



(12) Translation of  
european patent specification

(11) NO/EP 2610248 B1

NORWAY

(19) NO  
(51) Int Cl.  
**C07D 277/20 (2006.01)**  
**A61K 31/426 (2006.01)**  
**A61P 19/06 (2006.01)**  
**A61P 43/00 (2006.01)**  
**C07D 277/56 (2006.01)**

Norwegian Industrial Property Office

---

|      |                                                                      |                                                                                                                          |
|------|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (21) | Translation Published                                                | 2016.10.31                                                                                                               |
| (80) | Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent | 2016.06.08                                                                                                               |
| (86) | European Application Nr.                                             | 11820025.2                                                                                                               |
| (86) | European Filing Date                                                 | 2011.08.26                                                                                                               |
| (87) | The European Application's Publication Date                          | 2013.07.03                                                                                                               |
| (30) | Priority                                                             | 2010.08.27, JP, 2010190760                                                                                               |
| (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                                                                                                                    |
| (73) | Proprietor                                                           | Teijin Pharma Limited, 2-1, Kasumigaseki 3-chome Chiyoda-ku, Tokyo 100-0013, JP-Japan                                    |
| (72) | Inventor                                                             | KOMIYAMA, Masato, c/o Teijin Pharma LimitedTokyo ResearchCenter3-2 Asahigaoka 4-chome, Hino-shi Tokyo 191-0065, JP-Japan |
| (74) | Agent or Attorney                                                    | Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua , 0306 OSLO, Norge                                                         |

---

|      |       |                                                                                                                               |
|------|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (54) | Title | <b>METHOD FOR PRODUCING PHENYL-SUBSTITUTED HETEROCYCLIC DERIVATIVE BY MEANS OF COUPLING METHOD USING A PALLADIUM COMPOUND</b> |
|------|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

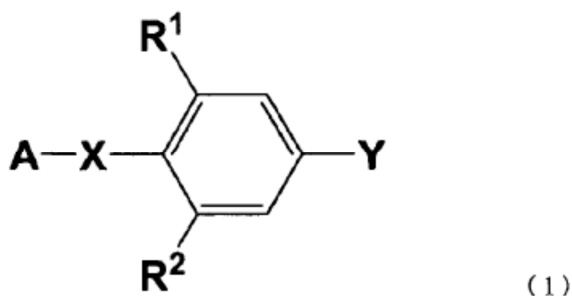
|      |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (56) | References Cited: | WO-A1-2010/098428 WO-A2-2004/069394<br>THIBAUT MARTIN ET AL: "Direct C-2 Arylation of Alkyl 4-Thiazolecarboxylates: New Insights in Synthesis of Heterocyclic Core of Thiopeptide Antibiotics", ORGANIC LETTERS, vol. 10, no. 13, 1 July 2008 (2008-07-01), pages 2909-2912, XP055056550, ISSN: 1523-7060, DOI: 10.1021/ol801035c<br>BELLINA ET AL: "Efficient and highly regioselective direct C-2 arylation of azoles, including free (NH)-imidazole, -benzimidazole and -indole, with aryl halides", TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 63, no. 9, 25 January 2007 (2007-01-25), pages 1970-1980, XP005858513, ISSN: 0040-4020, DOI: 10.1016/J.TET.2006.12.068<br>SAHA D ET AL: "Palladium(0) nanoparticles-catalyzed ligand-free direct arylation of benzothiazole via C-H bond functionalization", TETRAHEDRON LETTERS, PERGAMON, vol. 51, no. 42, 24 August 2010 (2010-08-24), pages 5624-5627, XP027285890, ISSN: 0040-4039 [retrieved on 2010-08-24]<br>CANIVET J. ET AL.: 'Nickel-Catalyzed Biaryl Coupling of Heteroarenes and Aryl Halides/Triflates' ORG LETT vol. 11, no. 8, 2009, pages 1733 - 1736, XP055032123<br>ACKERMANN L. ET AL.: 'Transition-Metal-Catalyzed Direct Arylation of (Hetero)Arenes by C-H Bond Cleavage' ANGEW CHEM INT ED vol. 48, 2009, pages 9792 - 9826, XP055081899<br>LAFRANCE M. ET AL.: 'Palladium-Catalyzed Benzene Arylation: Incorporation of Catalytic Pivalic Acid as a Proton Shuttle and a Key Element in Catalyst Design' J AM CHEM SOC vol. |
|------|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

128, 2006, pages 16496 - 16497, XP055081900  
CAMPEAU L.-C. ET AL.: 'Catalytic Direct Arylation with Aryl Chlorides, Bromides, and Iodides: Intramolecular Studies Leading to New Intermolecular Reactions' J AM CHEM SOC vol. 128, 2006, pages 581 - 590, XP002424172

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 representert ved den følgende formel (1)



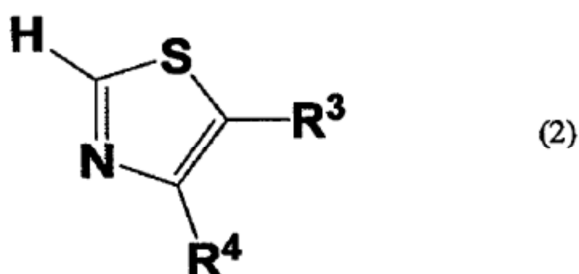
hvor, i formel (1),

$R^1$  representerer et hydrogenatom eller halogenatom;

$R^2$  representerer et hydrogenatom, en cyanogruppe, en nitrogruppe, et halogenatom, en formylgruppe eller en halometylgruppe;

15 A representerer et hydrogenatom, en  $C_1$  til  $C_8$  alkylgruppe, en  $C_3$  til  $C_6$  sykloalkylgruppe, en fenylgruppe, et fluoratom (kun når X er en binding), eller en beskyttende gruppe for en hydroksylgruppe (kun når X er et oksygenatom, A kan være substituert med 1 til 3 substituenten, hvor slike substituenten innbefatter en gruppe valgt fra gruppen bestående av et halogenatom, en  $C_1$  til  $C_4$  alkylgruppe, en  $C_1$  til  $C_4$  alkoksygruppe, en  $C_1$  til  $C_4$  alkyltiogruppe, en  $C_3$  til  $C_6$  sykloalkylgruppe, en fenylgruppe, en fenoksygruppe og en pyridylgruppe;

20 X representerer en binding (kun når A er en fenylgruppe eller et fluoratom), eller et oksygenatom; og Y representerer en utgående gruppe), og en forbindelse representert av den følgende formel (2)



hvor i formel (2),

H representerer et hydrogenatom;

$R^3$  representerer en  $-\text{COOR}^{3a}$  eller  $-\text{COR}^{3b}$ ;

$R^{3a}$  representerer et hydrogenatom, en  $\text{C}_1$  til  $\text{C}_4$  alkylgruppe eller en estertype beskyttende gruppe av en karboksylgruppe;

$R^{3b}$  representerer en amidtype beskyttende gruppe for en karboksylgruppe, hvor den beskyttende gruppen danner et amid med en sidestående karbonylgruppe;

og

$R^4$  representerer et hydrogenatom, et halogenatom, eller  $\text{C}_1$  til  $\text{C}_4$  alkyl;

ved nærvær av

(i) en palladiumforbindelse,

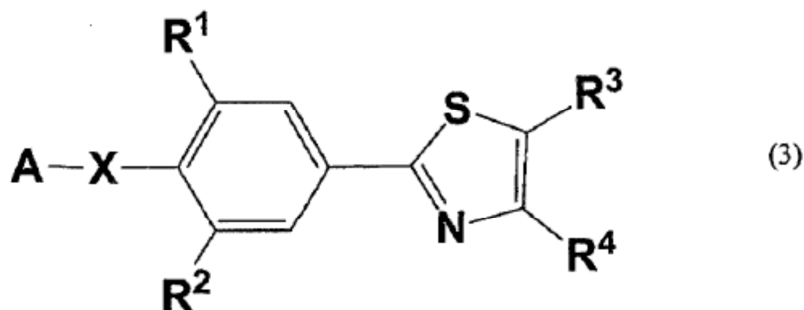
(ii) en ligand som er i stand til å koordinere palladiumforbindelsen eller et salt derav,

(iii) en base,

(iv) en  $\text{C}_1$  til  $\text{C}_{40}$  karboksylsyre eller et salt derav

(v) minst ett additiv valgt fra gruppen bestående av kobber, sølv, og salter derav, samt komplekser derav;

for å danne et fenyl-substituert heterocyklisk derivat representert av den følgende formel (3)



hvor i formel (3),

definisjonen av A, X,  $R^1$  og  $R^2$  er den samme som definert i formel (1), og den for  $R^3$  og  $R^4$  er den samme som i formel (2).

**2.** Fremgangsmåte for fremstilling ifølge krav 1, hvor A er en  $\text{C}_1$  til  $\text{C}_5$  alkylgruppe; eller i én utførelsesform hvor A er en isobutylgruppe.

**3.** Fremgangsmåte for fremstilling ifølge ethvert av kravene 1 til 2, hvor X er et oksygenatom.

- 4.** Fremgangsmåte for fremstilling ifølge ethvert av kravene 1 til 3, hvor  $R^1$  er et hydrogenatom.
- 5.** Fremgangsmåte for fremstilling ifølge ethvert av kravene 1 til 4, hvor  $R^2$  er en cyanogruppe.
- 6.** Fremgangsmåte for fremstilling ifølge ethvert av kravene 1 til 5, hvor Y representerer et halogenatom,  $-\text{OCO}_2-(\text{C}_1 \text{ til } \text{C}_4 \text{ alkylgruppe})$ ,  $-\text{OCO}_2-(\text{fenylgruppe})$ ,  $-\text{OSO}_2-(\text{C}_1 \text{ til } \text{C}_4 \text{ alkylgruppe})$ ,  $-\text{OSO}_2-(\text{fenylgruppe})$ , eller en diazoniumgruppe, og, i Y, kan  $\text{C}_1$  til  $\text{C}_4$  alkylgruppen være substituert med 1 til 3 halogenatomer, og fenylgruppen kan være substituert med 1 til 5 eventuelle substituenten valgt fra halogenatomer og  $\text{C}_1$  til  $\text{C}_4$  alkylgrupper.
- 7.** Fremgangsmåte for fremstilling ifølge ethvert av kravene 1 til 6, hvor  $R^3$  er  $\text{COOR}^{3a}$  og  $R^{3a}$  er en  $\text{C}_1$  til  $\text{C}_4$  alkylgruppe.
- 8.** Fremgangsmåte for fremstilling ifølge ethvert av kravene 1 til 6, hvor  $R^4$  er en metylgruppe.
- 9.** Fremgangsmåte for fremstilling ifølge ethvert av kravene 1 til 8, hvor palladiumforbindelsen er nullvalent palladium, eller et salt av monovalent eller divalent palladium; eller i én utførelsesform hvor palladiumforbindelsen er palladium(II) acetat ( $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ), palladium(II) propionat ( $\text{Pd}(\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ), palladium(II) 2-metylpropanoat ( $\text{Pd}(\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_2$ ), palladium(II) pivalat ( $\text{Pd}(\text{OPiv})_2$ ), palladium(II) klorid ( $\text{PdCl}_2$ ), palladium(II) bromid ( $\text{PdBr}_2$ ) eller palladium(0); eller i en annen utførelsesform hvor palladiumforbindelsen er palladium(II) 2-metylpropanoat ( $\text{Pd}(\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_2$ ), palladium(II) pivalat ( $\text{Pd}(\text{OPiv})_2$ ), palladium(II) klorid ( $\text{PdCl}_2$ ), palladium(II) bromid ( $\text{PdBr}_2$ ) eller palladium(0).
- 10.** Fremgangsmåte for fremstilling ifølge ethvert av kravene 1 til 9, hvor ligan den er en fosfin-type ligand.
- 11.** Fremgangsmåte for fremstilling ifølge krav 10, hvor fosfintype ligan den er en fosfintype ligand representert av  $\text{R}^5\text{P}(\text{R}^6)\text{R}^7$  ( $\text{R}^5$  og  $\text{R}^6$  er hver uavhengig en  $\text{C}_3$

til  $C_8$  alkylgruppe eller en alicyklisk hydrokarbongruppe hvor antallet hydrogenatomer bundet til hvert karbonatom av  $R^5$  og  $R^6$  som binder til et fosforatom er 0 eller 1.  $R^7$  er en  $C_1$  til  $C_8$  alkylgruppe, en alicyklisk hydrokarbongruppe, en  $C_6$  til  $C_{12}$  arylgruppe eller en heteroarylgruppe); eller i en utførelsesform hvor fosfin-type

5 liganden er tri(*tert*-butyl)fosfin, di(*tert*-butyl)metylfosfin, *tert*-butyldicykloheksylfosfin, di(*tert*-butyl)cykloheksylfosfin eller tri(cykloheksyl)fosfin.

**12.** Fremgangsmåte for fremstilling ifølge ethvert av kravene 1 til 11, hvor basen er et hydroksid av et alkalimetall eller et Gruppe 2 element, et fluorid av et

10 alkalimetall, et fosfat av et alkalimetall eller et karbonat eller et hydrogenkarbonat av et alkalimetall eller et Gruppe 2 element; eller i én utførelsesform hvor basen er kaliumkarbonat, kaliumhydrogenkarbonat, natriumkarbonat eller natriumhydrogenkarbonat.

15 **13.** Fremgangsmåte for fremstilling ifølge ethvert av kravene 1 til 12, hvor karbonatomet av karboksylgruppen ved  $\alpha$ -posisjonen i  $C_1$  til  $C_{40}$  karboksylsyren ikke er karbonatomet på den aromatiske ringen og antallet hydrogenatomer bundet til karbonatomet av karboksylgruppen ved  $\alpha$ -posisjonen er 0 eller 1.

20 **14.** Fremgangsmåte for fremstilling ifølge krav 13, hvor  $C_1$  til  $C_{40}$  karboksylsyren inneholder en karboksylgruppe og består kun av karbonatomer og hydrogenatomer som konstituente atomer bortsett fra for karboksylgruppen; eller i én utførelsesform hvor  $C_1$  til  $C_{40}$  karboksylsyren er 2-metylpropansyre eller pivalinsyre.

25 **15.** Fremgangsmåte for fremstilling ifølge ethvert av kravene 1 til 14, hvor et divalent palladiumsalt av  $C_1$  til  $C_{40}$  karboksylsyren anvendes i stedet for å bruke (i) palladiumforbindelsen og (iv)  $C_1$  til  $C_{40}$  karboksylsyren og et salt derav uavhengig.

30 **16.** Fremgangsmåte for fremstilling ifølge ethvert av kravene 1 til 14, hvor et monovalent kobbersalt eller et monovalent sølvsalt av  $C_1$  til  $C_{40}$  karboksylsyren anvendes i stedet for å bruke (iv)  $C_1$  til  $C_{40}$  karboksylsyren eller et salt derav og (v) additivet uavhengig.

**17.** Fremgangsmåte for fremstilling ifølge ethvert av kravene 1 til 15, hvor additivet er nullvalent kobber eller et salt av monovalent kobber; eller i én utførelsesform hvor additivet er minst ett additiv valgt fra gruppen bestående av kobber(I) oksid, kobber(I) fluorid, kobber(I) klorid, kobber(I) bromid, kobber(I) jodid, kobber(I) format, kobber(I) acetat, kobber(I)propionat, kobber(I) 2-metylpropanoat, kobber(I) 2-etylbutanoat, kobber(I) 2-metylbutanoat, kobber(I) 2-metylpentanoat, kobber(I) 2-metylheksanoat, kobber(I) 2-metylheptanoat, kobber(I) 2,2-dimetylbutanoat, kobber(I) 2,3-dimetylbutanoat, kobber(I) 2,2-dimetylpentanoat, kobber(I) 2,3,3-trimetylbutanoat, kobber(I) 2-etylheksanoat, kobber(I) 2,2-dietylbutanoat, kobber(I) 2,2,4-trimetylpentanoat, kobber(I) 2-metyloktanoat, kobber(I) 2-metylundecanoat, kobber(I) 2-metylnonanoat, kobber(I) pivalat, kobber(I) syklopropanoat, kobber(I) 2,2,3,3-tetrametylcyklopropanoat, kobber(I) cyklopentanoat og kobber(I) 1-adamantankarboksylat.

15

**18.** Fremgangsmåte for fremstilling ifølge ethvert av kravene 1 til 16, hvor additivet er nullvalent sølv eller et salt av monovalent sølv; eller i én utførelsesform hvor additivet er minst ett additiv valgt fra gruppen bestående av sølv(I) oksid, sølv(I) fluorid, sølv(I) klorid, sølv(I) bromid, sølv(I) jodid, sølv(I) format, sølv (I) acetat, sølv(I) propionat, sølv(I) 2-metylpropanoat, sølv(I) 2-etylbutanoat, sølv(I) 2-metylbutanoat, sølv(I) 2-metylpentanoat, sølv(I) 2-metylheksanoat, sølv(I) 2-metylheptanoat, sølv(I) 2,2-dimetylbutanoat, sølv(I) 2,3-dimetylbutanoat, sølv(I) 2,2-dimetylpentanoat, sølv(I) 2,3,3-trimetylbutanoat, sølv(I) 2-etylheksanoat, sølv(I) 2,2-dietylbutanoat, sølv(I) 2,2,4-trimetylpentanoat, sølv(I) 2-metyloktanoat, sølv(I) 2-metylundekanoat, sølv(I) 2-metylnonanoat, sølv(I) pivalat, sølv(I) syklopropanoat, sølv(I) 2,2,3,3-tetrametylcyklopropanoat, sølv(I) cyklopentanoat og sølv(I) 1-adamantankarboksylat.

25