



(12) Translation of  
european patent specification

(11) NO/EP 2488505 B1

NORWAY

(19) NO  
(51) Int Cl.  
C07D 257/04 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

---

(21)	Translation Published	2015.07.13
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2015.02.25
(86)	European Application Nr.	10823619.1
(86)	European Filing Date	2010.10.15
(87)	The European Application's Publication Date	2012.08.22
(30)	Priority	2009.10.15, US, 251867 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
(73)	Proprietor	SK Biopharmaceuticals Co., Ltd., 99 Seorin-dong Jongro-gu, Seoul 110-110, KR-Sør-Korea
(72)	Inventor	LIM, Sang Chul, 212-1101 Expo Apt.Jeonmin-dongYuseong-gu, Daejeon 305-761, KR-Sør-Korea UHM, Moo Yong, 1412 Jayeon Apt.393-3 Gung-dongYuseong-gu, Daejeon 305-335, KR-Sør-Korea LEE, Dae Won, Duksan Hi-metal Co. Ltd.,Yu-ri, Ipjang-myeonSeobuk-gu, Cheonan-si, Chungcheongnam-do, 331-821, KR-Sør-Korea KIM, Hui Ho, 705 City vill 1-cha610 Tanbang-dongSeo-gu, Daejeon 302-858, KR-Sør-Korea LEE, Dong Ho, 105-1704 Calm Morning Apt.Nae-dongSeo-gu, Daejeon 302-981, KR-Sør-Korea LEE, Hyun Seok, 1009-1401 Daedeok Techno Valley 10 Danji Apt.Gwanpyeong-dongYuseong-gu, Daejeon 305-793, KR-Sør-Korea
(74)	Agent or Attorney	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua , 0306 OSLO, Norge

---

(54)	Title	<b>METHOD FOR PREPARATION OF CARBAMIC ACID (R)-1-ARYL-2-TETRAZOLYL-ETHYL ESTER</b>
(56)	References Cited:	WO-A1-2006/112685 WO-A1-2010/150946 US-A1- 2003 130 521 US-A1- 2006 211 099 MATSUDA T ET AL: "Recent progress in biocatalysis for asymmetric oxidation and reduction", TETRAHEDRON ASYMMETRY, PERGAMON PRESS LTD, OXFORD, GB, vol. 20, no. 5, 25 March 2009 (2009-03-25) , pages 513-557, XP026088241, ISSN: 0957-4166, DOI: 10.1016/J.TETASY.2008.12.035 [retrieved on 2009-04-15] SHERIF A.F. ROSTOM ET AL.: 'Azole antimicrobial pharmacophore-based tetrazoles: Synthesis and biological evaluation as potential antimicrobial and anticonvulsant agents' BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY vol. 1, no. 6, 15 March 2009, ISSN 0968-0896 pages 2410 - 2422

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/>

**P a t e n t k r a v**

1. Fremgangsmåte for fremstilling av karbaminsyre aryl-2-tetrazolyl etyl-ester av den kjemiske formel 1 omfattende:

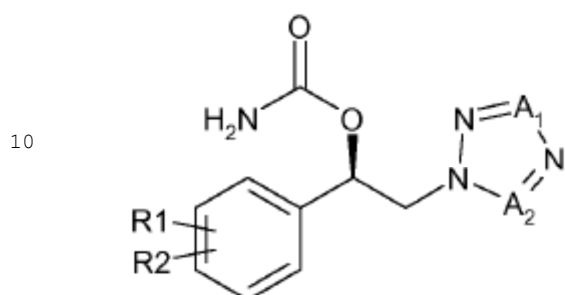
å underkaste et arylketon, representert av den kjemiske formel 2, enantioselektiv

5 enzymatisk reduksjon for å danne en alkoholforbindelse med (R)-konfigurasjon

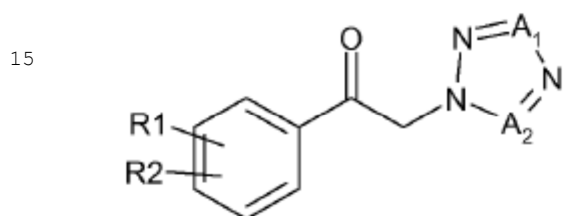
representert av den kjemiske formel 3; og

karbamaterer nevnte alkohol

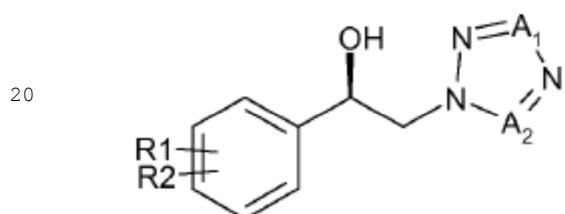
[kjemisk formel 1]



[kjemisk formel 2]



[kjemisk formel 3]



hvor

$R_1$  og  $R_2$  uavhengig av hverandre er valgt fra en gruppe bestående av hydrogen, halogen, perfluoralkyl, et alkyl med 1 til 8 karbonatomer og en alkoksy med 1 til 8 karbonatomer;

5 en av  $A_1$  og  $A_2$  er CH hvor den andre er N; og  
nevnte enantioselektive enzymatiske reduksjon utføres i en reaksjonsblanding omfattende nevnte forbindelse av kjemisk formel 2, en oksidoreduktase som har minst 90% homologi med aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3 eller SEQ ID NO: 4, NADH eller NADPH som en kofaktor som blir  
10 oksydert i løpet av reaksjonsprosessen og kontinuerlig regenerert, et kosubstrat omfattende en sekundær alkohol representert av formelen  $R_xR_yCHOH$  hvor  $R_x$  representerer karbon hvor x er et heltall fra 1-10 og  $R_y$  representerer hydrogen hvor y er et heltall lik to ganger verdien av x pluss to, samt en egnet buffer.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor oksidoreduktasen er kodet av  
15 henholdsvis nukleinsyresekvensen SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7 eller SEQ ID NO: 8.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 2, hvor oksidoreduktasen kan bli isolert fra *Candida magnolia*, *Candida vaccini* eller *Oryctolagus cuniculus*.

4. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor oksidoreduktasen er til stede i  
20 reaksjonsblandingen i en fullstendig rensset form, en delvis rensset form eller i de mikrobielle cellene som uttrykte den.

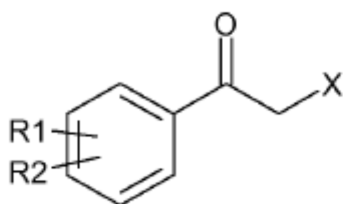
5. Fremgangsmåte ifølge krav 4, hvor oksidoreduktasen er til stede i de mikrobielle cellene som uttrykte den, hvilke celler er i en nativ, permeabilisert eller lysert tilstand.

25 6. Fremgangsmåte ifølge krav 5, hvor de mikrobielle cellene er transformerte *Escherichia coli*-celler.

7. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor regenereringen av den oksyderte kofaktor stammer fra oksyderingen av nevnte kosubstrat.

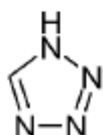
8. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor nevnte kosubstrat er en sekundær  
30 alkohol valgt fra gruppen bestående av 2-propanol, 2-butanol, 2-pentanol, 4-metyl-2-pentanol, 2-heptanol og 2-oktanol.

9. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor nevnte oksidoreduktase påvirker både reduksjonen av arylketonet av kjemisk formel 2 og oksydasjonen av kosubstratet.
10. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor karbamateringsstrinnet utføres ved å reagere alkoholforbindelsen med (R)-konfigurasjon av kjemisk formel 3 med uorganisk cyanat og en organisk syre.
11. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor karbamateringsstrinnet utføres ved å hydrolysere et produkt som stammer fra reaksjonen mellom alkoholforbindelsen med (R)-konfigurasjon av kjemisk formel 3 og en isocyanat-forbindelse valgt fra gruppen bestående av klorsulfonsyre-isocyanat, trikloracetyl-isocyanat og trimetylsilyl-isocyanat.
12. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor karbamateringsstrinnet utføres ved å introdusere ammoniakk i et produkt som stammer fra reaksjonen mellom alkoholforbindelsen med (R)-konfigurasjon av kjemisk formel 3 og en karbonyl-forbindelse omfattende 1,1'-karbodiimidazol, karbamoylhalid, disuccinylkarbonat, fosgen, trifosgen eller klorformat.
13. Fremgangsmåte ifølge krav 1, ytterligere omfattende et krystalliseringsstrinn etter minst et av enantioselektivt enzymatisk reduksjonstrinn og karbamateringsstrinnet.
14. Fremgangsmåte ifølge krav 13, hvor krystalliseringsstrinnet omfatter: å tilsette til et reaksjonsprodukt et solubiliseringmiddel valgt fra gruppen aceton, acetonitril, tetrahydrofuran, etylacetat, diklormetan, kloroform, 1,4-dioksan, en lavere alkohol med 1 til 4 karbonatomer og en blanding derav; og tilsette et utfyllingsmiddel til dette valgt fra gruppen bestående av vann, en lavere alkohol med 1 til 4 karbonatomer, dietyleter, pentan, heksan, cykloheksan, heptan og en blanding derav.
15. Fremgangsmåte ifølge krav 1, ytterligere innbefattende trinnet å fremstille arylketonet av kjemisk formel 2 som fremstilles ved substitusjonsreaksjon mellom et arylketon av den følgende kjemiske formel 4 med et tetrazol av den følgende kjemiske formel 5:  
[kjemisk formel 4]



[kjemisk formel 5]

5



hvor

$R_1$  og  $R_2$  er som definert i krav 1 og

X er en utgående gruppe valgt fra blant et halid og et sulfonat.

10 16. Fremgangsmåte ifølge krav 15, ytterligere omfattende et katalyseringstrinn omfattende:

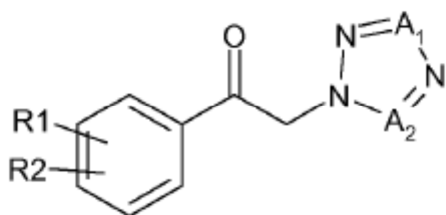
å tilsette et solubiliseringmiddel valgt fra blant aceton, actonitril, tetrahydrofuran, etylacetat, diklormetan, kloroform, 1,4-dioksan, en lavere alkohol med 1 til 4 karbonatomer og en blanding derav, til et produkt oppnådd ved substitusjons-

15 reaksjonen; og

tilsette et utfellingsmiddel valgt fra vann, en lavere alkohol med 1 til 4 karbonatomer, dietyleter, pentan, heksan, cykloheksan, heptaner og en blanding derav.

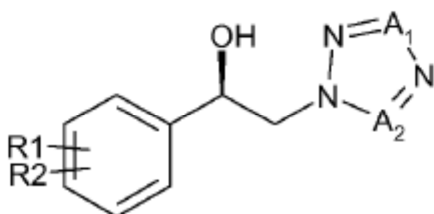
17. Fremgangsmåte for fremstilling av en alkoholforbindelse representert av den  
20 følgende kjemiske formel 3, via den enantioselektive enzymatiske reaksjon av et arylketon representert av den følgende kjemiske formel 2:

[kjemisk formel 2]



25

[kjemisk formel 3]



5 hvor

R<sub>1</sub> og R<sub>2</sub> uavhengig er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, halogen, perfluoralkyl, et alkyl med 1 til 8 karbonatomer, en tioalkoksy med 1 til 8 karbonatomer og en alkoksy med 1 til 8 karbonatomer;

en av A<sub>1</sub> og A<sub>2</sub> er CH hvor den andre er N; og

10 hvor nevnte reduksjon utføres i en reaksjonsblanding omfattende nevnte forbindelse av kjemisk formel 2, en oksidoreduktase som har minst 90% homologi med aminosyresekvensene SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3 eller SEQ ID NO: 4, NADH, NADPH som en kofaktor som blir oksydert i løpet av reduksjonsprosessen og kontinuerlig regenerert, et kosubstrat omfattende en  
15 sekundær alkohol representert av formelen R<sub>x</sub>R<sub>y</sub>CHOH hvor R<sub>x</sub> representerer karbon hvor x er et heltall fra 1-10 og R<sub>y</sub> representerer hydrogen hvor y er et heltall lik to ganger verdien av x pluss to og en passende buffer.

18. Fremgangsmåte ifølge krav 17, hvor oksidoreduktasen er kodet av henholdsvis nukleinsyresekvensen SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7  
20 eller SEQ ID NO: 8.

19. Fremgangsmåte ifølge krav 17, hvor oksidoreduktasen kan bli være isolert fra *Candida magnolia*, *Candida vaccinii* eller *Oryctolagus cuniculus*.