



(12) **Translation of
european patent specification**

(11) **NO/EP 2593429 B1**

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 211/46 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

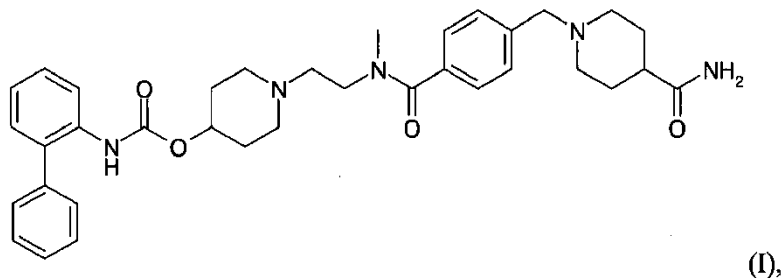
(21)	Translation Published	2015.11.02
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2015.06.03
(86)	European Application Nr.	11734208.9
(86)	European Filing Date	2011.06.30
(87)	The European Application's Publication Date	2013.05.22
(30)	Priority	2010.07.13, US, 363725 P
(84)	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	Theravance Biopharma R&D IP, LLC, 901 Gateway Boulevard, South San Francisco, CA 94080, US-USA
(72)	Inventor	COLSON, Pierre-Jean, 301 Bryant Street 403, San FranciscoCalifornia 94107, US- USA
(74)	Agent or Attorney	Håmsø Patentbyrå ANS, Postboks 171, 4302 SANDNES, Norge

(54)	Title	PROCESS FOR PREPARING A BIPHENYL-2-YLCARBAMIC ACID
(56)	References Cited:	WO-A1-2006/099165 WO-A1-2011/008809 US-A1- 2005 113 417 MARTIN S.F. ET AL: "Total synthesis of the Amaryllidaceae Alkaloids (+/-)-haemanthidine and (+/-)-pretazettine", JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 52, 1 January 1987 (1987-01- 01), pages 1962-1972, XP002664354,

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/>

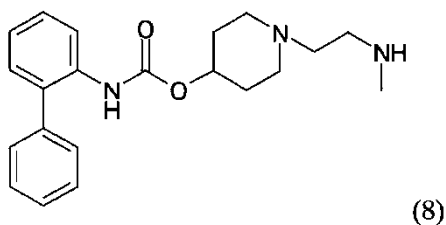
P a t e n t k r a v

1. Fremgangsmåte for fremstilling av en krystallinsk fri base (Form III) av forbindelsen med formel I:

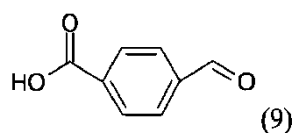


fremgangsmåten omfatter følgende trinn:

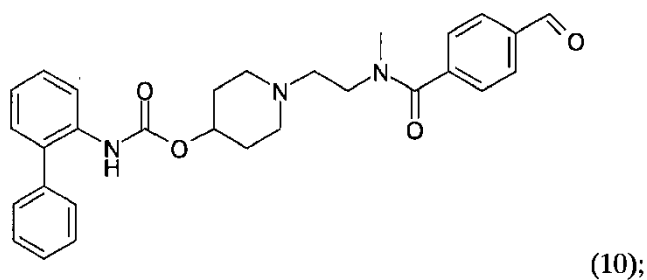
- (a) kobling av en forbindelse med formel 8:



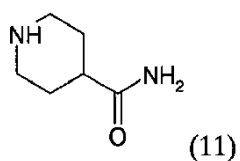
med en forbindelse med formel 9:



i nærvær av en koplingsreagens for å gi forbindelsen med formel 10:



- (b) reduktiv aminosjon av forbindelsen med formel 10 og en forbindelse med formel 11:



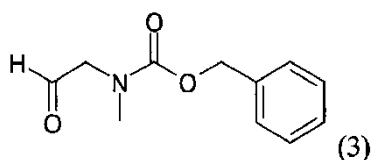
i nærvær av et reduksjonsmiddel for å gi forbindelsen med formel I, hvor azeotropisk destillasjon av vann utføres ved en hevet temperatur før tilsetningen av reduksjonsmidlet, og reduktiv aminosjon utføres ved romtemperatur;

(c) å bringe produktet fra trinn (b) i kontakt med isopropylacetat, valgfritt tilsetning av en kimkrystall av den krystallinske frie basen (Form III) for å danne et faststoff, og isolering av det resulterende faststoffet; og

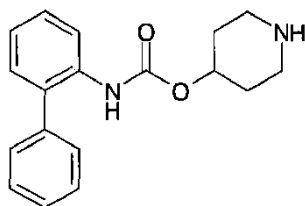
(d) å bringe produktet fra trinn (c) i kontakt med toluen, valgfritt tilsetning av en kimkrystall av den krystallinske frie basen (Form III) for å danne et faststoff, og isolering av det resulterende faststoffet som den krystallinske frie basen (Form III); hvor trinn (a) og trinn (b) utføres i den samme reaksjonsblandingen uten isolering av mellomproduktet fra trinn (a).

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor trinn (a) utføres i metyltetrahydrofuran.
3. Fremgangsmåte som angitt i ethvert av kravene 1 til 2, hvor koplingsreagensen i trinn (a) er en 4-(4,6-dimetoksy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-metylmorfolinium forbindelse.
4. Fremgangsmåte som angitt i ethvert av kravene 1 til 3, hvor den hevede temperaturen i trinn (b) er innenfor området ca. 40-70 °C.
5. Fremgangsmåte som angitt i ethvert av kravene 1 til 4, hvor reduksjonsmiddelet i trinn (b) er natriumtriacetoksyborhydrid.
6. Fremgangsmåte som angitt i ethvert av kravene 1 til 5, hvor forbindelsen med formel 8 fremstilles med en fremgangsmåte omfattende følgende trinn:

(e) reduktiv aminosjon av en forbindelse med formel 3:

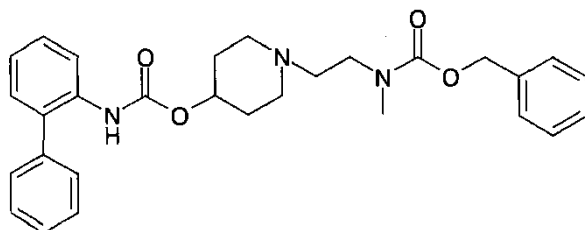


og en forbindelse med formel 6:



(6);

i nærvær av et reduksjonsmiddel, for å gi forbindelsen med formel 7:



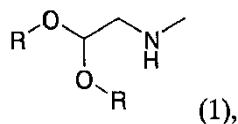
(7);

og

(f) debenzylering av forbindelsen med formel 7 for å gi forbindelsen med formel 8; hvor trinn (e) og trinn (f) utføres i den samme reaksjonsblandingen uten isolering av mellomproduktet fra trinn (e).

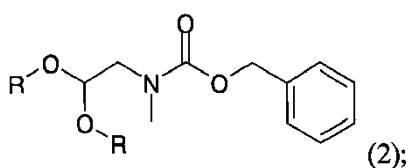
7. Fremgangsmåte ifølge krav 6, hvor trinnene (e) og (f) utføres i metyltetrahydrofuran.
8. Fremgangsmåte som angitt i ethvert av kravene 6 til 7, hvor reduksjonsmiddelet i trinn (e) er natriumtriacetoksyborhydrid.
9. Fremgangsmåte som angitt i ethvert av kravene 6 til 8, hvor forbindelsen med formel 3 fremstilles med fremgangsmåten omfattende følgende trinn:

(i) karbobenzylloksy beskyttelse av en forbindelse med formel 1:



(1),

hvor hver R er uavhengig C₁₋₆alkyl, eller tas sammen for å danne et dioksan eller dioksolan, for å gi forbindelsen med formel 2:



(2);

og

(ii) acetal avbeskyttelse av forbindelsen med formel 2 for å gi forbindelsen med formel 3.

10. Fremgangsmåte ifølge krav 9, hvor trinn (ii) og trinn (e) utføres i den samme reaksjonsblandingen uten isolering av mellomproduktet fra trinn (ii).
11. Fremgangsmåte ifølge krav 9, hvilken utføres i metyltetrahydrofuran.
12. Fremgangsmåte ifølge krav 9, hvor trinn (i) omfatter kombinering av forbindelsen med formel 1 og benzyklorformiat.