



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3233823 B1

NORWAY

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

Norwegian Industrial Property Office

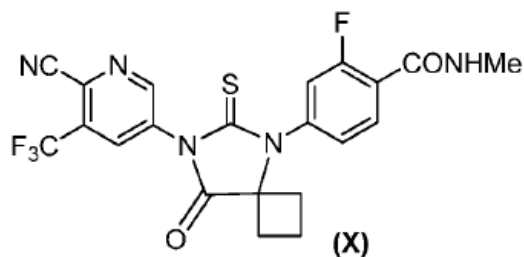
(21)	Translation Published	2019.04.23
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.01.30
(86)	European Application Nr.	15828426.5
(86)	European Filing Date	2015.12.17
(87)	The European Application's Publication Date	2017.10.25
(30)	Priority	2014.12.19, US, 201462094425 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 ALBANEZE-WALKER, Jennifer, Frankfurtaan 1, 2400 Mol, Belgia
(74)	Agent or Attorney	OSLO PATENTKONTOR AS, Postboks 7007 M, 0306 OSLO, Norge

(54)	Title	PROCESSES FOR THE PREPARATION OF A DIARYLTHIOHYDANTOIN COMPOUND
(56)	References Cited:	WO-A2-2008/119015, WO-A2-2007/126765, WO-A2-2011/103202

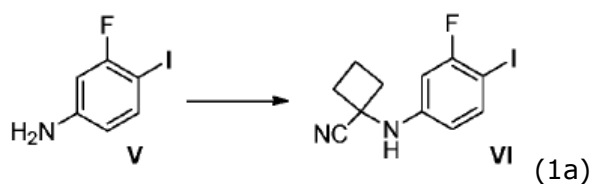
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters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

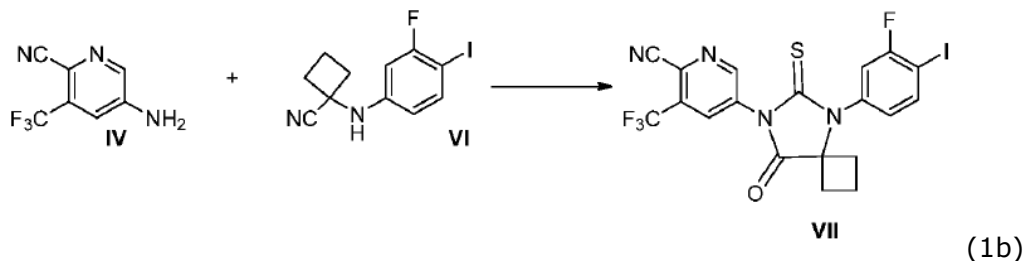
1. Fremgangsmåte for fremstilling av forbindelse (X)



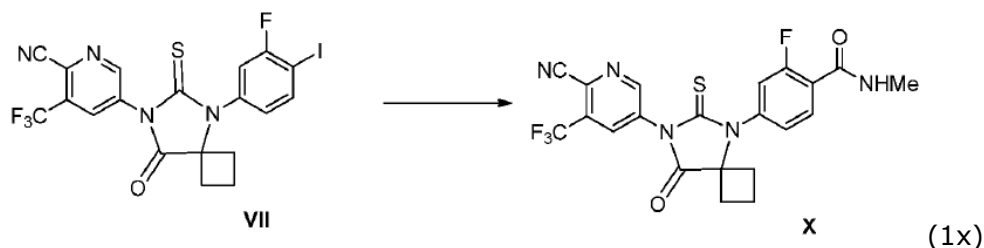
omfattende



omsetning av forbindelse (V) med cyclobutanon i nærvær av natriumcyanid: i eddiksyre eller et oppløsningsmiddelsystem omfattende et alkoholisk oppløsningsmiddel og en protisk syre; ved en temperatur på ca. 0 °C til ca. 20 °C; for å danne den tilsvarende forbindelsen (VI);

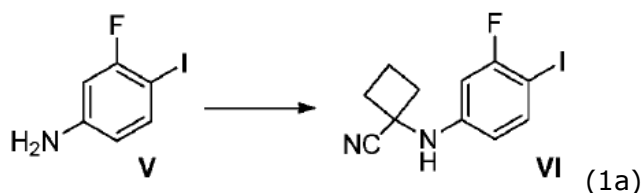


omsetning av forbindelse (IV) og forbindelse (VI) i nærvær av et tiokarbonyleringsmiddel; i et organisk oppløsningsmiddel; ved en temperatur på ca. 0 °C til ca. 100 °C; for å danne den tilsvarende forbindelsen (VII);



15 omdannelse av forbindelse (VII) til forbindelse (X).

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



omsetning av forbindelse (V) med syklobutanon i nærvær av minst en molar ekvivalent av natriumcyanid: i eddiksyre eller et oppløsningsmiddelsystem omfattende minst en molar ekvivalent av eddiksyre eller saltsyre og et C₁-

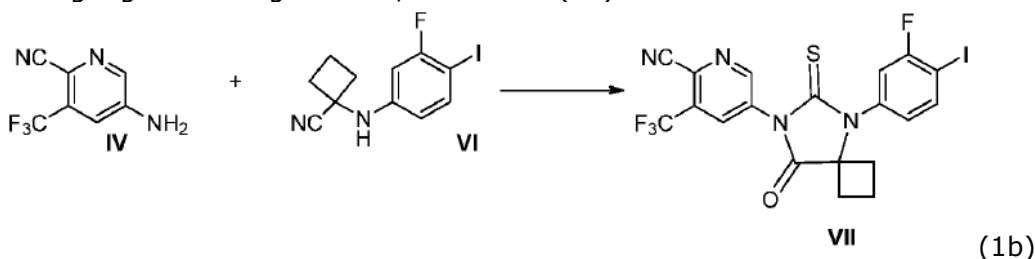
- 5 4alkoholisk oppløsningsmiddel valgt fra gruppen bestående av metanol, etanol, propanol og butanol; ved en temperatur på ca. 0 °C til ca. 20 °C; for å danne den tilsvarende forbindelsen (VI).

3. Fremgangsmåte ifølge krav 2, hvor oppløsningsmiddelsystemet er eddiksyre.

10

4. Fremgangsmåte ifølge krav 2, hvor oppløsningsmiddelsystemet er 90% eddiksyre og 10% etanol.

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



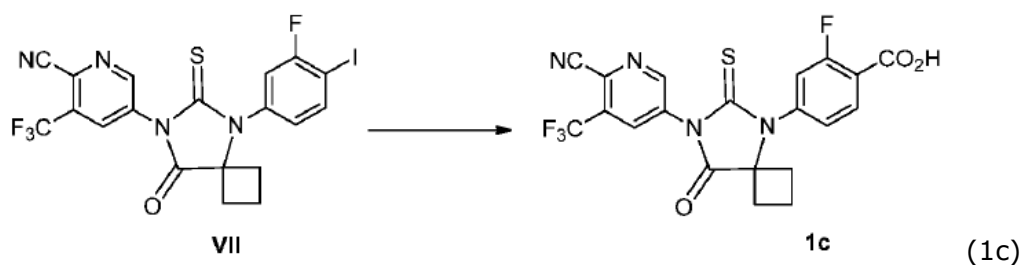
15

omsetning av forbindelse (IV) og forbindelse (VI) i nærvær av et tiokarbonyleringsmiddel valgt fra gruppen bestående av 1-(2-okso-2H-pyridin-1-yl)karbotioyl)pyridin-2-on, 1,1'-tiokarbonyldiimidazol, fenylationoklorformiat, beta-naftyltionoklorformiat, 1,1'-tiokarbonylbis(pyridin-2(1H)-on), O,O-di(pyridin-2-yl)karbonotioat, 1,1'-tiokarbonylbis(1H-benzotriazol) og tiofosgen; i et organisk oppløsningsmiddel valgt fra gruppen bestående av THF, 2-metyl-THF, acetonitril, DMA, toluen, DMF, NMP og DMSO; ved en temperatur på ca. 0 °C til ca. 100 °C; for å danne den tilsvarende forbindelsen (VII).

25 6. Fremgangsmåte ifølge krav 5, hvor tiokarbonyleringsmidlet er 1-(2-okso-2H-pyridin-1-yl)karbotioyl)pyridin-2-on.

7. Fremgangsmåte ifølge krav 6, hvor det organiske oppløsningsmidlet er DMA.

30 8. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor trinn (1x) videre omfatter omdannelse av forbindelse (VII) til forbindelse (X) via karboksylsyre (1c), ved



omsetning av forbindelse (VII) med et organomagnesiumhalogenid; i nærvær eller fravær av et litiumhalogenid; etterfulgt av tilsetning av karbondioksidgass; i et aprotisk organisk oppløsningsmiddel; ved en temperatur på ca. 0 °C; for å danne
 5 den tilsvarende karboksylsyreforbindelsen (1c).

9. Fremgangsmåte ifølge krav 8, omfattende omsetning av forbindelse (VII) med et organomagnesiumhalogenid valgt fra gruppen bestående av et C₁-alkylmagnesiumhalogenid og et C₅₋₇-cykloalkylmagnesiumhalogenid; i nærvær eller
 10 fravær av et litiumhalogenid valgt fra gruppen bestående av litiumklorid, litiumbromid og litiumjodid; etterfulgt av tilsetning av karbondioksidgass; i et aprotisk organisk oppløsningsmiddel valgt fra gruppen bestående av THF, 2-MeTHF, MTBE, CPME og toluen; ved en temperatur på ca. 0 °C; for å danne den tilsvarende karboksylsyreforbindelsen (1c).

15

10. Fremgangsmåte ifølge krav 9, hvor C₁₋₈-alkylmagnesiumhalogenidet er et C₁-alkylmagnesiumklorid eller et C₁₋₈-alkylmagnesiumbromid.

11. Fremgangsmåte ifølge krav 10, hvor C₁₋₈-alkylmagnesiumhalogenidet er valgt fra gruppen bestående av isopropylmagnesiumklorid, *sec*-butylmagnesiumklorid, *n*-pentylmagnesiumklorid, heksylmagnesiumklorid, etylmagnesiumklorid, etylmagnesiumbromid, *n*-butylmagnesiumklorid og isopropylmagnesiumklorid.

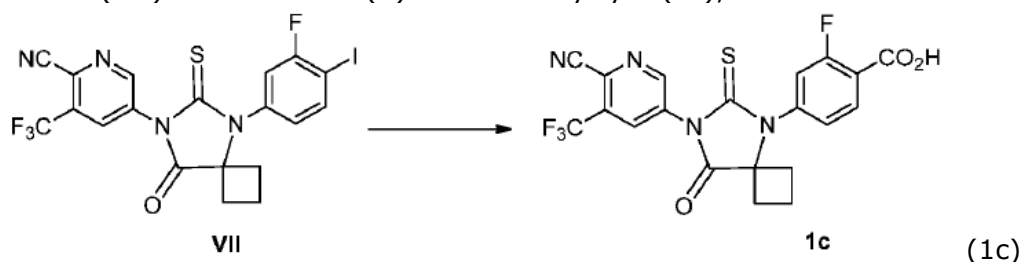
12. Fremgangsmåte ifølge krav 11 videre omfattende omsetning av forbindelse (VII) med *n*-pentylmagnesiumklorid; i fravær av et litiumhalogenid etterfulgt av tilsetning av karbondioksidgass; i THF; ved en temperatur på ca. 0 °C for å danne den tilsvarende karboksylsyreforbindelsen (1c).

13. Fremgangsmåte ifølge krav 9, hvor C₅₋₇-cykloalkylmagnesiumhalogenidet er et C₅₋₇-cykloalkylmagnesiumklorid eller et C₅₋₇-cykloalkylmagnesiumbromid.

30

14. Fremgangsmåte ifølge krav 13, hvor C₅₋₇-cykloalkylmagnesiumhalogenidet er cykloheksylmagnesiumklorid.

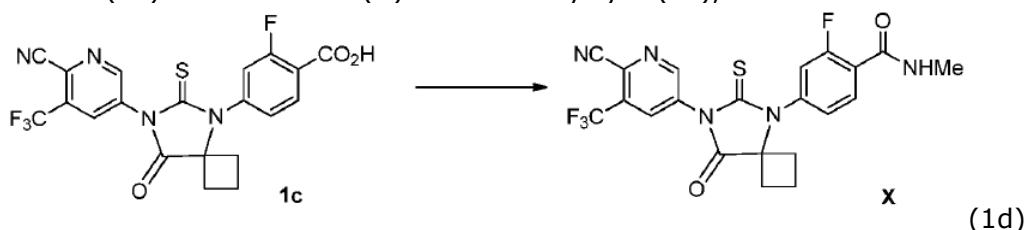
15. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor trinn (1x) videre omfatter omdannelse av forbindelse (VII) til forbindelse (X) via karboksylsyre (1c), ved



omsetning av forbindelse (VII) under en karbonmonoksid-atmosfære; i nærvær av en palladium-katalysator; i nærvær av en eller flere fosforligander; med en organisk base; i nærvær av vann; i et organisk oppløsningsmiddel; ved en temperatur på ca. 0 °C til 100 °C; for å danne den tilsvarende forbindelsen (1c).

16. Fremgangsmåte ifølge krav 15, hvor palladium-katalysatoren omfatter en fosforligand som er dppf og en palladiummetallforbindelse som er palladiumacetat.

17. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor trinn (1x) videre omfatter omdannelse av forbindelse (1c) til forbindelse (X) via karboksylsyre (1c), ved



omsetning av forbindelse (1c) med et koblingsmiddel; i et aprotisk eller protisk oppløsningsmiddel; ved omtrent romtemperatur; etterfulgt av tilsetning av metylamin; for å danne den tilsvarende forbindelsen (X).

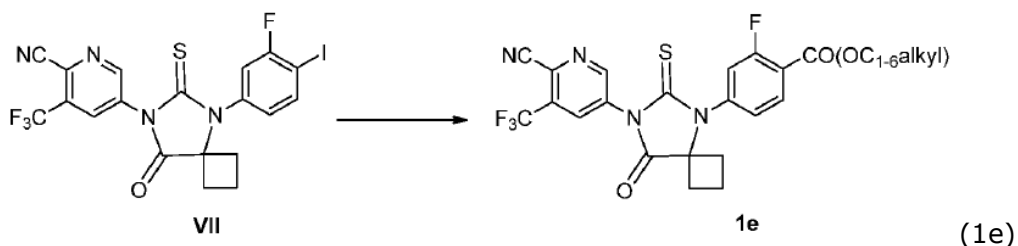
18. Fremgangsmåte ifølge krav 17, videre omfattende omsetning av forbindelse (1c) med et koblingsmiddel som er CDI; hvor aprotisk eller protisk oppløsningsmiddel er THF eller toluen; ved ca. romtemperatur; etterfulgt av tilsetning av metylamin; for å danne den tilsvarende forbindelsen (X).

19. Fremgangsmåte ifølge krav 18, hvor metylamin blir tilsatt som en THF-løsning.

20. Fremgangsmåte ifølge krav 18, hvor metylamin blir tilsatt i sin gassstilstand.

21. Fremgangsmåte ifølge krav 18, hvor metylamin blir tilsatt som sitt metylammoniumsalt.

22. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor trinn (1x) videre omfatter omdannelse av forbindelse (VII) til forbindelse (X) via en ester med formel (1e), ved



5 omsetning av forbindelse (VII) med et organomagnesiumhalogenid; i nærvær eller fravær av et litiumhalogenid; i et aprotisk organisk oppløsningsmiddel; ved en temperatur på ca. -50 °C til ca. romtemperatur; etterfulgt av tilsetning av et C₁₋₆alkylklorformiat eller C₁₋₆alkylcyanoformiat; for å danne den tilsvarende esteren med formel (1e).

10

23. Fremgangsmåte ifølge krav 22, hvor trinn (1e) videre omfatter omsetning av forbindelse (VII) med et organomagnesiumhalogenid valgt fra gruppen bestående av et C₁₋₈alkylmagnesiumhalogenid og et C₅₋₇cykloalkylmagnesiumhalogenid; i nærvær eller fravær av et litiumhalogenid valgt fra gruppen bestående av
 15 litiumklorid, litiumbromid og litiumjodid; i et aprotisk organisk oppløsningsmiddel valgt fra THF, 2-MeTHF eller toluen; ved en temperatur på ca. -50 °C til ca. 22 °C; etterfulgt av tilsetning av et C₁₋₆alkylklorformiat eller C₁₋₆alkylcyanoformiat; for å danne den tilsvarende esteren med formel (1e).

20 24. Fremgangsmåte ifølge krav 23, hvor C₁₋₈alkylmagnesiumhalogenidet er et C₁₋₈alkylmagnesiumklorid eller et C₁₋₈alkylmagnesiumbromid.

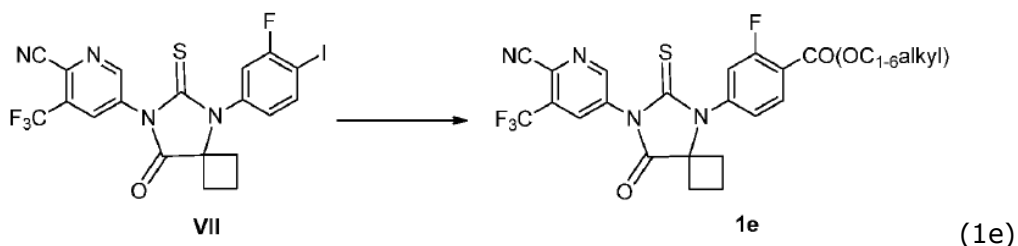
25 25. Fremgangsmåte ifølge krav 24, hvor C₁₋₈alkylmagnesiumhalogenidet er valgt fra gruppen bestående av isopropylmagnesiumklorid, sec-butylmagnesiumklorid, cyklogheksylmagnesiumklorid, n-pentylmagnesiumklorid, heksylmagnesiumklorid, etylmagnesiumklorid, etylmagnesiumbromid, n-butylmagnesiumklorid og isopropylmagnesiumklorid.

30 26. Fremgangsmåte ifølge krav 25 videre omfattende omsetning av forbindelse (VII) med n-pentylmagnesiumklorid; i fravær av et litiumhalogenid; i et aprotisk organisk oppløsningsmiddel som er THF eller 2-MeTHF; ved en temperatur på ca. -50 °C til ca. 22 °C; etterfulgt av tilsetning av et C₁₋₆alkylklorformiat eller C₁₋₆alkylcyanoformiat; for å danne den tilsvarende esteren med formel (1e).

27. Fremgangsmåte ifølge krav 23, hvor C₅₋₇cykloalkylmagnesiumhalogenidet er et C₅₋₇cykloalkylmagnesiumklorid eller et C₅₋₇cykloalkylmagnesiumbromid.

28. Fremgangsmåte ifølge krav 27, hvor C₅₋₇cykloalkylmagnesiumhalogenidet er cykloheksylmagnesiumklorid.

29. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor trinn (1x) videre omfatter omdannelse av forbindelse (VII) til forbindelse (X) via en ester med formel (1e), ved

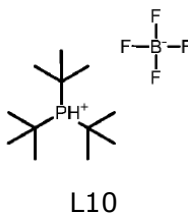


omsetning av forbindelse (VII) under et karbonmonoksid atmosfære; i nærvær av en palladium-katalysator; i nærvær av en eller flere fosforligander; med en base; i et C₁₋₆alkoholisk oppløsningsmiddel; ved en temperatur på ca. romtemperatur til 100 °C; for å danne den tilsvarende esteren med formel (1e).

30. Fremgangsmåte ifølge krav 29, hvor trinn (1e) videre omfatter omsetning av forbindelse (VII) under en karbonmonoksid-atmosfære; i nærvær av en palladiumkatalysator; i nærvær av en eller flere fosforligander; i nærvær av en base valgt fra gruppen bestående av DIPEA, K₂CO₃, K₃PO₄, og Cy₂NMe; i et C₁₋₄alkoholisk oppløsningsmiddel valgt fra gruppen bestående av metanol, etanol, isopropylalkohol, *n*-butylalkohol og *t*-butylalkohol; ved en temperatur på ca. romtemperatur til ca. 100 °C; for å danne den tilsvarende esteren med formel (1e).

31. Fremgangsmåte ifølge krav 30, hvor palladium-katalysatoren er Pd(P(*t*Bu)₃)₂ og basen er 1,2 ekvivalent av DIPEA.

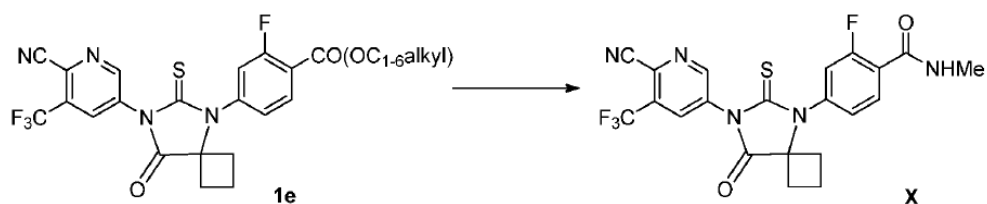
32. Fremgangsmåte ifølge krav 30, hvor palladium-katalysatoren omfatter en fosforligand, L10 og en palladiummetallforbindelse som er [Pd(OMs)(BA)]₂; i nærvær av Cy₂NMe.



33. Fremgangsmåte ifølge krav 30, hvor palladium-katalysatoren omfatter en fosforligand, dppf og en palladiummetallforbindelse som er palladiumacetat i nærvær av DIPEA.

5 34. Fremgangsmåte ifølge krav 28, hvor det C₁₋₄alkoholiske oppløsningsmidlet er metanol.

35. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor trinn (1x) videre omfatter omdannelse av esteren med formel (1e) til forbindelse (X), etter



10

behandling av en ester med formel (1e) med metylamin; i et protisk eller aprotisk oppløsningsmiddel; ved en temperatur på ca. 0 °C til ca. 60 °C; for å danne den tilsvarende forbindelse (X).

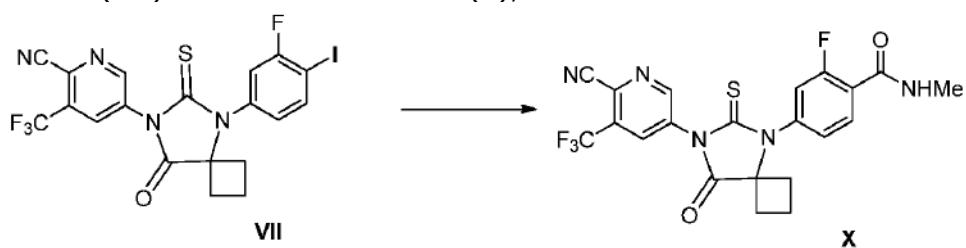
15 36. Fremgangsmåte ifølge krav 35, hvor det protiske eller aprotiske oppløsningsmidlet er valgt fra gruppen som består av THF, DMF, DMA, og etanol, eller en blanding derav.

37. Fremgangsmåte ifølge krav 36, hvor metylamin blir tilsatt som en THF-
20 løsnings.

38. Fremgangsmåte ifølge krav 36, hvor metylamin blir tilsatt som en MeOH-løsning.

25 39. Fremgangsmåte ifølge krav 36, hvor metylamin blir tilsatt i sin gassstilstand.

40. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor trinn (1x) videre omfatter omdannelse av forbindelse (VII) direkte til forbindelse (X), ved



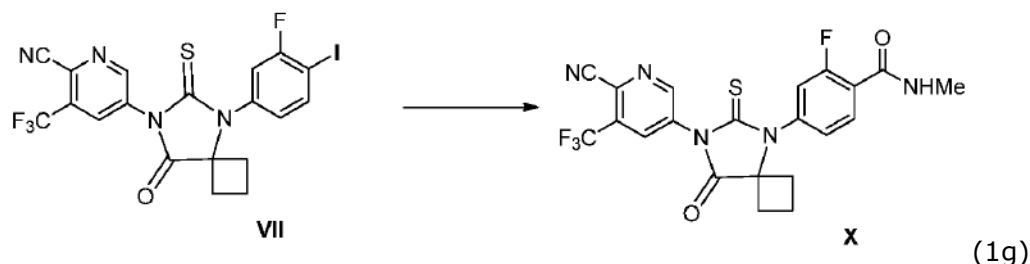
(1g)

omsetning av forbindelse (VII) i nærvær av molybden-heksakarbonyl; eventuelt i nærvær av ett eller flere reagenser valgt fra gruppen bestående av norbornadien, tetrabutylammoniumbromid og en base valgt fra trietylamine eller DABCO; i et organisk oppløsningsmiddel valgt fra gruppen bestående av diglym, dioksan, butyronitril og propionitril; etterfulgt av tilsetning av metylamin; ved en temperatur på ca. 60 °C til ca. 140 °C; for å danne den tilsvarende forbindelse (X).

41. Fremgangsmåte ifølge krav 40, hvor norbornadien, tetrabutylammoniumbromid og DABCO er til stede.

42. Fremgangsmåte ifølge krav 40, hvor det organiske oppløsningsmidlet er butyronitril eller diglym.

43. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor trinn (1x) videre omfatter omdannelse av forbindelse (VII) direkte til forbindelse (X), ved

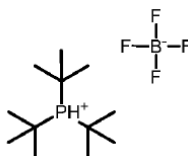


omsetning av forbindelse (VII) under en karbonmonoksid-atmosfære; i nærvær av en palladium-katalysator; i nærvær av en eller flere fosforligander; i nærvær av en base; i nærvær av metylamin; i et organisk oppløsningsmiddel; ved en temperatur på ca. romtemperatur til 100 °C; for å danne den tilsvarende forbindelsen (X).

44. Fremgangsmåte ifølge krav 43, hvor trinn (1g) videre omfatter omsetning av forbindelse (VII) under en karbonmonoksid-atmosfære; i nærvær av en palladiumkatalysator; i nærvær av en eller flere fosforligander; i nærvær av en base valgt fra gruppen bestående av DIPEA, K₂CO₃, K₃PO₄, Cy₂NMe og overskudd av metylamin; i nærvær av metylamin; i et organisk oppløsningsmiddel; ved en temperatur på ca. romtemperatur til ca. 100 °C; for å danne den tilsvarende forbindelsen (X).

45. Fremgangsmåte ifølge krav 44, hvor palladium-katalysatoren er Pd(P(*t*Bu)₃)₂ og basen er DIPEA.

46. Fremgangsmåte ifølge krav 44, hvor palladium-katalysatoren omfatter en fosforligand, L10 og palladiummetallforbindelsen Pd(OAc)₂; i nærvær av Cy₂NMe.



L10

47. Fremgangsmåte ifølge krav 44, hvor metylamin blir tilsatt som en THF-løsning.

5

48. Fremgangsmåte ifølge krav 44, hvor metylamin blir tilsatt som en MeOH-løsning.

49. Fremgangsmåte ifølge krav 44, hvor metylamin blir tilsatt i sin gasstilstand.

10

50. Fremgangsmåte ifølge krav 44, hvor metylamin blir tilsatt som dets metylammoniumhydrokloridsalt.