



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3233803 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 213/84 (2006.01)
C07D 213/61 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

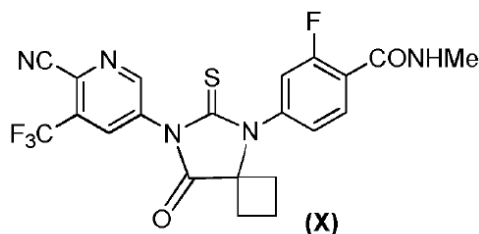
(21)	Translation Published	2019.04.15
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.01.30
(86)	European Application Nr.	15823875.8
(86)	European Filing Date	2015.12.17
(87)	The European Application's Publication Date	2017.10.25
(30)	Priority	2014.12.19, US, 201462094436 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
(73)	Proprietor	Aragon Pharmaceuticals, Inc., 12780 El Camino Real, Suite 301, San Diego, CA 92130, USA
(72)	Inventor	HAIM, Cyril Ben, Krommenhof 54, 2340 Beerse, Belgia HORVATH, Andras, Smalvoortstraat 46Bus 2, B2300 Turnhout, Belgia WEERTS, Johan Erwin Edmond, Statiestraat 7, 2340 Beerse, Belgia
(74)	Agent or Attorney	OSLO PATENTKONTOR AS, Postboks 7007 M, 0306 OSLO, Norge

(54)	Title	PROCESS FOR THE PREPARATION OF A DIARYLTHIOHYDANTOIN COMPOUND
(56)	References Cited:	WO-A1-2011/069951, WO-A1-2013/029338, WO-A2-2007/126765, IVACHTCHENKO ALEXANDRE V ET AL: "Design, synthesis and biological evaluation of novel 5-oxo-2- thioxoimidazolidine derivatives as potent androgen receptor antagonists", EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 99, 2 June 2015 (2015-06-02), pages 51-66, XP029222670, ISSN: 0223-5234, DOI: 10.1016/J.EJMECH.2015.05.039, WO-A2-2009/140624, CA-A1- 2 908 326, US-A1- 2004 077 605, WO-A2-2008/119015

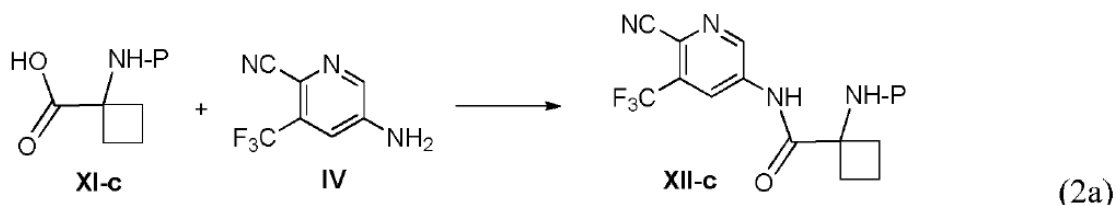
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters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



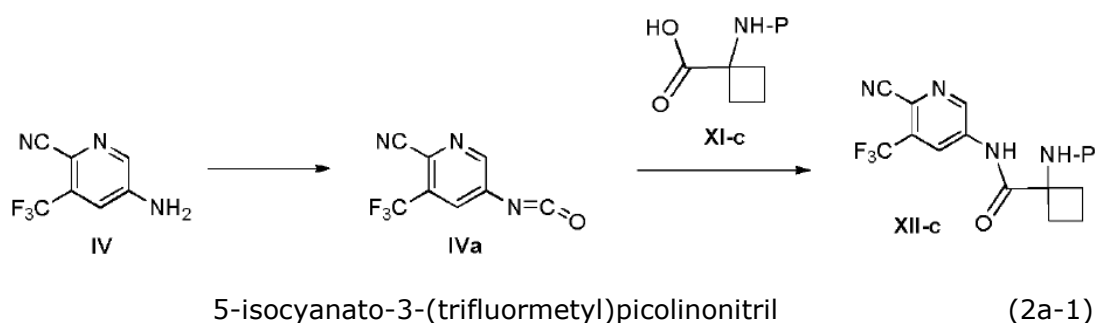
omfattende



5

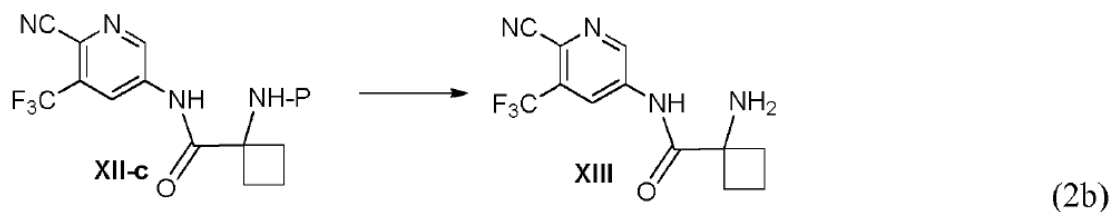
omsetning av en forbindelse med formel (XI-c), hvor P er en amino-beskyttende gruppe, med forbindelse (IV) under amid-binding dannelse-betingelser; i nærvær av en amid-koblingsreagens; og i nærvær av en katalysator; i et organisk oppløsningsmiddel; ved en temperatur som varierer fra ca. 0 °C til ca. 50 °C; for å danne den tilsvarende forbindelsen av formel (XII-c); eller,

10

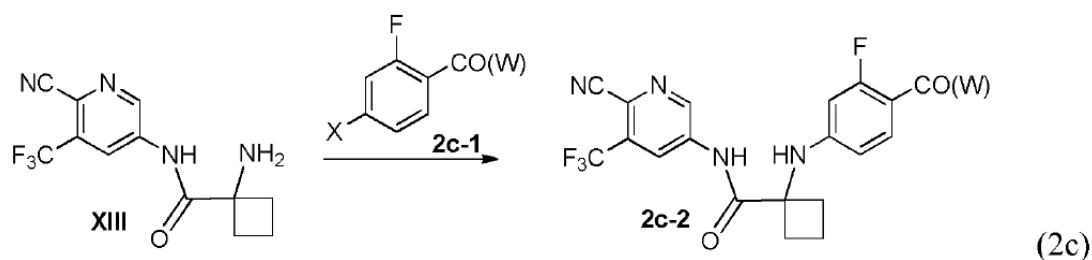


15

omsetning av forbindelse (IV) med fosgen eller en fosgen-analog; i nærvær av en organisk base; i et aprotisk oppløsningsmiddel; deretter behandling av det resulterende isocyanat-mellomproduktet (IVa), eventuelt uten isolasjon, med en forbindelse med formel (XI-c); i nærvær av en ikke-nukleofil base; ved en temperatur som varierer fra ca. -20 °C til ca. 80 °C; for å danne den tilsvarende forbindelsen av formel (XII-c);

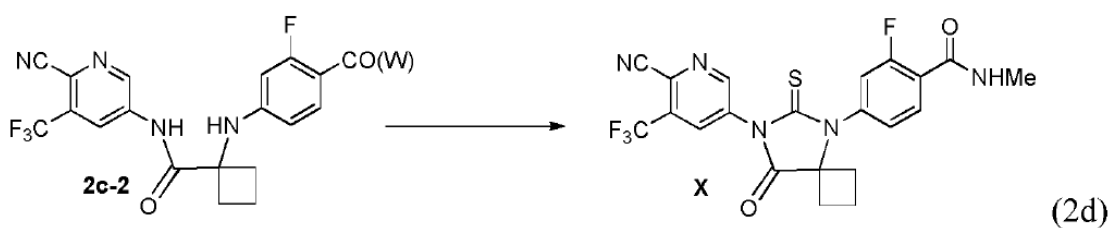


omsetning av en forbindelse med formel (XII-c) under amino-
avbeskyttelsesbetingelser; i et organisk oppløsningsmiddel; ved en temperatur som
er større enn romtemperatur; for å danne den tilsvarende forbindelse (XIII);



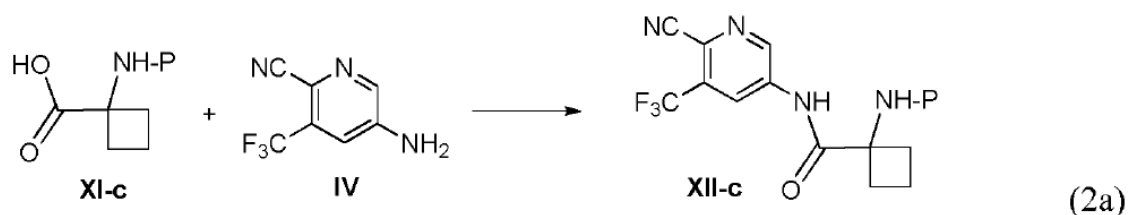
5

omsetning av forbindelse (XIII) med en forbindelse med formel (2c-1) hvor X er
klor, brom eller jod, og W er C₁₋₈alkoksy eller metylamino; i nærvær av en kobber
(0) kilde eller et kobbersalt; i nærvær av en uorganisk base; i et organisk
oppløsningsmiddel; eventuelt i nærvær av en ligand; eventuelt i nærvær av et
10 reduksjonsmiddel; ved en temperatur som varierer fra rundt romtemperatur til ca.
140 °C; for å danne den tilsvarende forbindelse med formel (2c-2) hvor W er C₁₋₈
alkoksy (2c-2B) eller metylamino (XVII);



omdannelse av en forbindelse med formel (2c-2) til forbindelse (X).

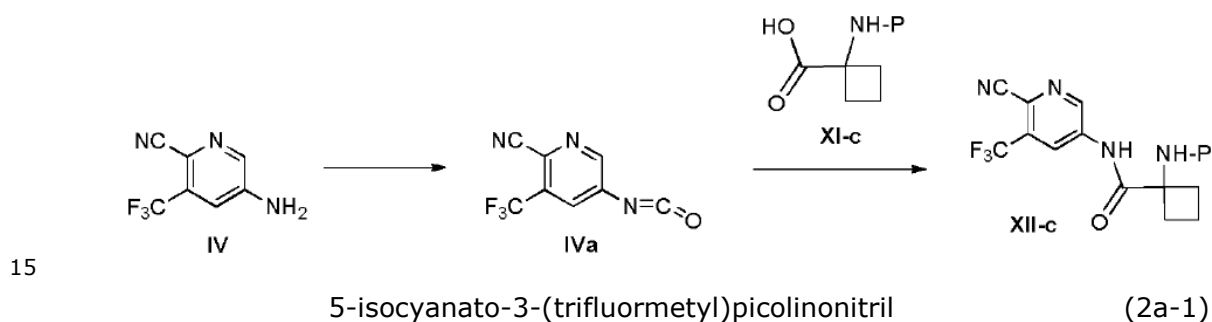
15 2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor trinn (2a) videre omfatter



omsetning av en forbindelse med formel (XI-c), hvor P er en amino-beskyttende gruppe, med forbindelse (IV) under amid-binding dannelse-betingelser; i nærvær av en amid-koblingsreagens valgt fra gruppen bestående av 1,1-
 5 karbonyldiimidazol, T3P, EDCI, DMTMM og EEDQ; i nærvær av en katalysator valgt fra gruppen bestående av DBU, DBN, DABCO, trietylamin, DIPEA, TBD, TMG, MTBD, NaH, K_{OT}Bu og LiHMDS; i et organisk oppløsningsmiddel valgt fra gruppen bestående av toluen, MeTHF, THF, iPrOAc, DCM og IPA; ved en temperatur som varierer fra ca. 0 °C til ca. 50 °C; for å danne den tilsvarende forbindelsen av
 10 formel (XII-c).

3. Fremgangsmåte ifølge krav 2, hvor amid-koblingsreagensen er 1,1-karbonyldiimidazol og katalysatoren er DBU.

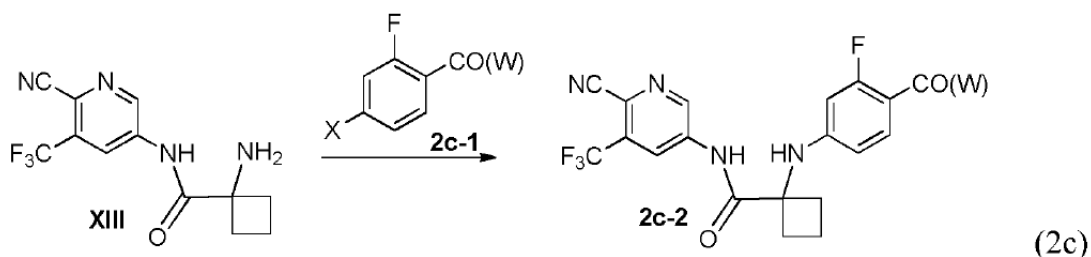
4. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor trinn (2a-1) videre omfatter



omsetning av forbindelse (IV) med fosgen eller en fosgen-analog valgt fra gruppen bestående av trifosgen(bis(triklormetyl)karbonat) og difosgen(triklormetylchlorformiat); i nærvær av en organisk base valgt fra gruppen
 20 bestående av trietylamin, etyldiisopropylamin og DABCO; i et aprotisk oppløsningsmiddel som er DCM, toluen, THF eller MeTHF; ved en temperatur som varierer fra ca. -20 °C til ca. 50 °C; for å danne et isocyanat-mellomprodukt (IVa); og deretter omsette det nevnte isocyanat-mellomproduktet (IVa) med en forbindelse med formel (XI-c); i nærvær av en ikke-nukleofil base valgt fra gruppen
 25 bestående av DBU, DBN, DABCO, trietylamin, TBD, TMG og MTBD; ved en

temperatur som varierer fra ca. -20 °C til ca. 80 °C; for å danne den tilsvarende forbindelsen av formel (XII-c).

5. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor trinn (2c) videre omfatter



5

omsetning av forbindelse (XIII) med en forbindelse med formel (2c-1) hvor X er klor, brom eller jod, og W er C₁₋₈alkoksy eller metylamino; i nærvær av enten (1) en kobber (0)-kilde som er kobberpulver eller kobbersvamp eller (2) et kobbersalt vagt fra gruppen bestående av kobberklorid, kobberjodid, kobberbromid, kobberacetat og kobber-II-bromid; i nærvær av en uorganisk base valgt fra gruppen bestående av kaliumacetat, kaliumkarbonat, cesiumkarbonat og CsF; i et organisk oppløsningsmiddel som er DMF, DMA, DMSO, acetonitril, propionitril, butyronitril eller amylalkohol; med eller uten tilsetning av et kobber (I)-salt valgt fra gruppen bestående av kobberklorid, kobberjodid, kobberbromid og kobber-acetat; og eventuelt i nærvær av en ligand valgt fra gruppen bestående av 2-acetylcykloheksanon, TMEDA og fenantrolin; også, eventuelt i nærvær av et reduksjonsmiddel som er natriumaskorbat eller natriumbisulfitt; ved en temperatur som varierer fra rundt romtemperatur til ca. 140 °C; for å danne den tilsvarende forbindelse med formel (2c-2) hvor W er C₁₋₈alkoksy (2c-2B) eller metylamino (XVII);

20

6. Fremgangsmåte ifølge krav 5, omfattende omsetning av forbindelse (XIII) med en forbindelse med formel (2c-1) i nærvær av kobberbromid; i nærvær av TMEDA; i nærvær av kaliumacetat; i organisk oppløsningsmiddel DMA; ved en temperatur som varierer fra ca. 80 °C til ca. 140 °C.

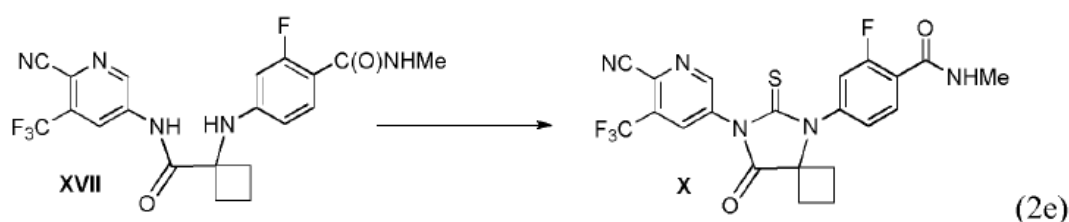
25

7. Fremgangsmåte ifølge krav 5, omfattende omsetning av forbindelse (XIII) med en forbindelse med formel (2c-1) i nærvær av en kobber (0)-kilde som er kobberpulver eller kobbersvamp; i nærvær av kaliumacetat eller natriumpivalat; i organisk oppløsningsmiddel DMSO; ved en temperatur som varierer fra ca. 0 °C til ca. 80 °C.

30

8. Fremgangsmåte ifølge krav 5, omfattende omsetning av forbindelse (XIII) med en forbindelse med formel (2c-1) i nærvær av en kobber (0)-kilde som er kobberpulver eller kobbersvamp; i nærvær av kaliumacetat; med tilsetning av et kobber (I)-salt valgt fra gruppen bestående av kobberklorid, kobberjodid, kobberbromid og kobber-acetat; i organisk oppløsningsmiddel DMSO; ved en temperatur som varierer fra ca. 0 °C til ca. 80 °C.

9. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor trinn (2d) videre omfatter omdannelse av forbindelse (XVII) til forbindelse (X) ved



omsetning av forbindelse (XVII) med en tiokarbonyl-kilde; i nærvær av et aktiveringsmiddel; i et organisk oppløsningsmiddel; eventuelt i nærvær av en organisk base; ved en temperatur som varierer fra ca. -20 °C til ca. 100 °C; for å danne den tilsvarende forbindelse (X).

15

10. Fremgangsmåte ifølge krav 9, hvor trinn (2e) videre omfatter omsetning av forbindelse (XVII) med en tiokarbonyl-kilde valgt fra gruppen bestående av *O,O'*-di(pyridin-2-yl)karbonotioat, 1,1'-tiokarbonylbis(pyridin-2(1*H*)-on), di(1*H*-imidazol-1-yl)metantion, tiofosgen, fenyltionoklorformiat, *O*-(2-naftyl)tionoklorformiat, tolyltionoklorformiat og tiokarbonylbis(benzotriazol); i nærvær av et aktiveringsmiddel valgt fra gruppen bestående av DMAP, NaH og NaOH; i et organisk oppløsningsmiddel valgt fra gruppen bestående av DMA, DMF, toluen, DMSO, ACN, THF, DCM, EtOAc, aceton, MEK og dioksan; eventuelt i nærvær av en organisk base valgt fra trietylamin eller DIPEA; ved en temperatur som varierer fra ca. -20 °C til ca. 100 °C; for å danne den tilsvarende forbindelse (X).

25

11. Fremgangsmåte ifølge krav 10, hvor tiokarbonyl-kilden er 1,1'-tiokarbonylbis(pyridin-2(1*H*)-on).

30

12. Fremgangsmåte ifølge krav 11, hvor aktiveringsmidlet er DMAP.

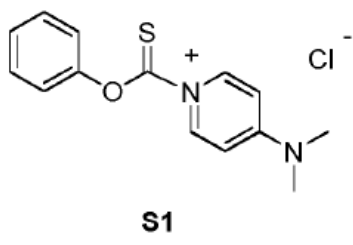
13. Fremgangsmåte ifølge krav 12, hvor det organiske oppløsningsmidlet er DMA.

14. Fremgangsmåte ifølge krav 10, hvor tiokarbonyl-kilden er fenyltionoklorformiat; aktiveringsmidlet er DMAP; den organiske basen er trietylamin eller DIPEA; det organiske oppløsningsmidlet er DMA; ved en temperatur som varierer fra ca. -20 °C til ca. 80 °C.

15. Fremgangsmåte ifølge krav 10, hvor tiokarbonyl-kilden er fenyltionoklorformiat; aktiveringsmidlet er DMAP; den organiske basen er trietylamin eller DIPEA; det organiske oppløsningsmidlet er aceton eller etylacetat; ved en temperatur som varierer fra ca. -20 °C til ca. 80 °C.

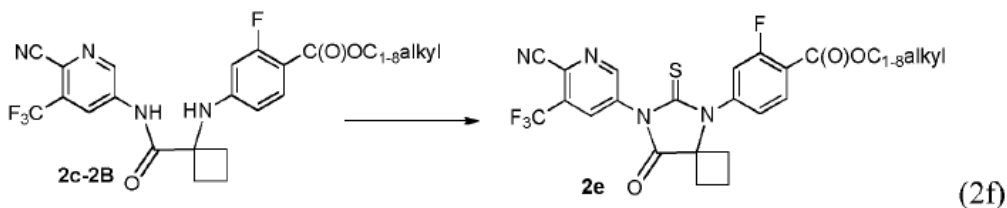
16. Fremgangsmåte ifølge krav 15, hvor umiddelbart etter syklisering, DMAP A tilsettes.

17. Fremgangsmåte ifølge krav 10, hvor trinn (2e) videre omfatter omsetning av fenyltionoklorformiat med DMAP for å danne et isolerbart kvaternært salt, forbindelse (**S1**),



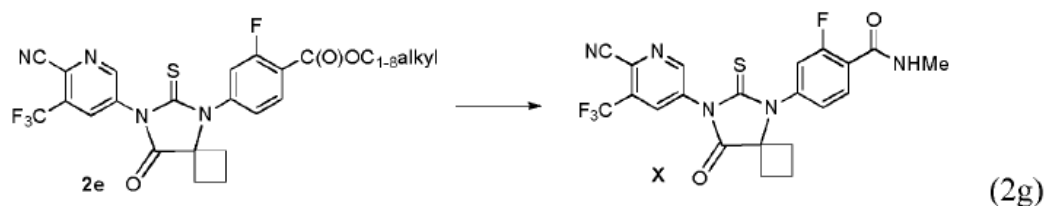
deretter, omsetning av forbindelse (XVII) med forbindelse **S1**; i nærvær av en organisk base valgt fra trietylamin eller DIPEA; i DMA; ved en temperatur som varierer fra ca. -20 °C til ca. 80 °C; for å danne den tilsvarende forbindelse (**X**).

18. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor trinn (2d) videre omfatter omdannelse av en forbindelse med formel (2c-2B) til en forbindelse med formel (2e) ved



omsetning av en forbindelse med formel (2c-2B) med en tiokarbonyl-kilde; i nærvær av et aktiveringsmiddel; i et organisk oppløsningsmiddel; ved en

temperatur som varierer fra ca. -20 °C til ca. 100 °C; for å danne den tilsvarende forbindelse med formel (2e); deretter,



5 behandling av en forbindelse med formel (2e) med metylamin; i et organisk oppløsningsmiddel; ved omtrent romtemperatur for å danne den tilsvarende forbindelse (X).

19. Fremgangsmåte ifølge krav 18, hvor videre omfattende omsetning av forbindelse med formel (2c-2B) med en tiokarbonyl-kilde valgt fra gruppen
10 bestående av *O,O'*-di(pyridin-2-yl)karbonotioat, 1,1'-tiokarbonylbis(pyridin-2(1*H*)-on), di(1*H*-imidazol-1-yl)metantion, tiofosgen, fenyltionoklorformiat, *O*-(2-naftyl)tionoklorformiat, tolyltionoklorformiat og tiokarbonylbis(benzotriazol); i nærvær av et aktiveringsmiddel valgt fra gruppen bestående av DMAP, NaH og NaOH; i et organisk oppløsningsmiddel valgt fra gruppen bestående av
15 dimetylacetamid, DMF, toluen, DMSO, THF og dioksan; ved en temperatur som varierer fra ca. -20 °C til ca. 100 °C; for å danne den tilsvarende forbindelse med formel (2e); deretter

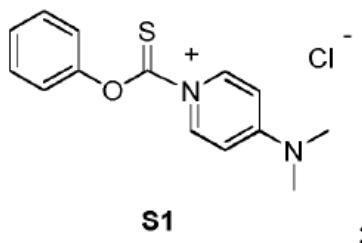
20 behandling av forbindelsen med formel (2e) med metylamin; i et organisk oppløsningsmiddel valgt fra gruppen bestående av THF, DMF, DMA, etanol og en vandig blanding derav; ved omtrent romtemperatur for å danne den tilsvarende forbindelse (X).

20. Fremgangsmåte ifølge krav 19, hvor behandling av forbindelsen med formel
25 (2e) med metylamin videre omfatter anvendelse av etanol som det organiske løsningsmidlet.

21. Fremgangsmåte ifølge krav 19, hvor den videre omfatter å omsette en forbindelse med formel (2c-2B) hvor tiokarbonyl-kilden er fenyltionoklorformiat; aktiviseringsmidlet er DMAP; det organiske oppløsningsmidlet er aceton eller
30 etylacetat; ved en temperatur som varierer fra -20 °C til 40 °C; for å danne den tilsvarende forbindelse med formel (2e); deretter

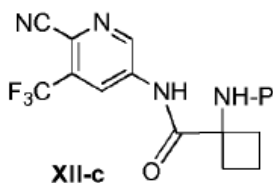
behandling av forbindelsen med formel (2e) med metylamin; i etanol; ved omtrent romtemperatur; for å danne den tilsvarende forbindelse (X).

22. Fremgangsmåte ifølge krav 18, hvor trinn (2e) videre omfatter omsetning av
5 fenyltionoklorformiat med DMAP for å danne et isolerbart kvaternært salt, forbindelse (**S1**),



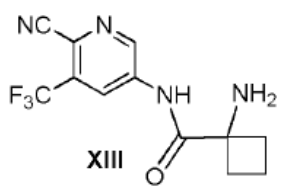
- deretter, omsetning av forbindelse (2c-2B) med forbindelse **S1**; i nærvær av en organisk base valgt fra trietylamin eller DIPEA; i DMA; ved en temperatur som
10 varierer fra ca. -20 °C til ca. 80 °C; for å danne den tilsvarende forbindelse (X).

23. Forbindelse med formel (XII-c), som er anvendelig for fremstilling av forbindelse (X), hvor P er en amino-beskyttende gruppe



- 15 24. Forbindelse ifølge krav 23, hvor P er *t*-butoksykarbonyl.

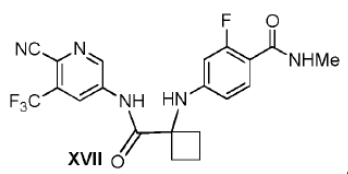
25. Forbindelse (XIII)



anvendbar for fremstilling av forbindelse (X).

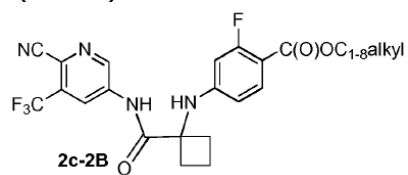
20

26. Forbindelse (XVII)



anvendbar for fremstilling av forbindelse (X).

27. Forbindelse med formel (2c-2B)



5 anvendbar for fremstilling av forbindelse (X).