



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2681192 B1

NORWAY

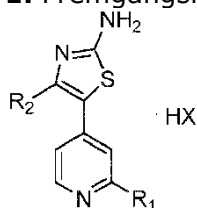
(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 213/26 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.06.11
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.12.27
(86)	European Application Nr.	12706843.5
(86)	European Filing Date	2012.03.01
(87)	The European Application's Publication Date	2014.01.08
(30)	Priority	2011.03.03, US, 201161448774 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
(73)	Proprietor	Novartis AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, CH-Sveits
(72)	Inventor	ERB, Bernhard, c/o Novartis Pharma AGAuhafenstrasse MuttentzPostfach, CH-4132 Muttentz 1, CH-Sveits GALLOU, Isabelle Sylvie, c/o Novartis Pharma AGWerk KlybeckPostfach, CH-4002 Basel, CH-Sveits KLEINBECK, Florian Karl, c/o Novartis Pharma AGWerk KlybeckPostfach, CH-4002 Basel, CH-Sveits
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	SYNTHESIS OF 2-CARBOXAMIDE CYCLOAMINO UREA DERIVATIVES
(56)	References Cited:	WO-A1-2004/096797, SARKIS G Y ET AL: "PREPARATION AND SPECTRAL CHARACTERIZATION OF SUBSTITUTED 2-AMINOTHIAZOLES", JOURNAL OF CHEMICAL AND ENGINEERING DATA, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 18, no. 1, 1 January 1973 (1973-01-01), pages 99-102, XP009056608, ISSN: 0021-9568, WO-A2-2007/087427, WO-A1-2010/029082

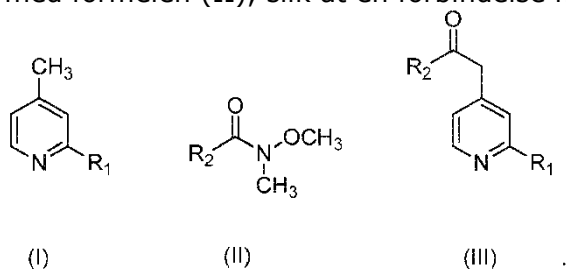
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters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

(V)

5 omfattende følgende trinn:

Trinn A: å bringe en forbindelse med formelen (I) i kontakt med et løsemiddel og en base, og å bringe den resulterende blandingen i kontakt med en forbindelse med formelen (II), slik at en forbindelse med formelen (III) frembringes:



(I)

(II)

(III)

;

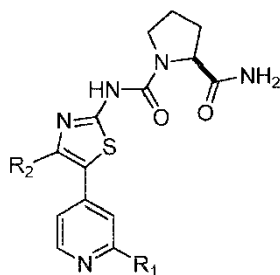
10 Trinn B: å bringe en forbindelse med formelen (III) i kontakt med tiourea i en reaksjonsblanding omfattende et løsemiddel og et oksideringsmiddel, slik at en forbindelse med formelen (V) frembringes;

hvor R_1 er et sykklisk eller asyklisk, forgrenet eller lineært C_1 - C_7 -alkyl, som eventuelt kan substitueres én eller flere ganger med deuterium, halogen eller C_3 - C_5 -sykloalkyl; og

15 hvor R_2 er valgt fra (1) hydrogen, (2) fluor, klor, (3) eventuelt substituert metyl, hvor substituentene er uavhengig valgt fra én eller flere, foretrukket én til tre av følgende enheter: deuterium, fluor, klor, dimetylamino; og

20 hvor X er valgt fra gruppen bestående av halid, karboksylat og sulfonat.

2. Fremgangsmåte for å danne en forbindelse med formelen (X):

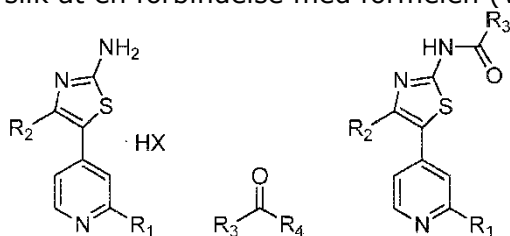


(X)

omfattende

å danne en forbindelse med formelen (V) ifølge fremgangsmåten i krav 1 og ytterligere omfattende følgende trinn:

- 5 Trinn C: å bringe en forbindelse med formelen (V) i kontakt med en forbindelse med formelen (VII) i en reaksjonsblanding omfattende et løsemiddel og en base, slik at en forbindelse med formelen (VIII) frembringes:



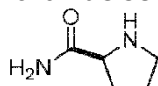
(V)

(VII)

(VIII)

;

Trinn D: å bringe en forbindelse med formelen (VIII) i kontakt med forbindelsen med formelen (IX) i en reaksjonsblanding omfattende et løsemiddel, slik at en forbindelse med formelen (X) frembringes:



(IX)

;

hvor R_1 , R_2 og X er som definert i krav 1;

hvor R_3 og R_4 er uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, heteroaryl, alkoksy og aryloksy;

hvor heteroaryl-, alkoksy- og aryloksyenhetene av R_3 og R_4 eventuelt er uavhengig substituert én eller flere ganger med alkyl, alkoksy, halogen og nitro.

3. Fremgangsmåten ifølge krav 1 eller krav 2, hvor løsemiddelet i trinn A omfatter ett eller flere løsemidler valgt fra aromatiske løsemidler, alifatiske løsemidler, halogenerte løsemidler, polare aprotiske løsemidler og eteriske løsemidler.

4. Fremgangsmåten ifølge krav 3, hvori løsemiddelet i trinn A omfatter tetrahydrofuran.

5 **5.** Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori løsemiddelet i trinn B, C og D uavhengig omfatter ett eller flere løsemidler valgt fra aromatiske løsemidler, alifatiske løsemidler, halogenerte løsemidler, eteriske løsemidler, polare aprotiske løsemidler, vann og alkoholløsemidler.

10 **6.** Fremgangsmåten ifølge krav 5,
(i) hvori løsemiddelet i trinn B omfatter toulén og etanol; eller
(ii) hvori løsemiddelet i trinn C omfatter tetrahydrofuran, eller
(iii) hvori løsemiddelet i trinn D omfatter tetrahydrofuran og vann.

15 **7.** Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori basen i trinn A er litiumdiisopropylamid.

8. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori basen i trinn C er et amin.

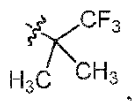
20 **9.** Fremgangsmåten ifølge krav 8, hvori basen i trinn C er pyridin.

10. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori oksideringsmiddelet i trinn B er en elektrofil halogenreagens.

25 **11.** Fremgangsmåten ifølge krav 10, hvori oksideringsmiddelet i trinn B er N-bromsuksinimid.

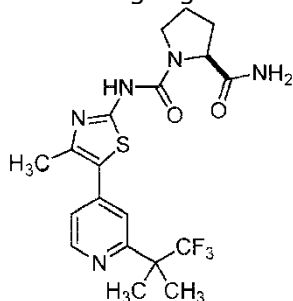
30 **12.** Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori løsemiddelet i trinn A omfatter tetrahydrofuran, basen i trinn A er litiumdiisopropylamid, løsemiddelet i trinn B omfatter toulén og etanol, oksideringsmiddelet i trinn B er N-bromsuksinimid, løsemiddelet i trinn C omfatter tetrahydrofuran, basen i trinn C er pyridin, og løsemiddelet i trinn D omfatter tetrahydrofuran og vann.

35 **13.** Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori R_1 er



R_2 er metyl, R_3 er fenoksy, R_4 er klor, og X er brom.

14. Fremgangsmåte for å danne forbindelsen med formelen (10):

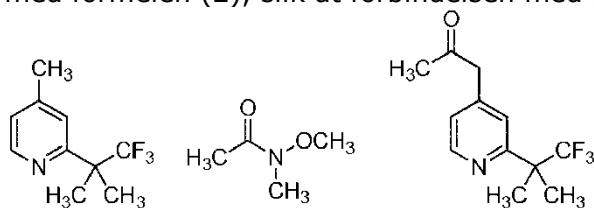


(10)

5

omfattende følgende trinn:

Trinn A: å bringe forbindelsen med formelen (1) i kontakt med et løsemiddel og en base, og å bringe den resulterende blandingen i kontakt med forbindelsen med formelen (2), slik at forbindelsen med formelen (3) frembringes:



(1)

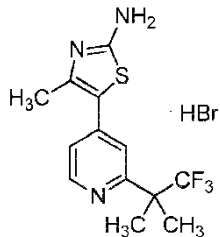
(2)

(3)

;

10

Trinn B: å bringe forbindelsen med formelen (3) i kontakt med tiourea i en reaksjonsblanding omfattende et løsemiddel og et oksideringsmiddel, slik at forbindelsen med formelen (5) frembringes:



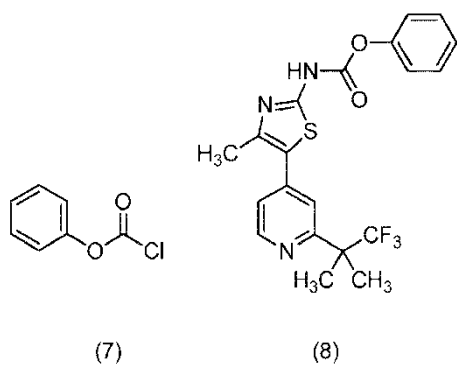
(5)

;

15

Trinn C: å bringe forbindelsen med formelen (5) i kontakt med forbindelsen med formelen (7) i en reaksjonsblanding omfattende et løsemiddel og en base, slik at forbindelsen med formelen (8) frembringes:

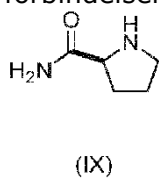
5



og

Trinn D: å bringe forbindelsen med formelen (8) i kontakt med forbindelsen med formelen (IX) i en reaksjonsblanding omfattende et løsemiddel, slik at forbindelsen med formelen (10) frembringes:

5



15. Forbindelsen ifølge formelen (1):

