



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 2643326 B1

NORWAY

(19) NO  
(51) Int Cl.  
C07D 493/04 (2006.01)

**Norwegian Industrial Property Office**

---

|      |                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (21) | Translation Published                                                | 2017.02.06                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| (80) | Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent | 2016.09.14                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| (86) | European Application Nr.                                             | 11770524.4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| (86) | European Filing Date                                                 | 2011.07.14                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| (87) | The European Application's Publication Date                          | 2013.10.02                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| (30) | Priority                                                             | 2010.11.23, IN, CH35182010                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| (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                                                           | Mylan Laboratories, Limited, Plot No. 564/A/22 Road No.92, Jubilee Hills, Hyderabad 500 033, IN-India                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| (72) | Inventor                                                             | VELLENKI, Siva Rama Prasad, Plot No 34A Anrich Industrial EstateBollaramJinnaram MandalMedak Dist, Hyberabad 500055, IN-India<br>SAHU, Arabinda, Plot No 34A Anrich Industrial EstateBollaramJinnaram MandalMedak Dist, Hyberabad 500055, IN-India<br>SHIMPI, Nitin Ashok, Plot No 34A Anrich Industrial EstateBollaramJinnaram MandalMedak Dist, Hyberabad 500055, IN-India<br>PONNURU, Anil Kumar, Plot No 34A Anrich Industrial EstateBollaramJinnaram MandalMedak Dist, Hyberabad 500055, IN-India<br>KOTHARI, Satish Babu, Plot No 34A Anrich Industrial EstateBollaramJinnaram MandalMedak Dist, Hyberabad 500055, IN-India |
| (74) | Agent or Attorney                                                    | Acapo AS, Postboks 1880 Nordnes, 5817 BERGEN, Norge                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

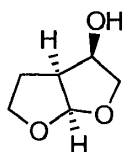
---

|      |                   |                                                                                     |
|------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| (54) | Title             | <b>Process for the preparation of (3R, 3aS, 6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-ol</b> |
| (56) | References Cited: | WO-A1-01/25240<br>WO-A1-2010/047819<br>WO-A2-2004/033462                            |

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. Fremgangsmåte for fremstilling av heksahydrofuro[2,3-b]furan-3-ol med formel I,

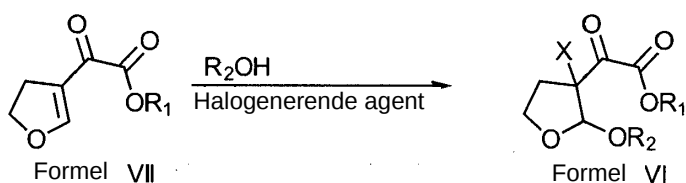


Formel I

5

omfattende trinnene:

a. reagere en forbindelse med formel VII med en forbindelse med formel R<sub>2</sub>-OH i nærvær av en halogenerende agent for å oppnå en forbindelse med formel VI;



Formel VII

Formel VI

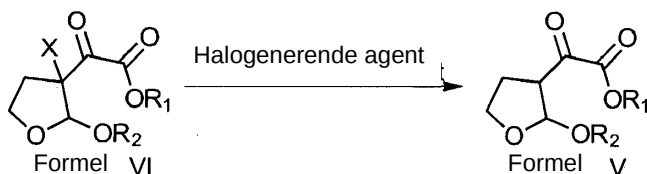
R<sub>1</sub>=C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl

R<sub>2</sub>=C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl eller aryl

X=Cl, Br, I

10

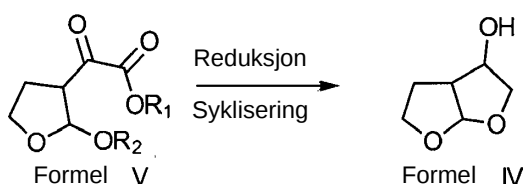
b. behandle forbindelsen med formel VI med en dehalogenerende agent for å oppnå en forbindelse med formel V;



Formel VI

Formel V

c. redusere forbindelsen med formel V, etterfulgt av syklisering for å oppnå heksahydrofuro [2,3-b]furan-3-ol med formel IV; og



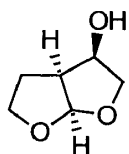
Formel V

Formel IV

d. separere enantiomere og diastereomere av forbindelsen med formel IV for å oppnå forbindelsen med formel I.

20

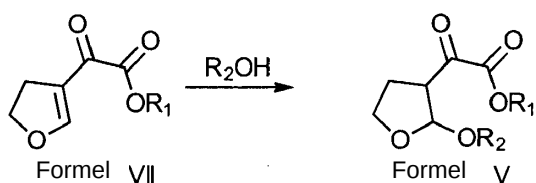
2. Fremgangsmåte for fremstilling av heksahydrofuro[2,3-b]furan-3-ol med formel



Formel I

omfattende trinnene:

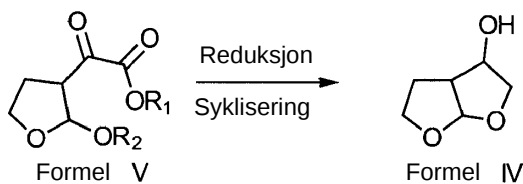
- a. reagere en forbindelse med formel VII med en forbindelse med formel R<sub>2</sub>-OH eventuelt i nærvær av en syre for å oppnå en forbindelse med formel V;



R<sub>1</sub>=C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl

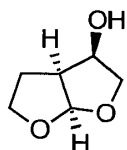
R<sub>2</sub>=C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl eller aryl

- b. redusere forbindelsen med formel V, etterfulgt av syklisering for å oppnå heksahydrofuro [2,3-b]furan-3-ol med formel IV; og



10

- c. separere enantiomere og diastereomere av forbindelsen med formel IV for å oppnå forbindelsen med formel I.



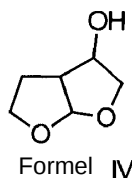
Formel I

15

3. Fremgangsmåte i samsvar med krav 1 eller 2, hvor trinnet for å separere enantiomerene og diastemerene av forbindelsen med formel IV for å oppnå forbindelsen med formel I, blir utført via en enzymatisk eller kjemisk prosess.

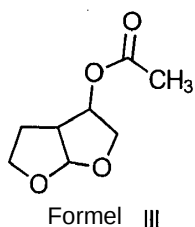
4. Fremgangsmåte for fremstilling av (3R,3aS,6aR)-heksahydrofuro[2,3-b]furan-3-ol med formel I i samsvar med krav 1 eller 2, hvorved det separerende trinn d) eller c) omfatter trinnene:

a. reagere heksahydrofuro[2,3-b]furan-3-ol med formel IV



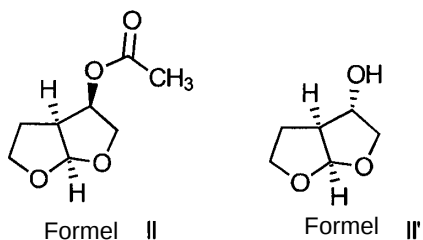
5

med en acylerende agent i nærvær av en base, i et løsningsmiddel, og eventuelt i nærvær av en katalysator for å oppnå heksahydrofuro [2,3-b]furan-3-yl acetat med formel III;



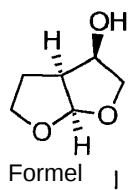
10

b. hydrolysere heksahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl acetatet med formel III ved å benytte et enzym CAL-B for å oppnå en blanding av forbindelsene med formel II og II'; og



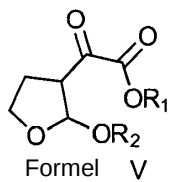
c. hydrolysere enantiomeren (3R,3aS,6aR)-heksahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl

15 acetat med formel II i nærvær av en base i et løsningsmiddel for å oppnå (3R,3aS,6aR)-heksahydrofuro[2,3-b]furan-3-ol med formel I



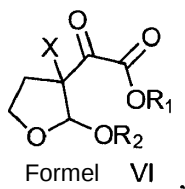
5. Fremgangsmåte i samsvar med krav 4, idet katalysatoren benyttet i trinn a) er N,Ndimethylamino pyridine.

5 6. En forbindelse med formel V



hvor R<sub>1</sub> er C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl og R<sub>2</sub> er C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl eller aryl.

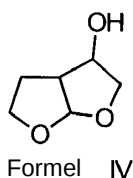
7. En forbindelse med formel VI



10

hvor R<sub>1</sub> er C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl og R<sub>2</sub> er C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl eller Aryl og X er Cl, Br, eller I.

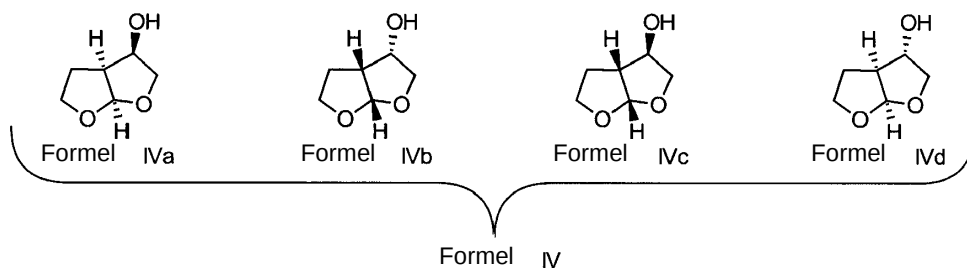
8. Fremgangsmåte for fremstilling av hovedsakelig frie diastereomere fra en forbindelse med formel IV,



15

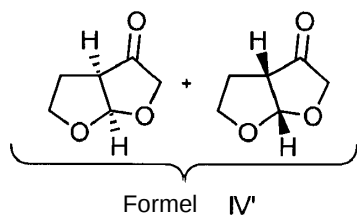
omfattende trinnene for å:

a. oksidere en blanding av enantiomere og diastereomere av en forbindelse med formel IV som inneholder de diastereomerie forbindelsene med formel IVc og IVd

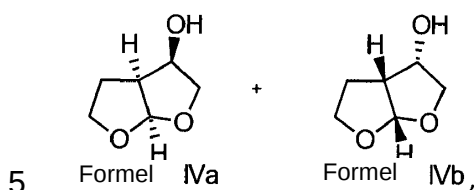


5

for å oppnå en keto-forbindelse med formel IV'; og

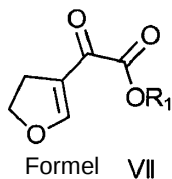


b. redusere keto-forbindelsen med formel IV' for å oppnå hovedsakelig frie diastereomere med formler IVa og IVb,



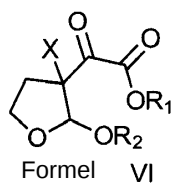
hvor en blanding omfattende forbindelsene representert ved formel IVa [som er identisk med forbindelse med formel I] og IVb er oppnådd ved å

c. reagere en forbindelse med formel VII



$R_1 = C_1-C_4$  alkyl

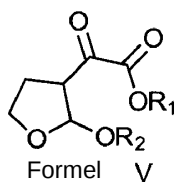
10 med en forbindelse med formel  $R_2-OH$  i nærvær av en halogenerende agent for å oppnå en forbindelse med formel VI;



$R_2 = C_1-C_4$  alkyl eller aryl

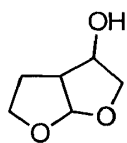
$X = Cl, Br, I$

d. behandle forbindelsen med formel VI med en dehalogenerende agent for å oppnå en forbindelse med formel V; og



15

e. redusere forbindelsen med formel V, etterfulgt av syklisering for å oppnå heksahydrofuro [2,3-b]furan-3-ol med formel IV



Formel IV.

- 5 9. Fremgangsmåten i samsvar med krav 8 ytterligere omfattende oppløsning eller separasjon av enantiomerene av forbindelsen med formel IV for å oppnå forbindelsen med formel I.
- 10 10. Fremgangsmåte i samsvar med krav 1, 2, 4, eller 8, hvor forbindelsen med formel I er ytterligere overført inn i HIV protease-inhibitorer.
11. Fremgangsmåte i samsvar med krav 10, hvor HIV protease-inhibitoren er Darunavir.