



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3372584 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

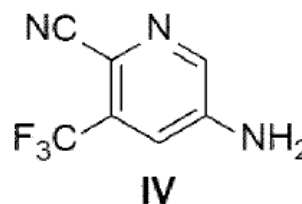
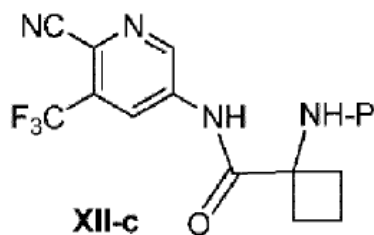
(45)	Translation Published	2020.11.23
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.09.23
(86)	European Application Nr.	18169756.6
(86)	European Filing Date	2015.12.17
(87)	The European Application's Publication Date	2018.09.12
(30)	Priority	2014.12.19, US, 201462094436 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
(62)	Divided application	EP3233803, 2015.12.17
(73)	Proprietor	Aragon Pharmaceuticals, Inc., 10990 Wilshire Blvd. Suite 300, Los Angeles, CA 90024, USA
(72)	Inventor	BEN HAIM, Cyril, Koolhof 6Bus 08, 2350 Vosselaar, 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, Hoffsvæien 1A, 0275 OSLO, Norge

(54)	Title	PROCESS FOR THE PREPARATION OF A DIARYLTHIOHYDANTOIN COMPOUND
(56)	References Cited:	WO-A2-2007/126765 WO-A2-2008/119015 CA-A1- 2 908 326

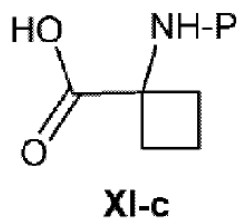
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters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

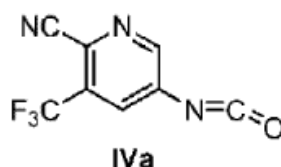


fremgangsmåten omfattende reaksjon av en forbindelse med formel (XI-c):



5 **XI-c** , hvor P er en egnet aminobeskyttende gruppe, med enten:

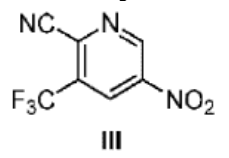
- a. forbindelse (IV) under amid-bindingsdannelsesbetingelser, i nærvær av et amidkoblingsreagens, og i nærvær av en katalysator, i et organisk løsningsmiddel, ved en temperatur i området fra 0°C til 50°C; eller
- 10 b. en isocyanatforbindelse (IVa) i nærvær av en ikke-nukleofil base ved en temperatur i området fra -20°C til 80°C



hvor isocyanatforbindelsen med formel (IVa) er avledet fra reaksjonen av forbindelsen (IV) med fosgen eller en fosgenanalog i nærvær av en organisk base i et aprotisk løsningsmiddel; og

15

hvor forbindelse (IV) er avledet fra reduksjonen av forbindelse (III)



fremgangsmåten som resulterer i dannelsen av den tilsvarende forbindelsen (XII-c).

20

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor den egnede aminobeskyttelsesgruppen er et karbamat (-NHCO₂R) hvor R er C₁₋₈alkyl, fenyl eller aryl(C₁₋₈)alkyl.

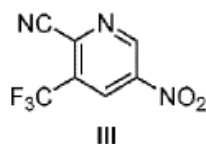
3. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor amid-bindingsdannelsesbetingelsene omfatter å reagere forbindelse (IV) med forbindelsen (XII-c) i nærvær av et amidkoblingsreagens valgt fra 1,1-karbonyldiimidazol, T3P, EDCI, DMTMM, eller EEDQ i nærvær av en katalysator.

5

4. Fremgangsmåte ifølge krav 3, hvor katalysatoren er (1) et amidin slik som DBU eller DBN, (2) et tertiært amin slik som DABCO, trietylamin eller DIPEA, (3) et guanidin slik som TBD, TMG eller MTBD, eller (4) en base slik som NaH, K₂CO₃ og LiHMDS.

10

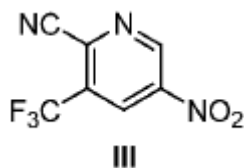
5. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor forbindelse (IV) fremstilles ved å reagere forbindelse (III)



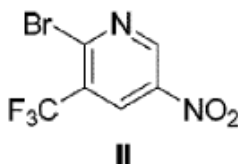
med en katalysatoroppslemming i et organisk løsningsmiddel eller blanding av løsningsmidler valgt fra gruppen bestående av xylener og butyronitril i nærvær av hydrogengass ved en temperatur på ca. 70°C for å oppnå forbindelse (IV); hvor katalysatoroppslemmingen blir fremstilt ved å tilsette H₃PO₂ til en oppslemming av 5% Pt/C-katalysator F101 R/W og avionisert vann under omrøring, og deretter tilsette NH₄VO₃ til oppslemmingen under omrøring.

20

6. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvor forbindelse (III)



blir fremstilt ved å reagere en løsning av forbindelse (II)



25

i xylener med natriumcyanid i nærvær av kobber (I) jodid i butyronitril ved en temperatur på ca. 120°C for å oppnå forbindelse (III).