



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2549870 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 498/14 (2006.01)
A01N 43/42 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
C07D 213/68 (2006.01)
C07D 213/80 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

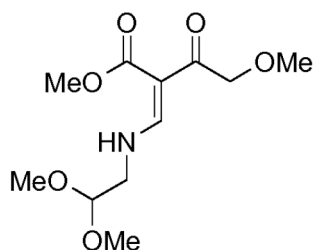
(21)	Translation Published	2017.09.11
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.04.19
(86)	European Application Nr.	11760040.3
(86)	European Filing Date	2011.03.22
(87)	The European Application's Publication Date	2013.01.30
(30)	Priority	2010.03.23, US, 316421 P
(84)	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
	Designated Extension States:	BA ME
(73)	Proprietor	VIIV Healthcare Company, Corporation Service Company 251 Little Falls Drive, Wilmington, DE 19808, US-USA
(72)	Inventor	WANG, Huan, GlaxoSmithKline c/o Global Patents709 Swedeland Road, King of Prussia, Pennsylvania 19406, US-USA GOODMAN, Steven N, GlaxoSmithKline c/o Global Patents709 Swedeland Road, King of Prussia, Pennsylvania 19406, US-USA MANS, Douglas, GlaxoSmithKline c/o Global Patents709 Swedeland Road, King of Prussia, Pennsylvania 19406, US-USA KOWALSKI, Matthew, GlaxoSmithKline c/o Global Patents709 Swedeland Road, King of Prussia, Pennsylvania 19406, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Title	PROCESS FOR PREPARING CARBAMOYLPYRIDONE DERIVATIVES AND INTERMEDIATES
(56)	References Cited:	WO-A1-2010/011814 US-A- 4 524 149 US-A1- 2001 051 732 US-A1- 2006 019 996 US-A1- 2007 024 968 US-A1- 2009 318 421 KO ET AL.: 'A New and Facile Synthesis of 2-Pyridones.' BULL. KOREAN CHEM. SOC. vol. 22, no. 2, 2001, page 234

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

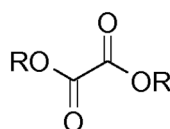
1. Fremgangsmåde, omfattende å bringe metyl 3-{[2,2-bis(metyloksy)etyl]amino}-2-[(metyloksy)acetyl]-2-propenoat (formel I):



I

5

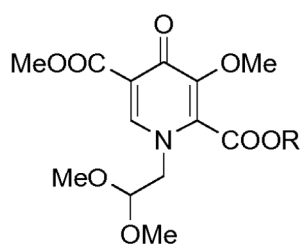
i kontakt med med en oksalatester med formel II:



II

i tilstedeværelse av $M^+ \text{ } ^-OR$, hvor R er alkyl, aryl eller bensyl; og M^+ er en alkalimetallkation;

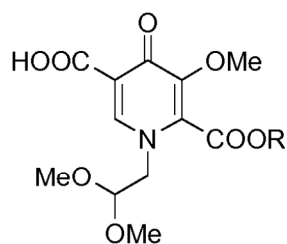
- 10 for å danne en pyridinon med formel III:



III.

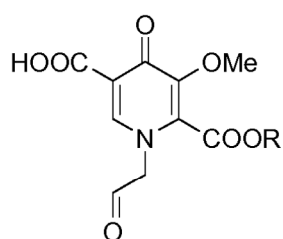
2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, hvor $M^+ \text{ } ^-OR$ er litium-metoksid eller litium-etoksid; og oksalatesteret er dimetyl-etandioat eller dietyletandioat; hvor
15 forbindelsen med formel III hydrolyseres i tilstedeværelse av litiumhydroksid for å danne pyridinon-karboksytsyren med formel IV:

2



IV.

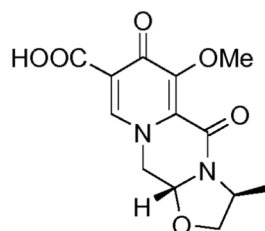
3. Fremgangsmåte ifølge krav 2, hvor pyridinon-karboksytsyren bringes i kontakt med eddiksyre og en katalytisk mengde av en sterk protisk syre for å danne et
5 pyridinon-karboksytsyre-aldehyd med formel V:



V

hvor R er alkyl, aryl eller bensyl.

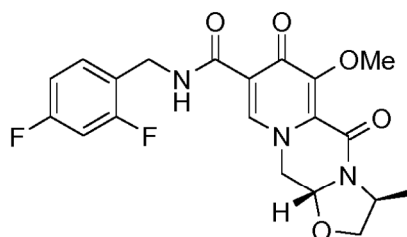
4. Fremgangsmåte ifølge krav 3, hvor pyridinon-karboksytsyre-aldehydet med
10 formel V bringes i kontakt med (2S)-2-amino-1-propanol for å danne forbindelsen med formel VI:



VI

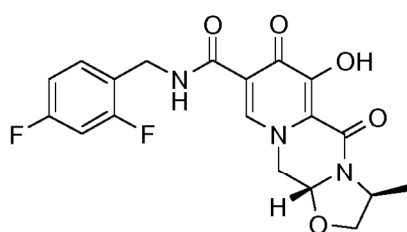
- 15 5. Fremgangsmåte ifølge krav 4, hvor forbindelsen med formel VI bringes i kontakt med 2,4-difluorbensylamin under koblingsbetingelser for å danne en forbindelse med formel VII:

3



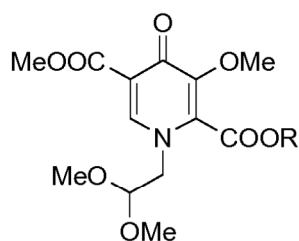
VII.

6. Fremgangsmåte ifølge krav 5, hvor forbindelsen med formel VII bringes i kontakt med en magnesiumhalid eller litiumhalid for å danne en forbindelse med formel VIII:



VIII.

7. Fremgangsmåte, omfattende å selektivt hydrolysere en pyridinon med formel III:

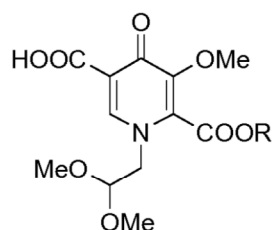


III

10

med en selektiv hydrolyseringsreagens for å danne en pyridinon-karboksytsyre med formel IV hvor R er alkyl, aryl eller bensyl:

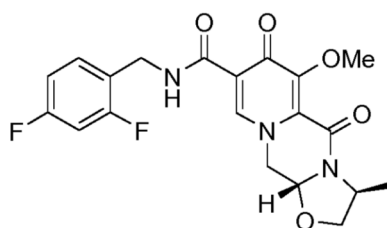
4



IV

med over 90% selektivitet.

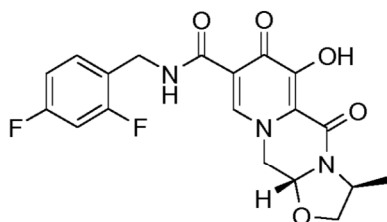
8. Fremgangsmåte, omfattende å bringe en forbindelse med formel VII:



VII

5

i kontakt med med en Lewissyre for å danne en forbindelse med formel VIII:



VIII.

9. Fremgangsmåte ifølge krav 8, omfattende de trinn å:

10 a) bringe metyl-4-metoksyacetoacetat i kontakt med N,N-dimetyl-1,1-bis(metyloksy)metanamin under passende betingelser for å danne metyl 3-(dimetylamino)-2-[(metyloksy)acetyl]-2-propenoat;

b) bringe metyl 3-(dimetylamino)-2-[(metyloksy)acetyl]-2-propenoatet i kontakt med 2,2-bis(metyloksy)etanamin for å danne metyl 3-{[2,2-bis(metyloksy)etyl]amino}-2-[(metyloksy) acetyl]-2-propenoat;

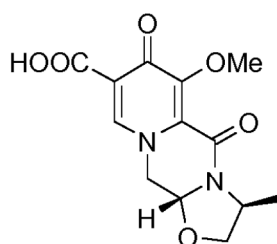
15

c) bringe metyl 3-{[2,2-bis(metyloksy) etyl]amino}-2-[(metyloksy)acetyl]-2-propenoatet i kontakt med dimetyletandioat i tilstedeværelse av litiummethoksid for å

danne dimetyl 1-[2,2-bis(metyloksy)etyl]-3-(metyloksy)-4-okso-1,4-dihydro-2,5-pyridindikarboksylat;

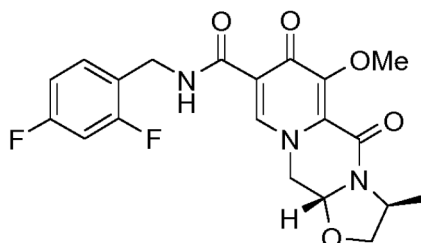
d) hydrolysere dimetyl 1-[2,2-bis(metyloksy) etyl]-3-(metyloksy)-4-okso-1,4-dihydro- 2,5-pyridindikarboksylatet i tilstedeværelse av litiumhydroksid for å danne 1-
5 [2,2-bis(metyloksy) etyl]-5-(metyloksy)-6-[(metyloksy)karbonyl]-4-okso-1,4-dihydro-3-pyridinkarboksylsyre;

e) bringe 1-[2,2-bis(metyloksy)etyl]-5-(metyloksy)-6-[(metyloksy)karbonyl]-4-okso- 1,4-dihydro-3-pyridinkarboksylsyren i kontakt med (2S)-2-amino-1-propanol i tilstedeværelse av eddiksyre og en katalytisk mengde metansulfonsyre for å danne en
10 forbindelse med formel VI:



VI

f) bringe forbindelsen med formel VI i kontakt med 2,4-difluorbensylamin under koblingsbetingelser for å danne en forbindelse med formel VII:

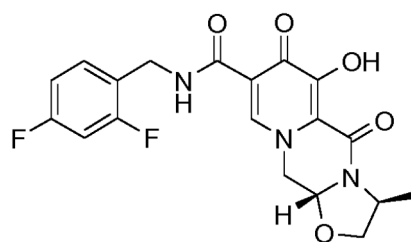


15

VII; og

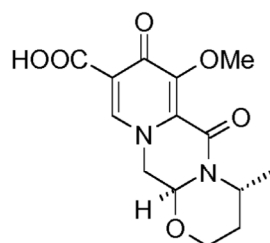
g) bringe forbindelsen med formel VII i kontakt med magnesiumbromid for å danne en forbindelse med formel VIII:

6



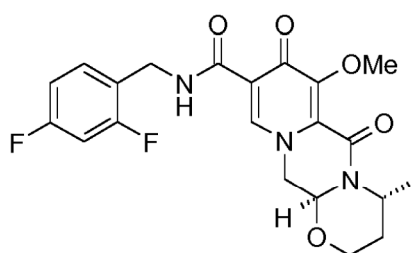
VIII.

10. Fremgangsmåte ifølge krav 3, hvor pyridinon-karboksylsyre-aldehydet med formel V bringes i kontakt med (3R)-3-amino-1-butanol for å danne forbindelsen med formel VIa:



VIa.

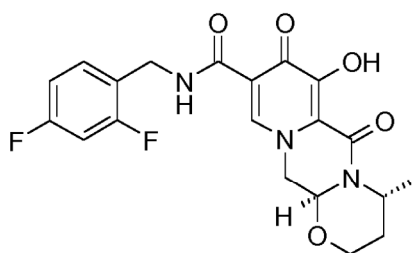
11. Fremgangsmåte ifølge krav 10, hvor forbindelsen med formel VIa bringes i kontakt med 2,4-difluorbensylamin under koblingsbetingelser for å danne en forbindelse med formel VIIa:



VIIa.

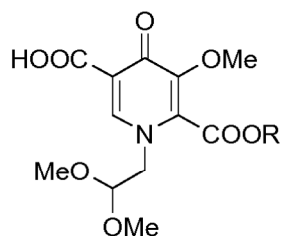
12. Fremgangsmåte ifølge krav 11, hvor forbindelsen med formel VIIa bringes i kontakt med en lewissyre for å danne en forbindelse med formel VIIIa:

7



VIIIa.

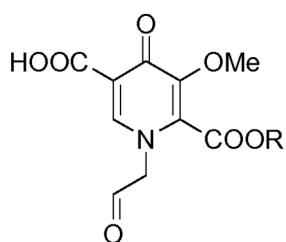
13. Fremgangsmåte, omfattende å bringe en forbindelse med formel IV, hvor R er alkyl, aryl eller bensyl:



IV

5

i kontakt med eddiksyre og en katalytisk mengde av en sterk protisk syre for å danne et pyridinon-karboksylysyre-aldehyd med formel V:



V

hvor R velges fra gruppen bestående av alkyl, aryl og bensyl.