



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3481811 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 295/06 (2006.01)
C07C 275/26 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.08.22
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.05.25
(86)	European Application Nr.	17739701.5
(86)	European Filing Date	2017.07.07
(87)	The European Application's Publication Date	2019.05.15
(30)	Priority	2016.07.08, HU, 1600420 2017.05.09, HU, 1700197
(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
(73)	Proprietor	Richter Gedeon Nyrt., Gyömrői út 19-21, 1103 Budapest, Ungarn
(72)	Inventor	NEU, József, Hegedüs Gyula u. 44/B., H-1133 Budapest, Ungarn GARADNAY, Sándor, Lángliliom u. 3/B., 1037 Budapest, Ungarn SZABÓ, Tamás, Hungária út 1. fsz/2, 2510 Dorog, Ungarn
(74)	Agent or Attorney	PLOUGMANN VINGTOFT, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

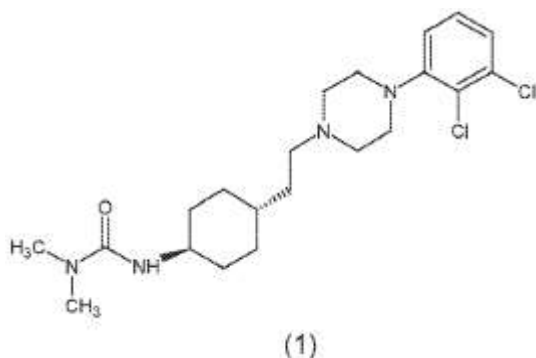
(54)	Title	INDUSTRIAL PROCESS FOR THE PREPARATION OF CARIPRAZINE
------	-------	--

(56)	References Cited:	WO-A1-03/029233 CN-A- 105 218 484 WO-A1-2010/070368 WO-A1-2014/031162 WO-A1-2005/012266 CN-A- 105 330 616 XIAOWEN CHEN ET AL: "A New and Practical Synthesis of Cariprazine through the Facile Construction of 2-[trans-4-(3,3-Dimethylureido)cyclohexyl] acetic Acid", SYNTHESIS, vol. 48, no. 18, 23 June 2016 (2016-06-23) , pages 3120-3126, XP055414612, STUTTGART, DE. ISSN: 0039-7881, DOI: 10.1055/s-0035-1561865
------	----------------------	---

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/>

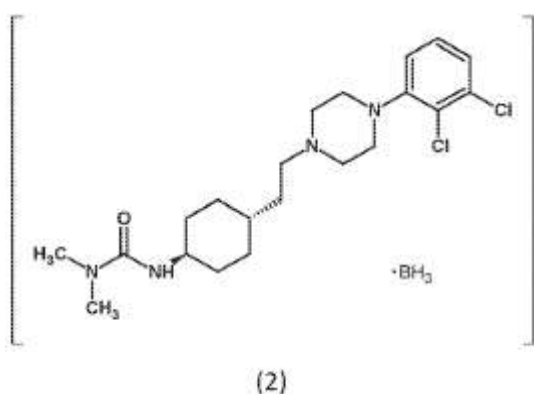
Patentkrav

1. Framgangsmåte for å framstille kariprazin eller et salt derav



der

- a) (trans-4-aminosykloheksyl)-eddiksyreylester-hydroklorid blir konvertert til trans-4-aminosykloheksyl)-eddiksyre eller dets hydroklorid ved hydrolyse,
- b) fra det oppnådde produktet med tilsetning av et dikarbamoylderivat valgt blant et halid, et imidazolid, et anhydrid eller en aktiv ester som en egnet reagens i tilstedeværelse av en alkalisk reagens dannes (trans-4-[[[(dimetylamino)karbonyl]amino]-sykloheksyl)-eddiksyre,
- c) deretter blir den oppnådde forbindelsen forbundet med 1-(2,3-diklorfenyl)-piperazin i tilstedeværelse av karboksylsyre-aktiverende kopplingsreagens, og så dannes 1,1-dimetyl-3-[trans-4-(2-okso-2-(4-(2,3-diklorfenyl)piperazin-1-yl-etyl)-sykloheksyl]-urea,
- d) som blir konvertert til kariprazin-boran-addukt ifølge formel (2),



- i tilstedeværelse av en borhydridforbindelse, boran eller et borankompleks som et reduksjonsmiddel,
- e) og det endelige produktet selv blir eliminert direkte eller blir oppnådd fra saltet sitt.

2. Framgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d å utføre hydrolysen av (trans-4-aminosykloheksyl)-eddiksyreetyler-hydroklorid ved basisk eller sur hydrolyse.
3. Framgangsmåte ifølge krav 1 eller 2, k a r a k t e r i s e r t v e d at (trans-4-[[[(dimetylamino)karbonyl]amino]sykloheksyl)-eddiksyre dannes med dimetylkarbamoylchlorid som reagens.
4. Framgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, k a r a k t e r i s e r t v e d at den karboksylsyre-aktiverende koplingsreagensen for å kople 1-(2,3-diklorfenyl)-piperazin er et dehydreringsmiddel.
5. Framgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, k a r a k t e r i s e r t v e d at til koplingsreaksjonen med 1-(2,3-diklorfenyl)-piperazin blir det brukt karbonyldiimidazol eller tionylchlorid.
6. Framgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, k a r a k t e r i s e r t v e d at reduksjonsmiddelet er boran som blir dannet *in situ* fra en egnet forløper.
7. Framgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, k a r a k t e r i s e r t v e d at borhydrid eller boraner eller komplekser derav med det korresponderende mot-ionet blir brukt som reduksjonsmiddel.
8. Framgangsmåte ifølge krav 7, k a r a k t e r i s e r t v e d at borankompleks refererer til kompleksene av boraner som blir dannet med lewisbaser, så som komplekser som blir dannet med etere, tioetere, aminer, fortrinnsvis et kompleks som blir dannet med tetrahydrofuran.
9. Framgangsmåte ifølge krav 7, k a r a k t e r i s e r t v e d at egnede mot-ioner for borhydrid er positive ioner av metalliske grunnstoffer så som

alkalimetaller, jordalkalimetaller, jordmetaller, fortrinnsvis aluminium.

10. Framgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, k a r a k t e r i s e r t v e d at etter isolasjon av kariprazin-boran-addukt oppnås karprazinsalter ved nedbrytning med brønstedsyrer i konvensjonelle løsemidler.

11. Framgangsmåte ifølge krav 10, k a r a k t e r i s e r t v e d at etter isolasjon av kariprazin-boran-addukt er brønstedsyren som blir brukt til nedbrytning i konvensjonelle løsemidler, hydrogenklorid.

12. Framgangsmåte ifølge et av kravene 1 til 11, k a r a k t e r i s e r t v e d at de resulterende kariprazin-hydrokloridsaltene blir konvertert til base-sluttprodukt.

13. Framgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, k a r a k t e r i s e r t v e d at fra det isolerte kariprazin-boran-adduktet i konvensjonelle løsemidler ved termisk nedbrytning oppnås kariprazin-base-sluttprodukt. urea