



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2895176 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 413/10 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2017.03.13
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.10.19
(86)	European Application Nr.	13866539.3
(86)	European Filing Date	2013.12.24
(87)	The European Application's Publication Date	2015.07.22
(30)	Priority	2012.12.26, IN, MM33582012
(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	Wanbury Limited, B-Wing, 10th Floor BSEL Tech Park, Sector 30A Plot No.39/5&39/5A Opp. Vashi Railway Station Navi- Mumbai 400 703, Maharashtra, IN-India
(72)	Inventor	DR. NITIN SHARADCHANDRA PRADHAN, Wanbury Ltd.BSEL Tech ParkB wing 10th floorsector 30Aopp. Vashi Railway station vashi, Navi Mumbai 400703\$Maharastra, IN-India DR. NILESH SUDHIR PATIL, Wanbury Ltd.BSEL Tech ParkB wing 10th floorsector 30Aopp. Vashi Railway station vashi, Navi Mumbai 400703\$Maharastra, IN-India DR. RAJESH RAMCHANDRA WALAVALKAR, Wanbury Ltd.BSEL Tech ParkB wing 10th floorsector 30Aopp. Vashi Railway station vashi, Navi Mumbai 400703\$Maharastra, IN-India MR. NILESH SUBHAS KULKARNI, Wanbury Ltd.BSEL Tech ParkB wing 10th floorsector 30Aopp. Vashi Railway station vashi, Navi Mumbai 400703\$Maharastra, IN-India MR. SANDIP BABANRAO PAWAR, Wanbury Ltd.BSEL Tech ParkB wing 10th floorsector 30Aopp. Vashi Railway station vashi, Navi Mumbai 400703\$Maharastra, IN-India MR. TARAK SAMBHAJI PAWAR, Wanbury Ltd.BSEL Tech ParkB wing 10th floorsector 30Aopp. Vashi Railway station vashi, Navi Mumbai 400703\$Maharastra, IN-India
(74)	Agent or Attorney	Acapo AS, Postboks 1880 Nordnes, 5817 BERGEN, Norge

(54) Title RIVAROXABAN INTERMEDIATE AND PREPARATION THEREOF

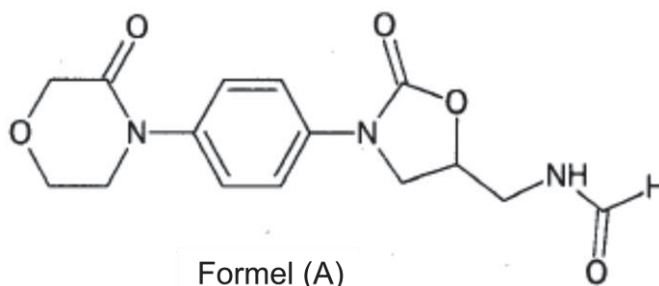
(56) References Cited: WO-A1-2011/080341, WO-A1-2012/140061, WO-A1-2012/153155, WO-A1-2012/159992 WO-A1-2013/123893, WO-A2-2014/102822, DATABASE PUBCHEM [Online] 26 October 2006 '446292-10-0; (S)-4-(4-(5-(AMINOMETHYL)-2-OXOOXAZOLIDIN-3 -YL)PHENYL)MORPHOLIN-3-ONE;DES(5-CHLORO-2-C ARBOXYTHIENYL) RIVAROXABAN; SCHEMBL87178; MOR004; CTK8B4231', XP055199403 Retrieved from NCBI Database accession no. 446292-10-0 DATABASE PUBCHEM [Online] 04 August 2014 'SCHEMBL 15857656', XP055199413 Retrieved from NCBI Database accession no. CID76684975

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. Forbindelse av formel (A):

5

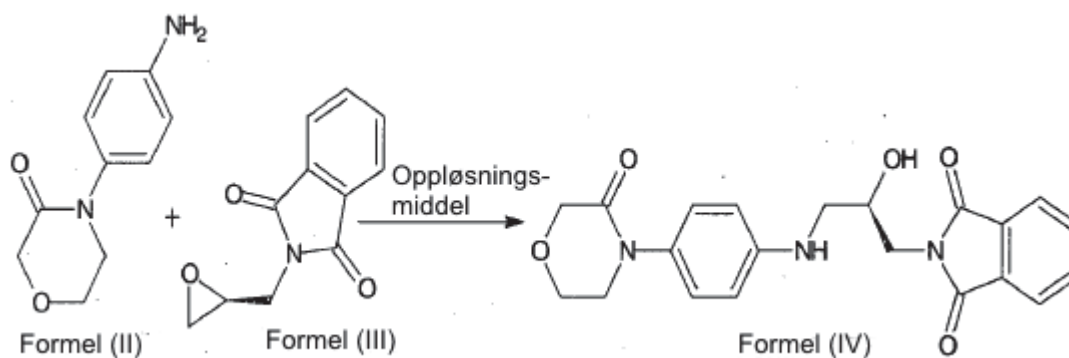


10

2. Fremgangsmåte for fremstilling av rivaroksaban med anvendelse av en forbindelse formel (A) som angitt i krav 1, karakterisert ved at fremgangsmåten omfatter:

- (a) behandle 4-(4-aminofenyl)morfolin-3-on av formel (II), med 2-[(2S)-oksiran-2-ylmetyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion av formel (III), i et egnet oppløsningsmiddel for å oppnå 2-[(2R)-2-hydroksy-3-[[4-(3-oksomorfolin-4-yl)fenyl]amino}propyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion av formel (IV);

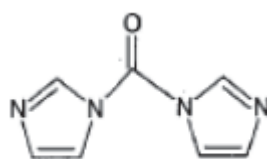
15



20

- (b) omdanne forbindelsen av formel (IV), med di-1H-imidazol-1-ylmetanon av formel (V);

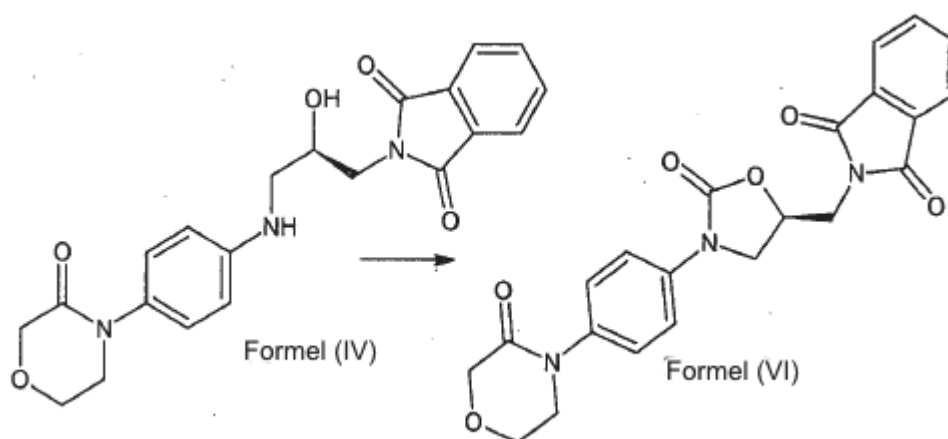
3



Formel (V)

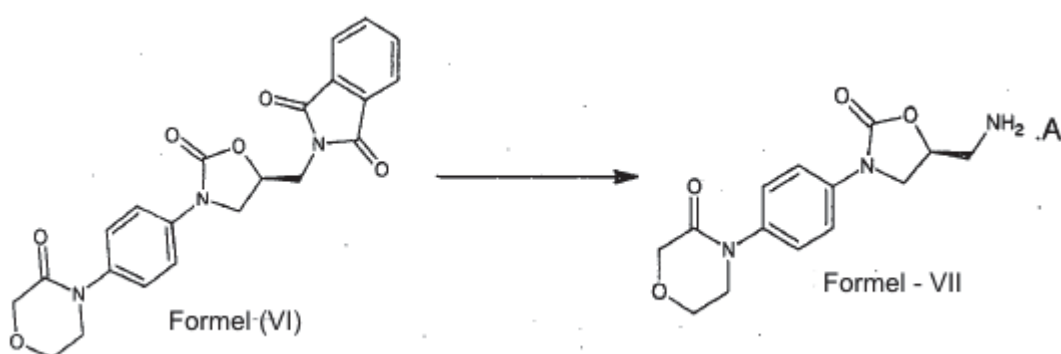
i et egnet oppløsningsmiddel i nærvær av en base for å oppnå en forbindelse formel (VI);

5



(c) eliminere ftalamidgruppe fra forbindelse av formel (VI), i et egnet oppløsningsmiddel ved anvendelse av en egnet avbeskyttelsesmiddel for å oppnå forbindelse av formel (VII), som en fri base, som ytterligere behandles med syre for å oppnå syreaddisjonssalt av forbindelse formel (VII);

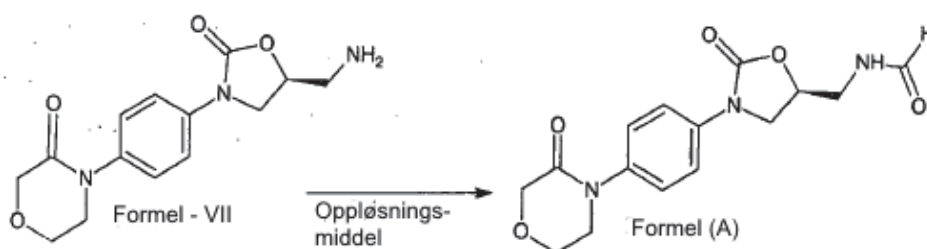
10



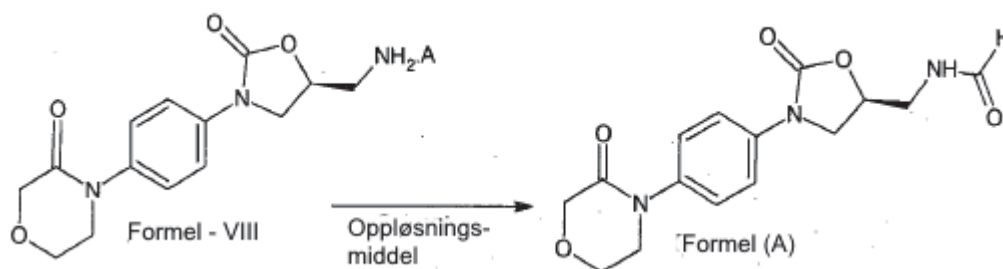
15

A er et syreaddisjonssalt

(d) behandle syreaddisjonssalt av forbindelse av formel (VII), med en base i egnet oppløsningsmiddel(ler) for å oppnå nye mellomprodukt formel (A), N-((5S)-2-okso-3-[4-(3-oksomorfolin-4-yl)fenyl]-1,3-oksazolidin-5-yl)metylformamid;

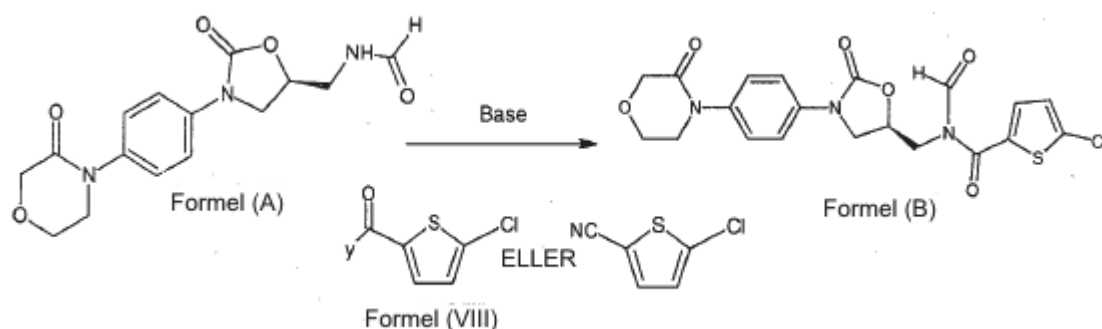


- (e) behandle syreaddisjonssalt av forbindelse av formel (VII) , med base i egnet(e) oppløsningsmiddel(ler) for å oppnå en base av forbindelse formel (VII), som ytterligere behandles med syre egnet til å oppnå nytt mellomprodukt formel (A), N-((5S)-2-okso-3-[4-(3-oksomorpholin-4-yl)fenyl]-1,3-oksazolidin-5-yl)metylformamid;



A er syreaddisjonssalt;

(f) behandle forbindelse formel (A), med forbindelse formel (VIII) eller 5-klortiofen-2-karbonitril i egnete oppløsningsmidler valgt blant metylen diklorid, aceton, toluen og eter eller blanding derav, i nærvær av base for å oppnå forbindelse formel (B);

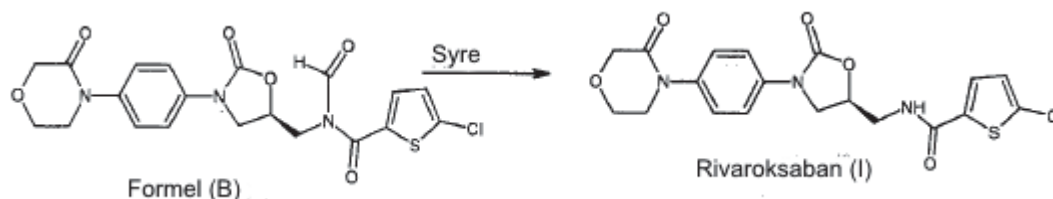


hvor;

Y er sulfonyloksy, imidazol, triazol, tetrazol, alkoksy, substituert alkoksy, trihalometoksy, N-hydroksysukkinamid, hydroksy, estere, primær amin, sekundær amin p-nitrofenol, N-hydroksytalamid, N-hydroksybenzotriazol, klor, fluor, brom og iod,

(g) forbindelsen av formel (B) oppnådd fra trinn (c) oppslemmes med metanol og filtreres, det oppnådde faststoff vaskes med metanol og tørkes for å oppnå rensset forbindelse formel (B),

- 5 (h) behandle forbindelsen formel (B) med syre i egnet oppløsningsmiddel for å skille aldehydgruppen fra forbindelse formel (B) for å oppnå rivaroksaban av formel (I).



- 10 3. Fremgangsmåte i samsvar med krav 2, karakterisert ved at trinn (a) utføres i egnete oppløsningsmidler uavhengig valgt blant isopropylalkohol og vann, eller blandinger derav.
- 15 4. Fremgangsmåte i samsvar med krav 2, karakterisert ved at ringdannelsen i trinn (b) utføres i metylen diklorid med kaliumkarbonat som base.
5. Fremgangsmåte i samsvar med krav 2, karakterisert ved at elimineringen av ftalamidgruppen i trinn (c) utføres i metanol med metylamin som en base for å oppnå en fri base av forbindelse formel (VII).
- 20 6. Fremgangsmåte i samsvar med krav 2, karakterisert ved at en forbindelse formel (VII), oppnådd i trinn (c) behandles med saltsyre for å oppnå hydroklor saltet av forbindelse formel (VII).
- 25 7. Fremgangsmåte i samsvar med krav 2, karakterisert ved at, i trinn(d) behandles fri base av forbindelse (VII) med maursyre i egnete oppløsningsmidler valgt blant metylendiklorid, etylendiklorid, eter og toluen eller blanding derav, fortrinnsvis toluen.

8. Fremgangsmåte i samsvar med krav 2, karakterisert ved at, i trinn (e) behandles syreaddisjonssaltet av forbindelse formel (VII) med base for å oppnå fri base av forbindelse formel (VII), og ytterligere trinn utføres som angitt i krav 6.
- 5 9. Fremgangsmåte i samsvar med krav 2, karakterisert ved at fjerningen av aldehydgruppen i trinn (f) utføres i syre valgt blant metansulfonisk syre, saltsyre og svovelsyre, eller blandinger derav.
- 10 10. Fremgangsmåte i samsvar med krav 2, karakterisert ved at, i trinn (h) presipiteres rivaroksaban ut ved å tilsette metanol som et anti-oppløsningsmiddel.