



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3438096 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 239/96 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

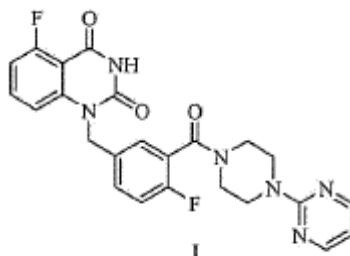
(45)	Translation Published	2021.05.10
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.12.02
(86)	European Application Nr.	17773281.5
(86)	European Filing Date	2017.03.31
(87)	The European Application's Publication Date	2019.02.06
(30)	Priority	2016.04.01, CN, 201610202881
(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	Impact Therapeutics, Inc, Room 603, No.3 Building 111 Xiangke Road China (Shanghai) Pilot Free Trade Zone, Shanghai 201210, Kina
(72)	Inventor	CAI, Suixiong, Room 901No. 14 Building573 Bibo Road, Shanghai 201203, Kina HUANG, Ping, Room 301No. 7 Building90 Delin RoadPudong New District, Shanghai 200131, Kina
(74)	Agent or Attorney	HÅMSØ PATENTBYRÅ AS, Postboks 9, 4068 STAVANGER, Norge

(54)	Title	MANUFACTURING PROCESS FOR 1-(ARYLMETHYL) QUINAZOLINE-2,4 (1H, 3H)-DIONE
(56)	References Cited:	CN-A- 103 097 361 WO-A1-2012/130166 WO-A1-2012/125521

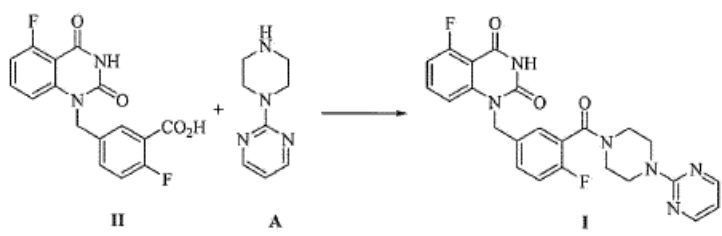
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters 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/>

P a t e n t k r a v

1. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse av Formel I:



hvor fremgangsmåten omfatter et trinn for å reagere en forbindelse av Formel II med en forbindelse av Formel A ved 70~80 °C ved røring i nærvær av et kondensasjonsmiddel, en organisk base og et organisk løsemiddel ved kondensasjon:



og etter at røring ved 70~80 °C er fullført, kjøles reaksjonsvæsken ned til 0~5 °C og røres i en passende tid, og filtreres for å tilveiebringe forbindelsen av Formel I.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor fremgangsmåten omfatter én eller flere av følgende karakteristikk:

kondensasjonsmidlet er valgt fra 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-yl)- N,N,N',N'-tetrametyluronium heksafluorofosfat, O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluronium tetrafluorborat, O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametyl-uronium-heksafluorofosfat og propylfosforsyreanhydrid, eller hvilken som helst blanding derav; fortrinnsvis propylfosforsyreanhydrid;

den organiske basen er valgt fra N-metylmorfolin og DIPEA, eller hvilken som helst blanding derav; fortrinnsvis DIPEA; og

det organiske løsemidlet er EtOAc.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2, hvor fremgangsmåten omfatter én eller flere av følgende karakteristikk:

for 1 mol av forbindelsen av Formel II anvendes 1,3~2,0 mol av kondensasjonsmidlet;

for 1 mol av forbindelsen av Formel II anvendes 2,8~3,5 mol av den organiske basen;

volumet av anvendt organisk løsemiddel er 15~30 ganger volumet av forbindel-

for 1 mol av forbindelsen av Formel II anvendes 1,0~1,3 mol av forbindelsen av Formel A.

- 5 en blandet væske av en forbindelse av Formel II, et organisk løsemiddel, et kondensasjonsmiddel og en organisk base røres ved 65~75 °C frem til alt fast stoff er oppløst, og deretter tilføres forbindelsen av Formel A; fortrinnsvis løses forbindelsen av Formel A opp i samme organiske løsemiddel som ble brukt til å løse opp forbindelsen av Formel II:

etter at røring ved 70~80 °C er fullført, kjøles reaksjonsvæsken ned til 0~5 °C og røres i ytterligere 4~6 timer, og filtreres for å tilveiebringe forbindelsen av Formel I; fortrinnsvis blandes det faste stoffet fremstilt fra filtreringen, til slurry med et organisk løsemiddel ved 0~5 °C og filtreres på nytt.

- fortrinnsvis løses reaksjonsproduktet fremstilt fra kondensasjonsreaksjonen, opp i DMSO, med et volumforhold av DMSO til reaksjonsprodukt som ikke er større enn 10, og blandingen røres ved 15~25 °C i 2~4 timer; deretter tilføres rent vann med et volumforhold av vann til reaksjonsprodukt som ikke er større enn 10, dråpevis innen to timer, og blandingen røres ved 15~25 °C i 8~10 timer og filtreres; fortrinnsvis blandes den fremstilte filterkaken til slurry med rent vann, med et volumforhold av rent vann til reaksjonsprodukt som ikke er større enn 10, ved ovennevnte temperatur i 4~6 timer igjen, filtreres, og filterkaken vaskes med rent vann og tørkes under vakuum for å tilveiebringe den rensede forbindelsen av Formel I.

-

30 i et løsemiddel hydrolyseres forbindelsen av Formel III i nærvær av en uorganisk base, deretter justeres pH-verdien til reaksjonsvæsken til 2~3 for å tilveiebringe forbindelsen av Formel II.

7. Fremgangsmåte ifølge krav 6, hvor den nevnte fremgangsmåten omfatter én eller flere av følgende karakteristikk:

løsemidlet er valgt fra alkoholisk løsemiddel slik som MeOH og/eller EtOH;
og/eller vann;

løsemidlet er fortrinnsvis valgt fra alkoholisk løsemiddel, hvor mengden alkoholisk løsemiddel er 0,8~1,3 ganger volumet av forbindelsen av Formel III;

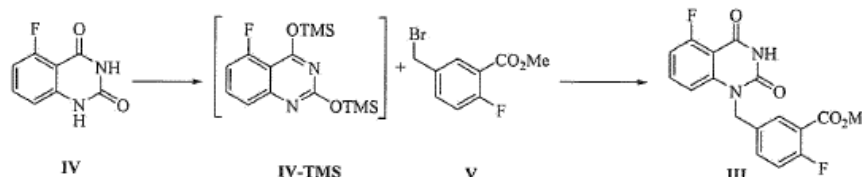
den uorganiske basen er en vannløsning av KOH og/eller NaOH;

for 1 mol av forbindelsen av Formel III anvendes 1,5~2,0 mol av den uorganiske basen;

en blanding av forbindelsen av Formel III, et organisk løsemiddel og en vannholdig uorganisk baseløsning røres ved 40~50 °C i 16~30 timer, fortrinnsvis 24~30 timer, slik at en hydrolysereaksjon blir mulig; og

etter at hydrolysereaksjonen er ferdig, kjøles reaksjonsvæsken ned til 10~25 °C, hvortil vann tilføres, og en uorganisk syre tilføres dråpevis for å justere pH-verdien til reaksjonsvæsken til 2~3; blandingen røres i 1~2 timer, og filtreres så for å tilveiebringe forbindelsen av Formel II.

8. Fremgangsmåte ifølge krav 6 eller 7, hvor forbindelsen av Formel III fremstilles ved en fremgangsmåte som omfatter følgende trinn:



1) i et organisk løsemiddel refluksføres forbindelsen av Formel IV med heksametyldisilazan i nærvær av en uorganisk syre for å tilveiebringe mellomproduktet av Formel IV-TMS som er beskyttet av trimetylsiloksy-gruppen; og

2) under vannfrie forhold refluksreageres mellomproduktet av Formel IV-TMS med forbindelsen av Formel V i et organisk løsemiddel for å tilveiebringe forbindelsen av Formel III.

9. Fremgangsmåte ifølge krav 8, hvor trinnet 1) omfatter én eller flere av følgende karakteristikk:

det organiske løsemidlet er toluen;

den uorganiske syren er svovelsyre;

mengden av det organiske løsemidlet er 7~9 ganger volumet av forbindelsen av Formel IV;

for 1 mol av forbindelsen av Formel IV anvendes 2,0~3,0 mol av heksametyldisilazan;

for 1 mol av forbindelsen av Formel IV anvendes 0,04~0,06 mol av den uorganiske syren;

reflukseringen omfatter røring ved 105~120  C frem til alt fast stoff er fullstendig oppløst; og

etter refluksing kjøles reaksjonsvæsken ned til 55~65  C i en inert atmosfære, konsentreres så, og den fremstilte konsentrerte løsningen kjøles ned til 15~30  C i en inert atmosfære for å tilveiebringe forbindelsen av Formel IV-TMS.

10. Fremgangsmåte ifølge krav 8 eller 9, hvor trinnet 2) omfatter én eller flere av følgende karakteristikk:

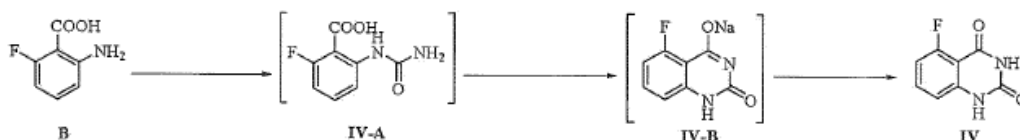
det organiske løsemidlet er N-metyl-2-pyrrolidon og/eller N,N-dimetylformamid;

reflukseringen omfatter røring ved 105~115  C i 12~18 timer;

for 1 mol av forbindelsen av Formel IV-TMS anvendes 1,0~1,3 mol av forbindelsen av Formel V; og

etter at refluksingen er ferdig, tilføres dioksan til reaksjonsvæsken, som kjøles ned til 65~75  C, så tilføres det alkoholiske løsemidlet, og blandingen røres ved 65~75  C i omtrent 0,5~1 time; reaksjonsvæsken kjøles ned til 0~5  C og røres i 1~2 timer, og filtreres for å tilveiebringe forbindelsen av Formel III; fortrinnsvis er det alkoholiske løsemidlet MeOH og/eller EtOH, mengden av det alkoholiske løsemidlet er 2,5~3,5 ganger volumet av forbindelsen av Formel IV-TMS; fortrinnsvis er mengden dioksan 1,0~1,5 ganger volumet av forbindelsen av Formel IV-TMS.

11. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 8~10, hvor forbindelsen av Formel IV er fremstilt ved en fremgangsmåte som omfatter følgende trinn:



1) forbindelsen av Formel B reageres med en vannholdig cyanatl sning først, og reageres deretter med en vannholdig uorganisk basel sning; og

2) pH-verdien i den vannholdige løsningen til produktet i trinn 1) justeres til 5~6 for å tilveiebringe forbindelsen av Formel IV.

12. Fremgangsmåte ifølge krav 11, hvor trinn 1) omfatter én eller flere av følgende karakteristikk:

cyanatet er KOCN;

for 1 mol av forbindelsen av Formel B anvendes 1,0~1,5 mol cyanat, og den vannholdige cyanatl sningen fremstilles ved å løse opp 1,0~1,5 mol cyanat i vann, hvor volumforholdet av vann til forbindelsen av Formel B er 2,0~3,0;

forbindelsen av Formel B tilføres vannet først, deretter tilføres eddiksyre, og blandingen røres ved 5~15  C;

for 1 mol av forbindelsen av Formel B anvendes 1,0~1,5 mol eddiksyre, og volumforholdet av vann til forbindelsen av Formel B er 30~40;

den vannholdige cyanatløsningen tilføres dråpevis til en blandet væske av forbindelsen av Formel B, eddiksyre og vann, og blandingen røres frem til reaksjonen er ferdig;

den vannholdige uorganiske baseløsningen er en vannholdig løsning av KOH og/eller NaOH;

for 1 mol av forbindelsen av Formel B er mengden av nevnte uorganiske base 7~8 mol, og den vannholdige uorganiske baseløsningen fremstilles ved å løse opp den uorganiske basen i vann, hvor volumforholdet av vann til forbindelsen av Formel B er 2~4; og

den vannholdige uorganiske baseløsningen tilføres under 0 °C, deretter røres blandingen ved 10~25 °C frem til reaksjonen er ferdig; fortrinnsvis, etter at reaksjonen er ferdig, kjøles reaksjonsvæsken ned til 0~5 °C, røres i 2~4 timer til, og filtreres.

13. Fremgangsmåte ifølge krav 11 eller 12, hvor trinn 2) omfatter én eller flere av følgende karakteristikk:

produktet fremstilt fra trinn 1) tilføres til vannet, og blandingen varmes opp til 85~95 °C og røres ved denne temperaturen i 1,5~3 timer for å tilveiebringe en vannholdig løsning av nevnte reaksjonsprodukt;

produktet fra trinn 1) løses opp i vann, hvor volumforholdet av vann til forbindelsen av Formel B er 25~35; og

pH-verdien av reaksjonsvæsken justeres til 5~6 med eddiksyre, og blandingen røres ved 85~95 °C i 1~3 timer, deretter kjøles reaksjonsvæsken ned til 0~5 °C, røres i 2~4 timer, og filtreres for å tilveiebringe forbindelsen av Formel IV.

14. Fremgangsmåte ifølge krav 4, hvor

det organiske løsemidlet er EtOAc;

kondensasjonsmidlet er propyl-fosforsyreanhydrid;

den organiske basen er DIPEA;

for 1 mol av forbindelsen av Formel II anvendes 1,3~2,0 mol av kondensasjonsmidlet;

for 1 mol av forbindelsen av Formel II anvendes 2,8~3,5 mol av den organiske basen;

volumet av det organiske løsemidlet er 15~25 ganger volumet av forbindelsen av Formel II; og

for 1 mol av forbindelsen av Formel II anvendes 1,0~1,3 mol av forbindelsen av Formel A.

15. Fremgangsmåte ifølge krav 14, hvor, etter at det fremstilte faste stoffet fra filtreringen er blandet til slurry med det organiske løsemidlet ved 0~5 °C og er filtrert på nytt, det resulterende produktet utsettes for rekrySTALLISERING som omfatter å løse opp det resulterende produktet i DMSO, med et volumforhold av DMSO til det resulterende produktet som ikke

er større enn 10, røre den resulterende blandingen ved 15~25 °C i 2~4 timer; tilføre rent vann, med et volumforhold av vann til det resulterende produktet som ikke er større enn 10, dråpevis innen to timer; røre den resulterende blandingen ved 15~25 °C i 8~10 timer og filtrere; blande den fremstilte filterkaken til slurry med rent vann, med et volumforhold av rent vann til det resulterende produktet som ikke er større enn 10, ved ovennevnte temperatur i 4~6 timer igjen, filtrere, og vaske filterkaken med rent vann og tørke den under vakuum for å tilveiebringe den rensede forbindelsen av Formel I.