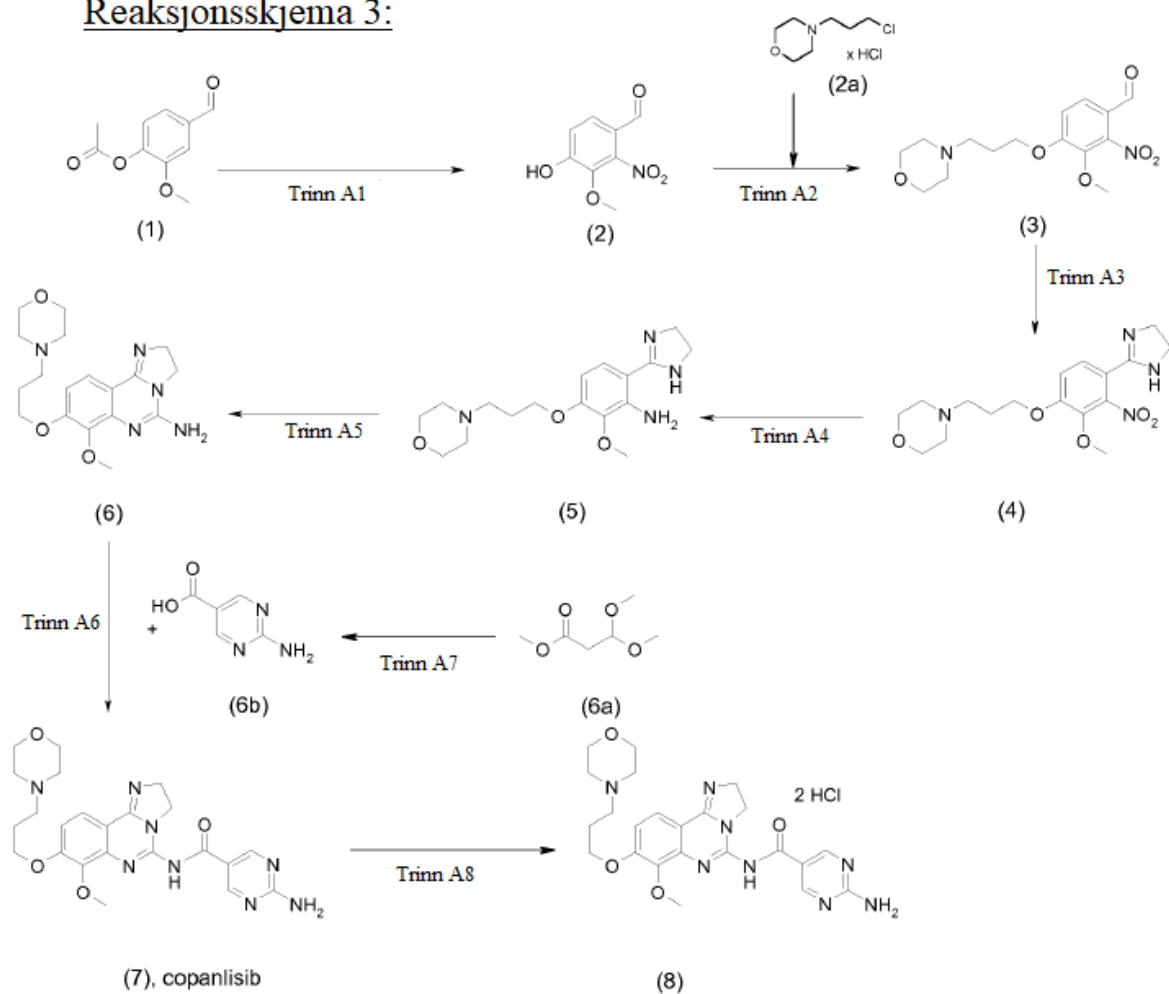
får reagere med hydrogenklorid, for derved å tilveiebringe copanlisibdihydroklorid (8):



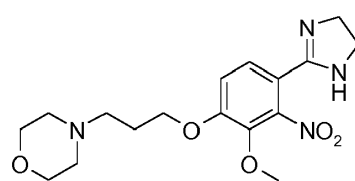
(8).

34. Fremgangsmåten ifølge krav 33, hvori hydrogenkloridet er saltsyre.

35. Fremgangsmåten ifølge ett av kravene 1 til 34, hvori copanlisib fremstilles ved hjelp av de følgende trinnene vist i reaksjonsskjema 3, *infra*:

Reaksjonsskjema 3:

36. Forbindelse valgt fra:

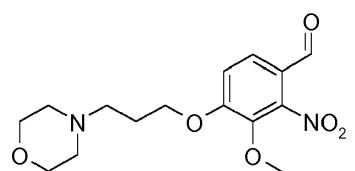


(4)

;

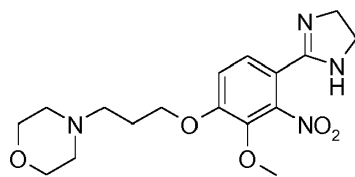
5

og



(3).

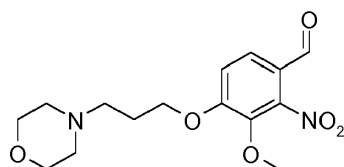
37. Anvendelse av en forbindelse valgt fra:



(4)

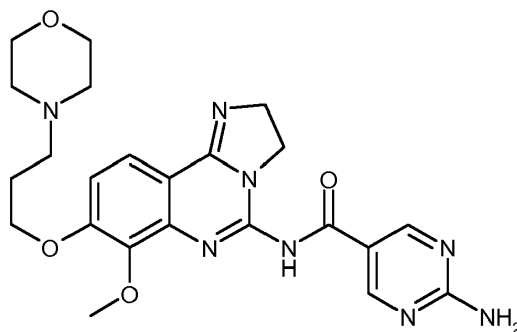
;

og



(3) ;

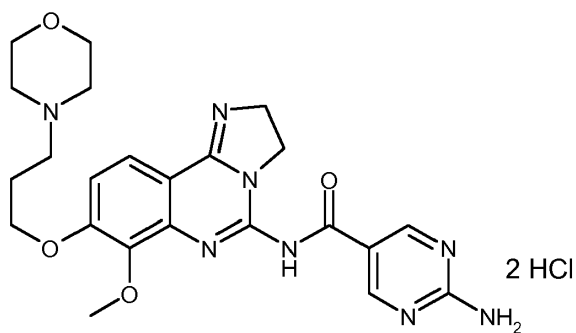
5 for fremstilling av copanlisib (7):



(7),

eller

copanlisibdihydroklorid (8):



(8).