



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3372585 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 213/84 (2006.01)
A61P 13/08 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 213/61 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

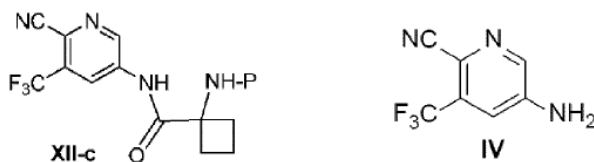
(45)	Translation Published	2022.08.15
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.03.30
(86)	European Application Nr.	18169895.2
(86)	European Filing Date	2015.12.17
(87)	The European Application's Publication Date	2018.09.12
(30)	Priority	2014.12.19, US, 201462094436 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 6 Bus 08, 2350 Vosselaar, Belgia HORVATH, Andras, Smalvoortstraat 46 Bus 2, B2300 Turnhout, Belgia WEERTS, Johan Erwin Edmond, Statiestraat 7, 2340 Beerse, Belgia
(74)	Agent or Attorney	AWA NORWAY AS, Hoffsvæien 1A, 0275 OSLO, Norge

(54)	Title	PROCESS FOR THE PREPARATION OF A DIARYLTHIOHYDANTOIN COMPOUND
(56)	References Cited:	WO-A1-2013/029338 WO-A2-2007/126765 CA-A1- 2 908 326

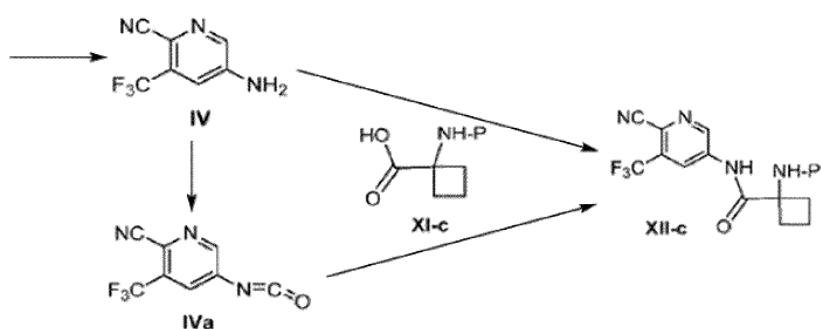
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters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

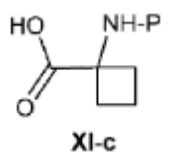


i henhold til skjema:



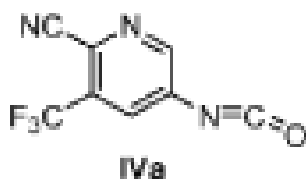
5

hvilken fremgangsmåte omfatter å omsette en forbindelse med formel (XI-c):



hvor P er en egnet aminobeskyttende gruppe, med enten:

- (a) forbindelse (IV) under betingelser for dannelse av en amidbinding, i nærvær av et amidkoblingsreagensmiddel, og i nærvær av en katalysator, i et organisk løsemiddel, ved en temperatur i området fra 0°C til 50°C; eller
- (b) en isocyanatforbindelse (IVa) i nærvær av en ikke-nukleofil base ved en temperatur i området fra -20°C til 80°C

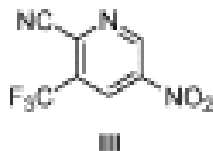


10

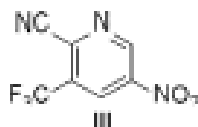
hvor isocyanatforbindelsen med formel (IVa) er avledet fra omsetningen av forbindelse (IV) med fosgen eller en fosgenanalog i nærvær av en organisk base i et aprotisk løsemiddel; og

fremgangsmåten fører til dannelse av den tilsvarende forbindelse (XII-c).

- 5 2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor den egnede aminobeskyttende gruppe er et karbamat ($-\text{NHCO}_2\text{R}$) hvor R er C_{1-8} -alkyl, fenyl eller aryl(C_{1-8})alkyl.
3. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2, hvor betingelsene for dannelse av en amidbinding omfatter å omsette forbindelse (IV) med forbindelse (XI-c) i nærvær av et amidkoblingsreagensmiddel valgt fra 1, 1-karbonyldiimidazol, T3P, EDCI, 10 DMTMM eller EEDQ i nærvær av en katalysator.
4. Fremgangsmåte ifølge krav 3, hvor katalysatoren er (1) et amidin så som DBU eller DBN, (2) et tertiært amin så som DABCO, trietylamin eller DIPEA, (3) et guanidin så som TBD, TMG eller MTBD, eller (4) en base så som NaH, K OtBu og LiHMDS.
- 15 5. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor forbindelse (IV) fremstilles ved å omsette forbindelse (III)

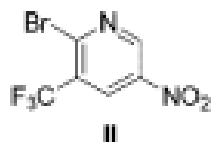


- med en katalysatoroppslemming i et organisk løsemiddel eller blanding av løsemidler valgt fra gruppen bestående av xylen og butyronitril i nærvær av
- 20 hydrogengass ved en temperatur rundt 70°C for å erholde forbindelse (IV); hvor katalysatoroppslemmingen fremstilles ved å tilsette H_3PO_2 til en oppslemming av 5% Pt/C-katalysator F101 R/W og avionisert vann under omrøring, og deretter tilsette NH_4VO_3 til oppslemmingen under omrøring; hvor forbindelse (III)



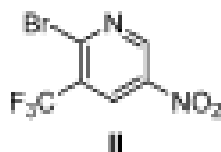
- 25 Fremstilles ved å omsette en oppløsning av forbindelse (II)

3



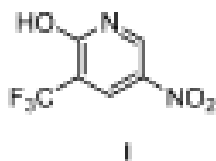
i xylen med natriumcyanid i nærvær av kobber (I)-jodid i butyronitril ved en temperatur rundt 120°C for å erholde forbindelse (III).

6. Fremgangsmåte ifølge krav 5 hvor forbindelse (II)



5

fremstilles ved å blande forbindelse (I):



i nærvær av trietylaminhydrobromid; i nærvær av DMF i xylen som løsemiddel;

tilsette en oppløsning av fosforoksybromid i xylen til forbindelse (I);

10 oppvarme til omtrent 100°C i omtrent 3 h; deretter

avkjøle reaksjonsblandingen til omtrent 70°C før tilsetning av NaOH for å erholde forbindelse (II).