



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3280710 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 207/32 (2006.01)
C07D 207/34 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.06.29
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.02.26
(86)	European Application Nr.	16717672.6
(86)	European Filing Date	2016.04.08
(87)	The European Application's Publication Date	2018.02.14
(30)	Priority	2015.04.09, FI, 20150111
(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	Orion Corporation, Orionintie 1, 02101 Espoo, Finland
(72)	Inventor	LAITINEN, Ilpo, Lippajärventie 27 as. 1, 02940 Espoo, Finland KARJALAINEN, Oskari, Korsholmantie 5 A 3, 00900 Helsinki, Finland
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

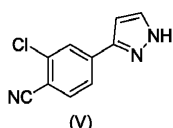
(54)	Title	PROCESS FOR THE PREPARATION OF ANDROGEN RECEPTOR ANTAGONISTS AND INTERMEDIATES THEREOF
(56)	References Cited:	WO-A1-2012/143599

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/>

3280710

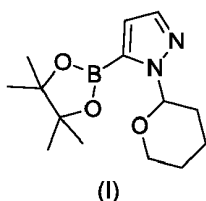
Patentkrav

1. Fremgangsmåte for fremstilling av 2-klor-4-(1H-pyrazol-3-yl)benzonitril av formel (V)

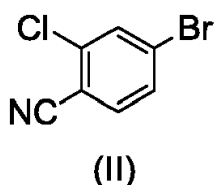


5 som omfatter trinnene av

a) å bringe 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksa-borolan-2-yl)-1H-pyrazol av formel (I)

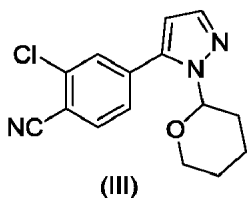


til å reagere med 4-brom-2-klorbenzonitril av formel (II)



10

ved en forhøyet temperatur i nærvær av Pd(OAc)₂, trifenylfosfin og en base i et acetonitril-vann-løsningsmiddel for å danne 2-klor-4-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)benzonitril av formel (III)



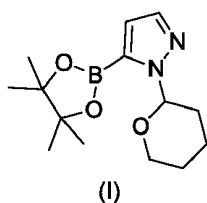
15

b) å behandle forbindelsen av formel (III) i et metanolløsningsmiddel med en katalytisk mengde HCl;
c) å tilsette en base for å nøytralisere blandingen; og
d) å isolere forbindelsen av formel (V).

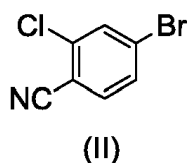
20 2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, som omfatter trinnene av

3280710

- a) å bringe 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksa-borolan-2-yl)-1H-pyrazol av formel (I)



- til å reagere med 4-brom-2-klorbenzonitril av formel (II)



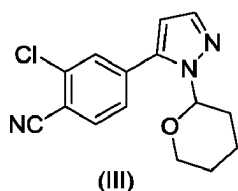
5

ved en forhøyet temperatur i nærvær av $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, trifenylfosfin og en base i et acetonitril-vann-løsningsmiddel;

- b) å isolere acetonitrilfasen;

- c) å tilsette vann til den avkjølte acetonitrilfase;

- 10 d) å isolere det utfelte 2-klor-4-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)benzonitril av formel (III)



- e) å behandle forbindelsen av formel (III) i et metanolløsningsmiddel med en katalytisk mengde HCl ;

- 15 f) å tilsette en base for å nøytralisere blandingen;

- g) å tilsette vann til blandingen; og

- h) å isolere den utfelte forbindelse av formel (V).

- 20 **3.** Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2, hvor mengden av $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ som anvendes per mengde av forbindelse av formel (II) i trinn a), er fra cirka 0,5 til cirka 2, fortrinnsvis fra cirka 0,6 til cirka 0,8 mol-%.

- 4.** Fremgangsmåte ifølge krav 1, 2 eller 3, hvor molforholdet mellom $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ og trifenylfosfin er 1:3.

3280710

5. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor basen er kaliumkarbonat.

5 **6.** Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor reaksjonstemperaturen i trinn a) er fra cirka 60 til cirka 75 °C, fortrinnsvis 70 ± 3 °C.

7. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor trinn a) utføres under nitrogenstrøm.

10

8. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 7, hvor en base tilsettes til den isolerte acetonitrilfase før trinn c).

9. Fremgangsmåte ifølge krav 8, hvor basen er ammoniakkvann.

15

10. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 9, hvor temperaturen på blandingen etter trinn c) er 10-40 °C, fortrinnsvis 20 ± 5 °C.

20 **11.** Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor reaksjonstiden i trinn a) er 1-8 h, fortrinnsvis 2-4 h.

12. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 11, hvor mengden av HCl som anvendes per mengde av forbindelse av formel (III) i trinn e), er fra cirka 0,05 til cirka 0,2, fortrinnsvis fra cirka 0,07 til cirka 0,10 molekvivalenter.

25

13. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 12, hvor reaksjonstemperaturen ved trinn e) er 0-20 °C, fortrinnsvis 10 ± 5 °C.

30 **14.** Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 13, hvor reaksjonstiden ved trinn e) er 1-8 h, fortrinnsvis 2-4 h.

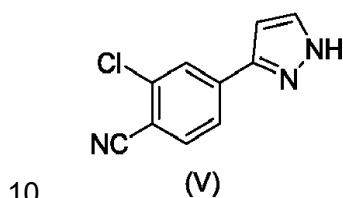
15. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 14, hvor den ved trinn f) anvendte base er ammoniakkvann.

3280710

16. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 15, hvor temperaturen på blandingen etter trinn g) er 10-20 °C.

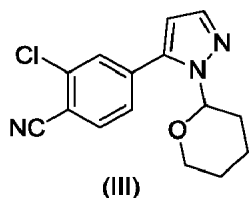
- 5 **17.** Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 16, hvor isolasjonen ved trinn h) utføres ved 0-5 °C.

18. Fremgangsmåte for fremstilling av 2-klor-4-(1H-pyrazol-3-yl)benzonitril av formel (V)



som omfatter trinnene av

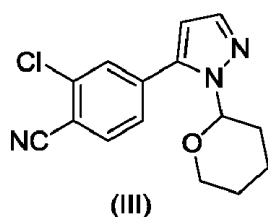
- a) å behandle det utfelte 2-klor-4-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)benzonitril av formel (III)



- 15 i et metanol-løsningsmiddel med en katalytisk mengde HCl;
b) å tilsette en base for å nøytralisere blandingen;
c) å isolere den utfelte forbindelse av formel (V).

19. Fremgangsmåte ifølge krav 18, som omfatter trinnene av

- 20 a) å behandle det utfelte 2-klor-4-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)benzonitril av formel (III)

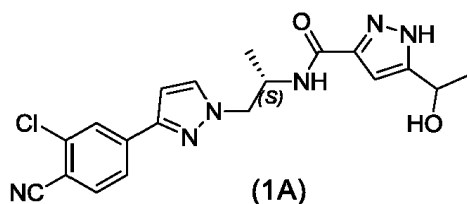


i et metanol-løsningsmiddel med en katalytisk mengde HCl;

3280710

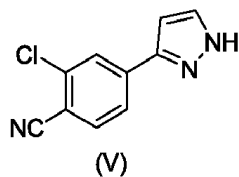
- b) å tilsette en base for å nøytralisere blandingen;
- c) å tilsette vann til blandingen; og
- d) å isolere den utfelte forbindelse av formel (V).

5 **20.** Fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsen av formel (1A)



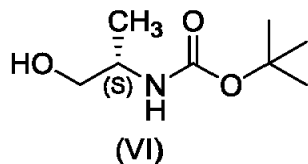
omfattende å fremstille en forbindelse av formel (V) ifølge fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 19; og

- i) å bringe forbindelsen av formel (V)

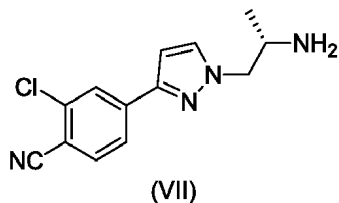


10

- til å reagere med en forbindelse av formel (VI)

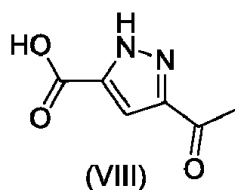


- for å produsere en forbindelse av formel (VII);



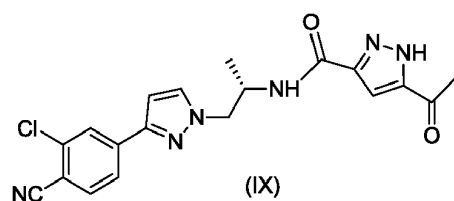
15

- j) å bringe forbindelsen av formel (VII) til å reagere med en forbindelse av formel (VIII)



- for å produsere en forbindelse av formel (IX); og

3280710



k) å redusere forbindelsen av formel (IX) for å produsere forbindelsen av formel (1A).