



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 3831833 B1

NORWAY

(19) NO  
(51) Int Cl.  
**C07D 487/04 (2006.01)**  
**A61K 31/519 (2006.01)**  
**A61P 35/00 (2006.01)**

**Norwegian Industrial Property Office**

---

|      |                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (45) | Translation Published                                                | 2023.02.20                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| (80) | Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent | 2022.10.26                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| (86) | European Application Nr.                                             | 20201979.0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| (86) | European Filing Date                                                 | 2016.02.26                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| (87) | The European Application's Publication Date                          | 2021.06.09                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| (30) | Priority                                                             | 2015.02.27, US, 201562121697 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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|      | Designated Validation States:                                        | MA ; MD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| (62) | Divided application                                                  | EP3262046, 2016.02.26                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| (73) | Proprietor                                                           | Incyte Holdings Corporation, 1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, DE 19803, USA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| (72) | Inventor                                                             | QIAO, Lei, 1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, DE 19803, USA<br>WENG, Lingkai, 28 Landmark Drive, Malvern, PA 19355, USA<br>SHI, ChongSheng Eric, 226 Hoyer Court, Wilmington, DE 19803, USA<br>MELONI, David, 127 Megan Drive, Bear, DE 19701, USA<br>LIN, Qiyan, 6 Henlopen Court, Newark, DE 19711, USA<br>XIA, Michael, 304 Clubhouse Lane, Wilmington, DE 19810, USA<br>SHARIEF, Vaqar, 512 Old Baltimore Pike, Newark, DE 19702, USA<br>FRIETZE, William, 900 Merrybell Lane, Kennett Square, PA 19348, USA<br>JIA, Zhongjiang, 516 Silver Fox Road, Kennett Square, PA 19348, USA<br>PAN, Yongchun, 11 Emsley Dr, Wilmington, DE 19810, USA<br>LIU, Pingli, 205 Pilot Court, Newark, DE 19702, USA<br>YUE, Tai-Yuen, 501 Blackbird Drive, Hockessin, DE 19707, USA<br>ZHOU, Jiacheng, 46 Bay Boulevard, Newark, DE 19702, USA |
| (74) | Agent or Attorney                                                    | AWA NORWAY AS, Hoffsvæien 1A, 0275 OSLO, Norge                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

---

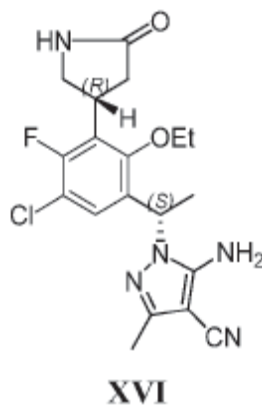
(54) Title                   **PROCESSES FOR THE PREPARATION OF A PI3K INHIBITOR**

(56) References  
Cited:                   US-A1- 2014 249 132

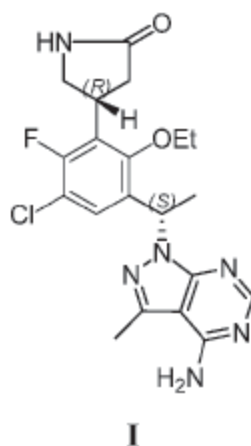
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters 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, omfattende å omsette en forbindelse med formel **XVI**:



med formamidinacetat for å danne en forbindelse med formel **I**:

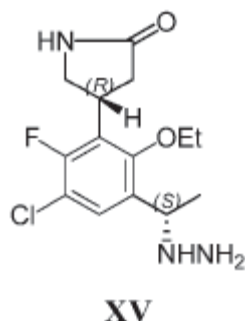


5

valgfritt hvor:

- (a) nevnte omsetning av forbindelsen med formel **XVI** med formamidinacetat utføres i en løsningsmiddelkomponent omfattende 1,2-etandiol; og/eller
- (b) nevnte omsetning av forbindelsen med formel **XVI** med formamidinacetat utføres ved en temperatur fra ca. 100°C til ca. 105°C; og/eller
- (c) ca. 8 til ca. 10 ekvivalenter formamidinacetat brukes basert på 1 ekvivalent av forbindelsen med formel **XVI**.
- 10

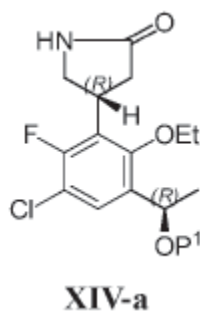
2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, ytterligere omfattende å fremstille forbindelsen med formel **XVI** ved en fremgangsmåte omfattende å omsette en forbindelse med formel **XV**:



5 med (1-etoksyetyliden)malononitril i nærvær av et tertiært amin; valgfritt hvor:

- (a) nevnte tertiære amin er N-metylpyrrolidinon; og/eller
- (b) nevnte omsetning av forbindelsen med formel **XV** med (1-etoksyetyliden)-malononitril utføres ved ca. romtemperatur.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 2, ytterligere omfattende å fremstille  
10 forbindelsen med formel **XV** ved en fremgangsmåte omfattende å omsette en forbindelse med formel **XIV-a**:



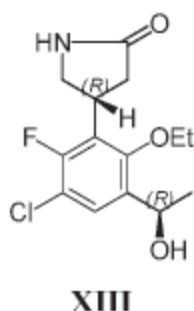
med hydrazin i nærvær av et tertiært amin, hvor P<sup>1</sup> er C<sub>1-6</sub>-alkylsulfonyl; valgfritt hvor:

- 15 (a) nevnte tertiære amin er N-metylpyrrolidinon; og/eller
- (b) nevnte omsetning av forbindelsen med formel **XIV-a** med hydrazin utføres ved en temperatur fra ca. 35°C til ca. 60°C; og/eller

(c) nevnte omsetning av forbindelsen med formel **XIV-a** med hydrazin utføres i en løsningsmiddelkomponent omfattende diklormetan; og/eller

(d) P<sup>1</sup> er en metansulfonylgruppe.

4. Fremgangsmåte ifølge krav 3, ytterligere omfattende å fremstille  
5 forbindelsen med formel **XIV-a** ved en fremgangsmåte omfattende å omsette en forbindelse med formel **XIII**:

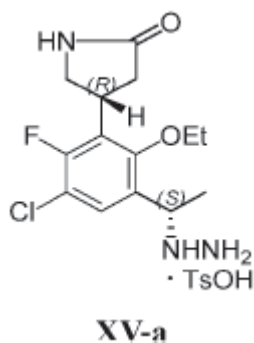


med C<sub>1-6</sub>-alkylsulfonylhalogenid i nærvær av et tertiært amin; valgfritt hvor:

- (a) nevnte C<sub>1-6</sub>-alkylsulfonylhalogenid er metansulfonylchlorid; og/eller
- 10 (b) nevnte tertiære amin er N,N-diisopropyletylamin; og/eller
- (c) ca. 1,1 til ca. 1,5 ekvivalenter alkylsulfonylhalogenid brukes basert på 1 ekvivalent av forbindelsen med formel **XIII**.
5. Fremgangsmåte ifølge krav 4, hvor nevnte omsetning av nevnte forbindelse med formel **XIII** med C<sub>1-6</sub>-alkylsulfonylhalogenid utføres:
- 15 (a) ved en temperatur fra ca. -10°C til ca. 5°C; og/eller
- (b) i en løsningsmiddelkomponent omfattende diklormetan.
6. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvor trinnene med: (i) omsetning av nevnte forbindelse med formel **XIII** med C<sub>1-6</sub>-alkylsulfonylhalogenid; (ii) omsetning av nevnte forbindelse med formel **XIV-a** med hydrazin i  
20 nærvær av et tertiært amin for å danne en forbindelse med formel **XV**; og (iii) omsetning av nevnte forbindelse med formel **XV** med formamidinacetat for å danne

en forbindelse med formel **XVI** utføres i samme reaksjonsbeholder uten isolasjon av forbindelsen med formel **XIV-a** eller forbindelsen med formel **XV**.

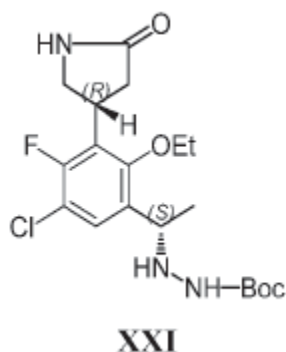
7. Fremgangsmåte ifølge krav 1, ytterligere omfattende å fremstille forbindelsen med formel **XVI** ved en fremgangsmåte omfattende å omsette et salt med formel **XV-a**:



med (1-etoksyetyliden)malononitril i nærvær av et tertiært amin, hvor TsOH er p-toluensulfonsyre; valgfritt hvor:

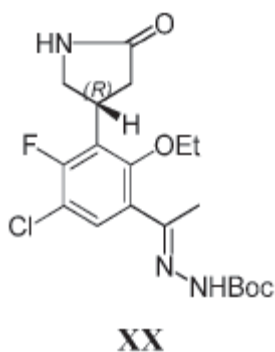
- (a) nevnte tertiære amin er N,N-diisopropyletylamin; og/eller
- 10 (b) nevnte omsetning av et salt med formel **XV-a** med (1-etoksyetyliden)-malononitril utføres ved ca. romtemperatur; og/eller
- (c) ca. 1,3 til ca. 1,6 ekvivalenter (1-etoksyetyliden)malononitril brukes basert på 1 ekvivalent av saltet med formel **XV-a**; og/eller
- (d) nevnte omsetning av saltet med formel **XV-a** med (1-etoksyetyliden)-
- 15 malononitril utføres i en løsningsmiddelkomponent omfattende etanol.

8. Fremgangsmåte ifølge krav 7, ytterligere omfattende å fremstille saltet med formel **XV-a** ved en fremgangsmåte omfattende å omsette en forbindelse med formel **XXI**:



med p-toluensulfonsyre, hvor Boc er tert-butoksykarbonyl; valgfritt hvor:

- (a) nevnte p-toluensulfonsyre er p-toluensulfonsyremonohydrat; og/eller
  - (b) ca. 1,3 til ca. 1,6 ekvivalenter p-toluensulfonsyre brukes basert på 1  
5 ekvivalent av forbindelsen med formel **XXI**; og/eller
  - (c) nevnte omsetning av nevnte forbindelse med formel **XXI** med p-toluensulfonsyre utføres ved en temperatur fra ca. 45°C til ca. 65°C; og/eller
  - (d) nevnte omsetning av nevnte forbindelse med formel **XXI** med p-toluensulfonsyre utføres i en løsningsmiddelkomponent omfattende etanol.
- 10 9. Fremgangsmåte ifølge krav 8, hvor trinnene med: (i) omsetning av nevnte forbindelse med formel **XXI** med p-toluensulfonsyre for å danne et salt med formel **XV-a**; og (ii) omsetning av nevnte salt med formel **XV-a** med (1-etoksyetyliden)-malononitril utføres i samme reaksjonsbeholder uten isolasjon av saltet med formel **XV-a**.
- 15 10. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 8-9, ytterligere omfattende å fremstille forbindelsen med formel **XXI** ved en fremgangsmåte omfattende å omsette en forbindelse med formel **XX**:

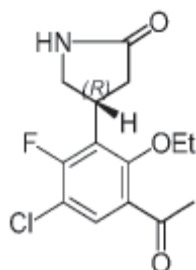


med hydrogengass i nærvær av én eller flere uavhengig valgte hydrogeneringskatalysatorer, hvor Boc er t-butoksykarbonyl.

11. Fremgangsmåte ifølge krav 10, hvor nevnte omsetning av forbindelsen med formel **XX** med hydrogengass utføres i nærvær av to uavhengig valgte hydrogeneringskatalysatorer; valgfritt hvor én hydrogeneringskatalysator er bis(1,5-cyklooktadien)rhodium(I)tetrafluorborat og den andre er (R)-(-)-1-[(S)-2-[bis(4-trifluormetylfenyl)fosfin]ferrocenyl]etyl-di-t-butylfosfin.

12. Fremgangsmåte ifølge krav 11 hvor:

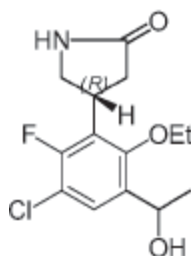
- (a) ca. 13,5 til ca. 14,5 ekvivalenter av forbindelsen med formel **XX** brukes basert på 1 ekvivalent bis(1,5-cyklooktadien)rhodium(I)tetrafluorborat; og/eller
- (b) ca. 12 til ca. 13 ekvivalenter av forbindelsen med formel **XX** brukes basert på 1 ekvivalent (R)-(-)-1-[(S)-2-[bis(4-trifluormetylfenyl)fosfin]ferrocenyl]etyl-di-t-butylfosfin.
13. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 10-12, hvor nevnte omsetning av forbindelsen med formel **XX** med hydrogengass utføres ved ca. romtemperatur; og/eller nevnte omsetning av forbindelsen med formel **XX** med hydrogengass utføres i en løsningsmiddelkomponent omfattende metanol.
14. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 10-13, ytterligere omfattende å fremstille forbindelsen med formel **XX** ved en fremgangsmåte omfattende å omsette en forbindelse med formel **XIX**:

**XIX**

med t-butylkarbazat; valgfritt hvor:

- (a) nevnte omsetning av forbindelsen med formel **XIX** med t-butylkarbazat utføres ved en temperatur fra ca. 60°C til ca. 70°C; og/eller
- 5 (b) nevnte omsetning av forbindelsen med formel **XIX** med t-butylkarbazat utføres i en løsningsmiddelkomponent omfattende metanol.

15. Fremgangsmåte ifølge krav 14, ytterligere omfattende å fremstille forbindelsen med formel **XIX** ved en fremgangsmåte omfattende å oksidere en forbindelse med formel **XIII-a**:

**XIII-a**

10

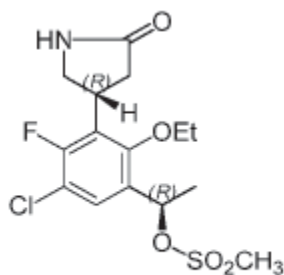
i nærvær av et oksidasjonsmiddel; valgfritt hvor:

- (a) nevnte oksidasjonsmiddel er Dess-Martinperjodinan; og/eller
- (b) ca. 1,2 til ca. 1,7 ekvivalenter av nevnte oksidasjonsmiddel brukes basert på 1 ekvivalent av forbindelsen med formel **XIII-a**; og/eller
- 15 (c) nevnte oksidering av forbindelsen med formel **XIII-a** utføres ved ca. romtemperatur; og/eller

(d) nevnte oksidering av forbindelsen med formel **XIII-a** utføres i en løsningsmiddelkomponent omfattende diklormetan.

16. Forbindelse valgt fra:

(a) Formel **XIV**:

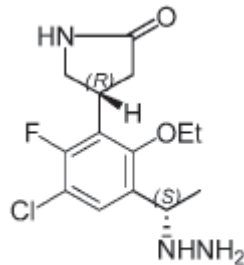


XIV

5

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; eller

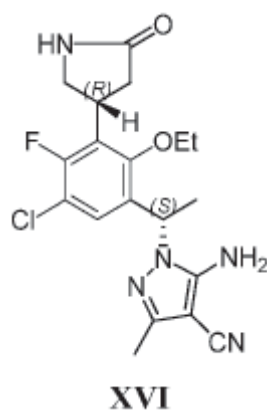
(b) Formel **XV**:



XV

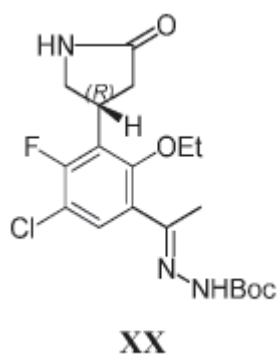
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; eller

10 (c) Formel **XVI**:



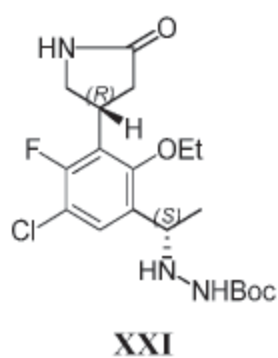
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; eller

(d) Formel **XX**:



5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; eller

(e) Formel **XXI**:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.