



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2900675 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 495/04 (2006.01)
C07D 333/38 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.07.15
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.03.06
(86)	European Application Nr.	13779938.3
(86)	European Filing Date	2013.09.27
(87)	The European Application's Publication Date	2015.08.05
(30)	Priority	2012.09.28, JP, 2012217679
(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	Takeda Pharmaceutical Company Limited, 1-1 Doshomachi 4-chome Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045, Japan
(72)	Inventor	FUKUOKA, Koichiro, c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED17-85 Jusohonmachi 2-chomeYodogawa-ku, Osaka-shiOsaka 532-0024, Japan MIWA, Kazuhiro, c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED17-85 Jusohonmachi 2-chomeYodogawa-ku, Osaka-shiOsaka 532-0024, Japan SASAKI, Tsuyoshi, c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED17-85, Jusohonmachi 2-chome,Yodogawa-ku,, Osaka-shi,Osaka 532-0024, Japan KOMURA, Fumiya, c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED17-85 Jusohonmachi 2-chomeYodogawa-ku, Osaka-shiOsaka 532-0024, Japan
(74)	Agent or Attorney	TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	PRODUCTION METHOD OF THIENOPYRIMIDINE DERIVATIVE
(56)	References Cited:	EP-A1- 1 591 446 EP-A1- 1 266 898 WO-A1-00/56739 KAZUHIRO MIWA ET AL: "Discovery of 1-{4-[1-(2,6-Difluorobenzyl)-5-[(dimethylamino)methyl]-3-(6-methoxypyridazin-3-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl]phenyl}-3-methoxyurea (TAK-385) as a Potent, Orally Active, Non-Peptide Antagonist of the Human Gonadotropin-Releasing Hormone Receptor", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 54, no. 14, 28 July 2011 (2011-07-28) , pages 4998-5012, XP55012890, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm200216q cited in the application

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 1-{4-[1-(2,6-difluorbenzyl)-5-dimetylaminometyl-3-(6-metoksypyridazin-3-yl)-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahydrotieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl]fenyl}-3-metoksyurea eller et salt derav, som omfatter omsetning av 6-(4-aminofenyl)-1-(2,6-difluorbenzyl)-5-dimetylaminometyl-3-(6-metoksypyridazin-3-yl)tieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H, 3H)-dion eller salt derav, 1,1'-karbonyldiimidazol eller et salt derav og metoksyamin eller et salt derav, hvor 1,1'-karbonyldiimidazol eller et salt derav anvendes i en mengde på 1,6 til 2,5 ekvivalenter i forhold til 6-(4-aminofenyl)-1-(2,6-difluorbenzyl)-5-dimetylaminometyl-3-(6-metoksypyridazin-3-yl)tieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H, 3H)-dion eller et salt derav, og metoksyamin eller et salt derav anvendes i en mengde på 1,0 til 1,5 ekvivalenter i forhold til 1,1'-karbonyldiimidazol eller et salt derav.

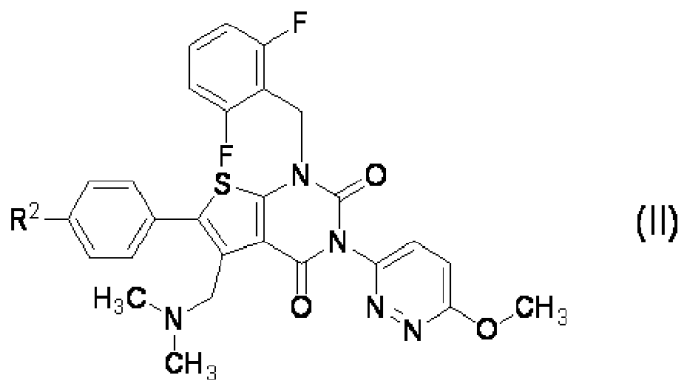
2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, som videre omfatter omsetning av 2-[(2,6-difluorbenzyl)etoksykarbonylamino]-4-dimetylaminometyl-5-(4-nitrofenyl)tiofen-3-karboksytsyre eller et salt derav med 3-amino-6-metoksypyridazin eller et salt derav i nærvær av propylfosfonsyre-anhydrid og en base, underkastelse av det oppnådde etyl-(2,6-difluorbenzyl)-[4-dimetylaminometyl-3-(6-metoksypyridazin-3-yl)karbamoyl]-5-(4-nitrofenyl)tiofen-2-yl]karbamat eller et salt derav til en sykliseringsreaksjon, og underkastelse av det oppnådde 1-(2,6-difluorbenzyl)-5-dimetylaminometyl-3-(6-metoksypyridazin-3-yl)-6-(4-nitrofenyl)tieno [2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion eller et salt derav til en reduksjonsreaksjon før omsetning av det oppnådde 6-(4-aminofenyl)-1-(2,6-difluorbenzyl)-5-dimetylaminometyl-3-(6-metoksypyridazin-3-yl)tieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion eller et salt derav, 1,1'-karbonyldiimidazol eller et salt derav og metoksyamin eller et salt derav.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 1, som videre omfatter omsetning av etyl 2-[(2,6-difluorbenzyl)etoksykarbonylamino]-4-metyl-5-(4-nitrofenyl)tiofen-3-karboksylat eller et salt derav med N-bromsuksinimid i nærvær av 2,2'-azobis(2,4-dimetylvaleronitril) og trifluormetylbenzen, omsetning av det oppnådde etyl-4-brommetyl-2-[(2,6-difluorbenzyl)etoksykarbonylamino]-5-(4-nitrofenyl)tiofen-3-karboksylat eller et salt derav med dimetylamin eller et salt derav, underkastelse av det oppnådde 2-[(2,6-difluorbenzyl)etoksykarbonylamino]-4-dimetylaminometyl-5-(4-nitrofenyl)tiofen-3-karboksylat til hydrolyse, omsetning av det oppnådde 2-[(2,6-difluorbenzyl)etoksykarbonylamino]-4-dimetylaminometyl-5-(4-nitrofenyl)tiofen-3-karboksytsyre eller et salt derav med 3-amino-6-metoksypyridazin

eller et salt derav i nærvær av propylfosfonsyre-anhydrid og en base,
 underkastelse av det oppnådde etyl-(2,6-difluorbenzyl)-[4-dimetylaminometyl-3-(6-
 metoksy-pyridazin-3-yl)karbamoyl]-5-(4-nitrofenyl)tiofen-2-yl]karbammat eller et salt derav
 til en sykliseringsreaksjon, og

5 underkastelse av det oppnådde 1-(2,6-difluorbenzyl)-5-dimetylaminometyl-3-(6-
 metoksy-pyridazin-3-yl)-6-(4-nitrofenyl)tieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H, 3H)-dion eller et
 salt derav til en reduksjonsreaksjon før
 omsetning av det oppnådde 6-(4-aminofenyl)-1-(2,6-difluorbenzyl)-5-dimetylaminometyl-
 3-(6-metoksy-pyridazin-3-yl)tieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H, 3H)-dion eller et salt derav,
 10 1,1'-karbonyldiimidazol eller et salt derav og metoksyamin eller et salt derav.

4. En forbindelse representert ved formel (II):



15 hvor R² er en nitrogruppe eller en aminogruppe,
 eller et salt derav.

5. Forbindelse ifølge krav 4, hvor R² er en nitrogruppe eller et salt derav.

20 6. Forbindelse ifølge krav 4, hvor R² er en aminogruppe eller et salt derav.