



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3658547 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 403/04 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 295/155 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.11.06
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.08.16
(86)	European Application Nr.	18838718.7
(86)	European Filing Date	2018.07.25
(87)	The European Application's Publication Date	2020.06.03
(30)	Priority	2017.07.28, KR, 20170096226
(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:	KH ; MA ; MD ; TN
(73)	Proprietor	Yuhan Corporation, 74 Noryangjin-ro Dongjak-gu, Seoul 06927, Sør-Korea
(72)	Inventor	OH, Sang-Ho, 967-2004 6 Gosan-ro 539beon-gil, Gunpo-si Gyeonggi-do 15821, Sør-Korea KHOO, Ja-Heouk, 725-204 119 Gwangjeong-ro, Gunpo-si Gyeonggi-do 15825, Sør-Korea LIM, Jong-Chul, 3104-901 26 Dongbaek 4-ro Giheung-gu, Yongin-si Gyeonggi-do 17007, Sør-Korea LEE, Doo-Byung, 203-401 66 Yonggu-daero 2771beon-gil Suji-gu, Yongin-si Gyeonggi-do 16865, Sør-Korea LEE, Jung-Ae, 209-802 435 Olympic-ro Songpa-gu, Seoul 05507, Sør-Korea LEE, Jun-Sup, 1001-1802 24 Heungdeokjungang-ro 105beon-gil Giheung-gu, Yongin-si Gyeonggi-do 16951, Sør-Korea JU, Hyun, 403-802 55 Dongtansunhwan-daero 26-gil, Hwaseong-si Gyeonggi-do 18466, Sør-Korea SHIN, Woo-Seob, 542-802 12 Maeyeong-ro 310beon-gil Yeongtong-gu, Suwon-si Gyeonggi-do 16697, Sør-Korea JEON, Sang-Seol, 12-19 Yeongtong-ro 241beon-gil Yeongtong-gu, Suwon-si Gyeonggi-do 16679, Sør-Korea
(74)	Agent or Attorney	AWA NORWAY AS, Postboks 1052 Hoff, 0218 OSLO, Norge

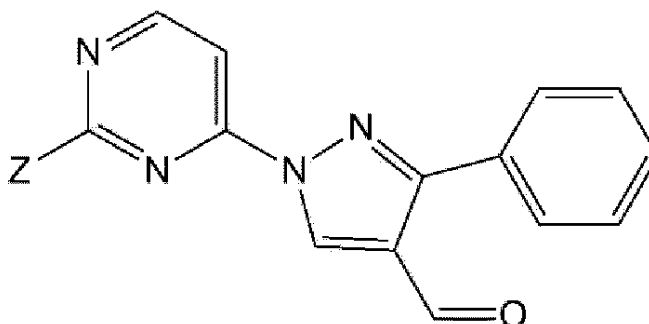
-
- (54) Title **PROCESS FOR PREPARING N-(5-(4-(4-FORMYL-3-PHENYL-1H-PYRAZOL-1-YL)PYRIMIDIN-2-YLAMINO)-4-METHOXY-2-MORPHOLINOPHENYL)ACRYLAMIDE**
- (56) References Cited:
- WO-A1-2011/060295
WO-A1-2013/014448
WO-A1-2013/096630
CN-A- 104 788 427
US-A1- 2010 029 610
US-A1- 2016 102 076
HU, J. et al.: "Discovery of selective EGFR modulator to inhibit L858R/T790M double mutants bearing a N-9-Diphenyl-9H-purin-2-amine scaffold", Bioorganic & Medicinal Chemistry, vol. 26, no. 8, 17 February 2018 (2018-02-17), pages 1810-1822, XP055571866,

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 N-(5-(4-(4-formyl-3-fenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoksy-2-morfolinofenyl)akrylamid, hvilken fremgangsmåte omfatter å omsette tert-butyl(5-akrylamido-2-metoksy-4-morfolinofenyl)karbamat eller N-(5-amino-4-metoksy-2-morfolinofenyl)akrylamid med en forbindelse med formel 13:

<Formel 13>



hvor Z er halogen.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor nevnte N-(5-amino-4-metoksy-2-morfolinofenyl)akrylamid erholdes ved å omsette tert-butyl(5-akrylamido-2-metoksy-4-morfolinofenyl)karbamat med en syre.
3. Fremgangsmåte ifølge krav 2, hvor nevnte syre er én eller flere valgt fra gruppen bestående av saltsyre, svovelsyre, fosforsyre, salpetersyre, eddiksyre, maursyre, sulfonsyre og p-toluensulfonsyre.
4. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor omsetningen av tert-butyl(5-akrylamido-2-metoksy-4-morfolinofenyl)karbamat med forbindelsen med formel 13 utføres i nærvær av en syre.
5. Fremgangsmåte ifølge krav 4, hvor nevnte syre er én eller flere syrer valgt fra gruppen bestående av saltsyre, svovelsyre, fosforsyre, salpetersyre, eddiksyre, maursyre, sulfonsyre og p-toluensulfonsyre.
6. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor omsetningen av nevnte N-(5-amino-4-metoksy-2-morfolinofenyl)akrylamid med forbindelsen med formel 13 utføres i nærvær av en metallkatalysator, en ligand og en base,

valgfritt:

(i) hvor nevnte metallkatalysator er én eller flere katalysatorer valgt fra gruppen bestående av palladium, kobber, jern, kadmium, sink og nikkel; eller

(ii) hvor nevnte metallkatalysator er én eller flere katalysatorer valgt fra gruppen bestående av palladium, kobber, jern, kadmium, sink og nikkel, og hvor nevnte metallkatalysator er palladiumacetat, palladiumacetylacetonat, bis(dibenzylidenaceton)palladium eller tris(dibenzylidenaceton)dipalladium; eller

(iii) hvor nevnte ligand er én eller flere ligander valgt fra gruppen bestående av 2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftalen, 1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen og 4,5-bis(difenylfosfino)-9,9-dimetylanten;

eller

(iv) hvor nevnte base er én eller flere baser valgt fra gruppen bestående av kalium-tert-butoksid, natriumhydroksid, kaliumhydroksid, natriumhydrid, natriumkarbonat, kaliumkarbonat, kaliumfosfat, natriumfosfat, cesiumkarbonat, 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en, 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan, 1,5-diazabicyklo[4.3.0]non-5-en, pyridin, trietylamin, diisopropylamin og diisopropyletylamin.

7. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor omsetningen av N-(5-amino-4-metoksy-2-morfolinofenyl)akrylamid med forbindelsen med formel 13 utføres i nærvær av en syre,

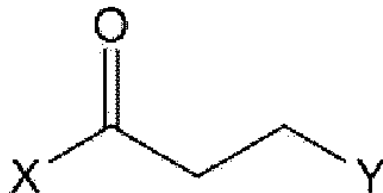
20 valgfritt hvor nevnte syre er én eller flere syrer valgt fra gruppen bestående av saltsyre, svovelsyre, fosforsyre, salpetersyre, eddiksyre, maursyre, sulfonsyre og p-toluensulfonsyre.

8. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvor nevnte tert-butyl-(5-akrylamido-2-metoksy-4-morfolinofenyl)karbamat erholdes ved en fremgangsmåte omfattende å

(i) omsette tert-butyl(5-amino-2-metoksy-4-morfolinofenyl)karbamat med en forbindelse med formel 11 for å danne en forbindelse med formel 5; og

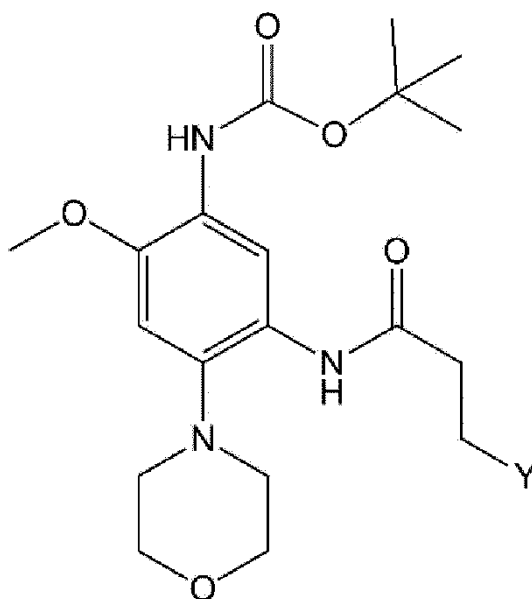
(ii) omsette forbindelsen med formel 5 med en base for å erholde tert-butyl(5-akrylamido-2-metoksy-4-morfolinofenyl)karbamat:

<Formel 11>



5

<Formel 5>



hvor X og Y er, uavhengig av hverandre, halogen.

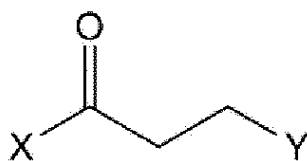
9. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvor nevnte tert-butyl(5-akrylamido-2-metoksy-4-morfolinofenyl)karbamat erholdes ved en fremgangsmåte omfattende å

10

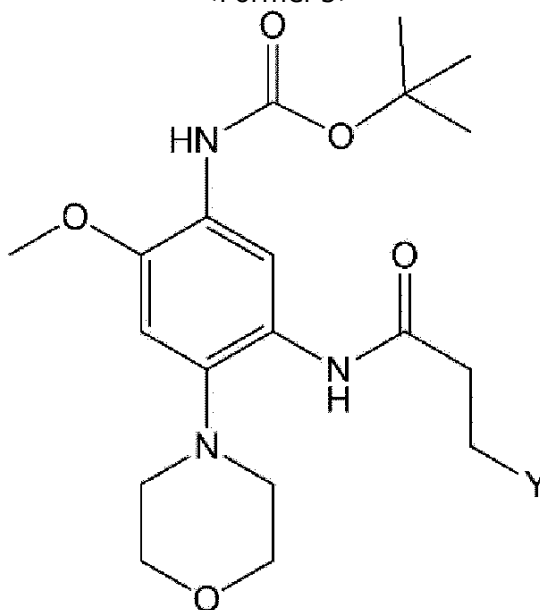
(i) omsette tert-butyl(5-amino-2-metoksy-4-morfolinofenyl)karbamat med en forbindelse med formel 11 for å danne en forbindelse med formel 5; og

(ii) omsette forbindelsen med formel 5 med en base for å erholde tert-butyl(5-akrylamido-2-metoksy-4-morfolinofenyl)karbamat:

<Formel 11>



<Formel 5>



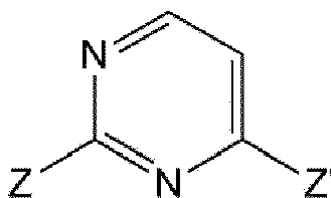
5 hvor X og Y er, uavhengig av hverandre, halogen, og:

- a) hvor trinn (i) og trinn (ii) utføres i en én-pott-reaksjon uten å isolere forbindelsen med formel 5; eller
- b) hvor omsetningen i trinn (i) eller omsetningen i trinn (ii) utføres i nærvær av én eller flere baser valgt fra gruppen bestående av kalium-tert-butoksid, natriumhydroksid, kaliumhydroksid, litiumhydroksid, natriumhydrid, natriumkarbonat, natriumbikarbonat, kaliumkarbonat, kaliumfosfat, natriumfosfat, 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en, 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan, 1,5-diazabicyklo[4.3.0]non-5-en, pyridin, trietylamin, diisopropylamin og diisopropyletylamin; eller
- c) hvor nevnte tert-butyl(5-amino-2-metoksy-4-morfolinofenyl)karbamat 15 erholdes ved å utføre en reduksjon av tert-butyl(2-metoksy-4-morfolino-5-nitrofenyl)karbamat, valgfritt:
 - i. hvor nevnte reduksjon utføres med et reduksjonsmiddel valgt fra gruppen bestående av maursyre og ammoniumformat; eller

- ii. hvor nevnte reduksjon utføres i nærvær av en katalysator valgt fra gruppen bestående av palladium, palladium/karbon, sink, kobber, magnesium og platinum; eller
- 5 iii. hvor nevnte tert-butyl(2-metoksy-4-morfolino-5-nitrofenyl)karbammat erholdes ved å omsette tert-butyl(4-fluor-2-metoksy-5-nitrofenyl)karbammat med morfolin; eller
- 10 iv. hvor nevnte tert-butyl(2-metoksy-4-morfolino-5-nitrofenyl)karbammat erholdes ved å omsette tert-butyl(4-fluor-2-metoksy-5-nitrofenyl)karbammat med morfolin, og hvor omsetningen utføres i nærvær av én eller flere baser valgt fra gruppen bestående av natriumhydrid, natrium-C₁-C₆-alkoksid, kalium-C₁-C₆-alkoksid, natriumkarbonat, kaliumkarbonat, litiumkarbonat, cesiumkarbonat, natriumbikarbonat, kaliumbikarbonat, kaliumfosfat, 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en, 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan, 1,5-diazabicyklo[4.3.0]non-5-en, pyridin, dimetylaminopyridin, trietylamin og
- 15 diisopropyletylamin; eller
- v. hvor nevnte tert-butyl(2-metoksy-4-morfolino-5-nitrofenyl)karbammat erholdes ved å omsette tertbutyl(4-fluor-2-metoksy-5-nitrofenyl)karbammat med morfolin, og hvor nevnte tert-butyl(4-fluor-2-metoksy-5-nitrofenyl)-karbammat erholdes ved å omsette 4-fluor-2-metoksy-5-nitroanilin med
- 20 dibutyldikarbonat.

10. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvor nevnte forbindelse med formel 13 erholdes ved å omsette en forbindelse med formel 14 med 3-fenyl-1H-pyrazol-4-karbaldehyd

<Formel 14>



25

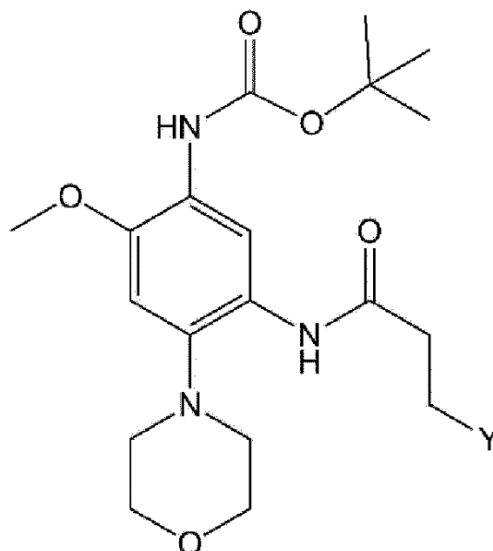
hvor Z og Z' er, uavhengig av hverandre, halogen.

11. N-(5-amino-4-metoksy-2-morfolinofenyl)akrylamid.

12. tert-Butyl(5-akrylamido-2-metoksy-4-morfolinofenyl)karbamat.

13. Forbindelse med formel 5 eller et salt derav:

<Formel 5>



5 hvor Y er halogen.

14. tert-Butyl(5-amino-2-metoksy-4-morfolinofenyl)karbamat.

15. tert-Butyl(2-metoksy-4-morfolino-5-nitrofenyl)karbamat.