



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3490988 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 471/04 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.12.16
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.08.28
(86)	European Application Nr.	17748880.6
(86)	European Filing Date	2017.07.27
(87)	The European Application's Publication Date	2019.06.05
(30)	Priority	2016.07.28, GB, 201613054
(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	Verona Pharma PLC, One Central Square, Cardiff CF10 1FS, Storbritannia
(72)	Inventor	SPARGO, Peter Lionel, Nash House Beech Drive Harbledown Park Harbledown, Canterbury Kent CT2 8NR, Storbritannia
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

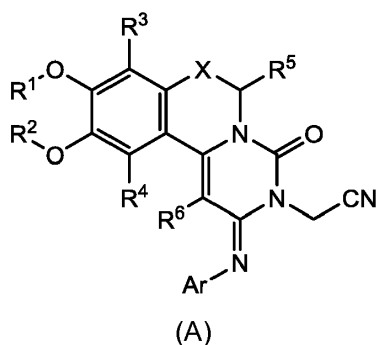
(54) Title **NEW COMPOUND AND PROCESS**

(56) References
Cited: WO-A1-00/58308
BANSI LAL ET AL: "Trequinsin, a potent new antihypertensive vasodilator in the series of 2-
(arylimino)-3-alkyl-9,10-dimethoxy-3,4,6,7-tetrahydro-2H-pyrimido[6,1-a]isoquinoli n-4-ones",
JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 27, no. 11, November 1984 (1984-11), pages
1470-1480, XP055406294, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm00377a016

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

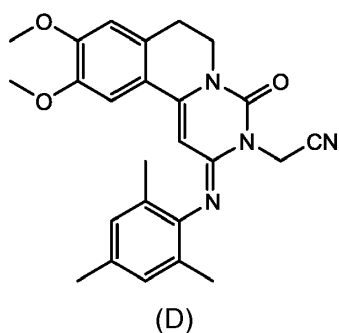
1. Nitrilforbindelse eller et salt derav, hvor nitrilforbindelsen er en forbindelse med formel (A):



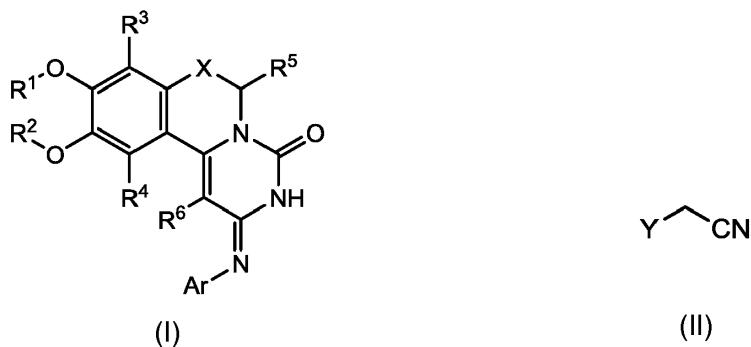
hvor:

- R¹ og R² er like eller forskjellige, og hver er uavhengig en C₁-C₆-alkylgruppe eller en C₂-C₇-acylgruppe, eller R¹ og R² sammen danner en C₁-C₆-alkylengruppe;
- R³ og R⁴ er like eller forskjellige, og hver er uavhengig hydrogen, halogen eller en C₁-C₆-alkylgruppe;
- R⁵ og R⁶ er like eller forskjellige, og hver er uavhengig hydrogen, halogen eller en C₁-C₆-alkylgruppe;
- X er CHR⁷, O eller NR⁷, og R⁷ er hydrogen eller en C₁-C₆-alkylgruppe; og
- Ar er en C₆-C₁₀-arylgruppe substituert med fra 0 til 4 substituenten, hvor hver av substituentene uavhengig er halogen eller en C₁-C₆-alkylgruppe.

2. Nitrilforbindelse ifølge krav 1 eller et salt derav, hvor nitrilforbindelsen er en forbindelse med formel (D):



3. Fremgangsmåte for fremstilling av en nitrilforbindelse med formel (A) som definert i krav 1 eller 2, hvor fremgangsmåten omfatter å bringe en forbindelse med formel (I) til å reagere med en forbindelse med formel (II):



5 hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X og Ar er som definert i krav 1, og Y er en forlatende gruppe.

4. Fremgangsmåte ifølge krav 3, hvor:

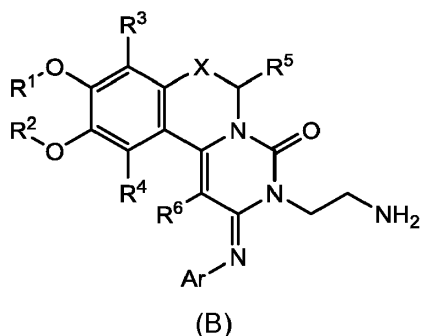
- R^1 og R^2 er metyl;
- 10 • R^3 og R^4 er hydrogen;
- R^5 og R^6 er hydrogen;
- X er CH_2 ; og
- Ar er 2,4,6-trimetylphenyl.

15 **5.** Fremgangsmåte ifølge krav 3 eller 4, hvor Y er en forlatende gruppe som er Cl, Br, I, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^Y$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^Y$ og $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^Y$, hvor R^Y er hydrogen, en C_1 - C_6 -alkylgruppe, en C_1 - C_6 -alkoksygruppe eller en C_6 - C_{10} -arylgruppe, hvor alkyl-, alkoksy- eller arylgruppen er valgfritt substituert med fra 1 til 6 grupper valgt blant nitrat og halogenid, foretrukket hvor Y er en forlatende gruppe som er Br, I, OMs,
20 OTs, ONs, OAc eller OTf, mer foretrukket hvor Y er en forlatende gruppe som er Br.

6. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 3 til 5, hvor mengden av forbindelsen med formel (II) er fra 0,5 til 10,0 ekvivalenter av forbindelsen med formel (I), foretrukket hvor mengden av forbindelsen med formel (II) er fra 1,0 til 2,5
25 ekvivalenter av forbindelsen med formel (I).

7. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 3 til 6, hvor fremgangsmåten omfatter å bringe forbindelsen med formel (I) til å reagere med forbindelsen med formel (II) i nærvær av en base, foretrukket hvor basen omfatter karbonat, hydrogenkarbonat, et alkoksid, et karboksylat eller et amin, mer
5 foretrukket hvor basen er litiumkarbonat, natriumkarbonat, kaliumkarbonat, cesiumkarbonat, litiumacetat, natriumacetat eller kaliumacetat, mest foretrukket hvor basen er litiumkarbonat eller natriumacetat.
8. Fremgangsmåte ifølge krav 7, hvor mengden av basen er fra 1,0 til 10,0
10 ekvivalenter av forbindelsen med formel (I), foretrukket hvor mengden av basen er fra 1,5 til 3,0 ekvivalenter av forbindelsen med formel (I).
9. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 3 til 8, hvor fremgangsmåten omfatter:
- 15 å bringe forbindelsen med formel (I) til å reagere med forbindelsen med formel (II) i nærvær av et løsemiddel, foretrukket hvor løsemiddelet er et polart protonfritt løsemiddel, mer foretrukket hvor løsemiddelet omfatter acetonitril, tetrahydrofuran eller dioksan; og/eller
- 20 å bringe forbindelsen med formel (I) til å reagere med forbindelsen med formel (II) i i det minste 5 timer; og/eller
- 25 å bringe forbindelsen med formel (I) til å reagere med forbindelsen med formel (II) ved en temperatur på fra 50 til 100°C, foretrukket hvor fremgangsmåten omfatter å bringe forbindelsen med formel (I) til å reagere med forbindelsen med formel (II) i nærvær av et løsemiddel under tilbakestrømning.

10. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (B):

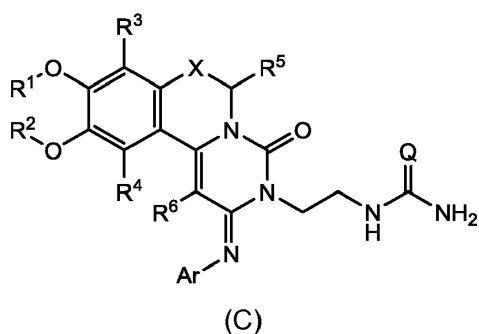


hvor fremgangsmåten omfatter å redusere en forbindelse med formel (A) som definert i krav 1 eller 2, hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X og Ar er som definert i et hvilket som helst av kravene 1 til 4.

11. Fremgangsmåte ifølge krav 10, hvor å redusere forbindelsen med formel (A) omfatter å hydrogenere forbindelsen med formel (A) i nærvær av nikkel, Raney-nikkel, palladium, kolloidalt palladium, palladiumhydroksid, platina og platinadioksid, foretrukket Raney-nikkel.

12. Fremgangsmåte ifølge krav 10 eller 11, hvor fremgangsmåten videre omfatter å fremstille forbindelsen med formel (A) ved hjelp av en fremgangsmåte som definert i et hvilket som helst av kravene 3 til 9.

13. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (C):



hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X og Ar er som definert i et hvilket som helst av kravene 1 til 4, og Q er O, NR^8 eller CR^8 , og R^8 er hydrogen eller en C_1 - C_6 -alkylgruppe,

hvor fremgangsmåten omfatter:

- (i) en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (A), som definert i et hvilket som helst av kravene 3 til 9; og/eller
- (ii) en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (B) ved å redusere en forbindelse med formel (A), som definert i et hvilket som helst av kravene 10 til 12.

14. Fremgangsmåte ifølge krav 13, hvor fremgangsmåten omfatter:

- (a) å fremstille en forbindelse med formel (B) ved å redusere en forbindelse med formel (A), som definert i et hvilket som helst av kravene 13 til 15; og
- (b) videre å bringe forbindelsen med formel (B) til å reagere for å gi en forbindelse med formel (C),

valgfritt hvor trinn (b) er en ureation-reaksjon, foretrukket hvor ureation-reaksjonen utføres ved å bringe en forbindelse med formel (B) til å reagere med en forbindelse

- $\text{O}=\text{C}=\text{N}^- \text{Z}^+$, hvor Z^+ er et metallkation, mer foretrukket hvor Z^+ er natrium eller kalium.

15. Fremgangsmåte ifølge krav 13 eller 14, hvor

- R^1 og R^2 er metyl;
- R^3 og R^4 er hydrogen;
- R^5 og R^6 er hydrogen;
- X er CH_2 ;
- Ar er 2,4,6-trimetylfenyl; og
- Q er O.