



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3199523 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 211/66 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.01.14
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.08.15
(86)	European Application Nr.	16153393.0
(86)	European Filing Date	2016.01.29
(87)	The European Application's Publication Date	2017.08.02
(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	Bioka s. r.o., Chorvatska 100/165, 90081 Senkvice, Slovakia
(72)	Inventor	Kakalik, Ivan, Glogovec 51/A, 90081 Senkvice, Slovakia
(74)	Agent or Attorney	Finnpatent Oy, Smart Chemistry Park, Raisio, Finland

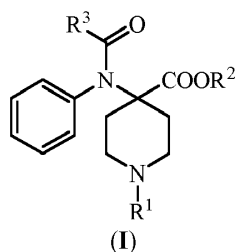
(54)	Title	THE NEW PROCESS FOR PRODUCING N-PHENYL-N-(4-PIPERIDINYL) AMIDE DERIVATIVES SUCH AS REMIFENTANIL AND CARFENTANIL
(56)	References Cited:	EP-A1- 0 638 554, EP-A1- 1 559 428, JÁNOS MARTON ET AL: "A Convenient Route to 4- Carboxy-4-Anilidopiperidine Esters and Acids", MOLECULES, vol. 17, no. 12, 7 March 2012 (2012-03-07) , pages 2823-2832, XP055253992, DOI: 10.3390/molecules17032823, WO-A2- 2007/087164

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/>

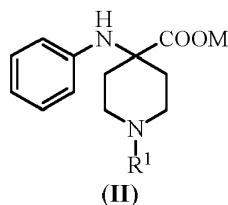
EP3199523**Patentkrav**

1. Fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsen med formel (I):

5



som omfatter omsetning av en forbindelse med formel (II):



10 med acyleringsmiddel med formel (IV) i nærvær av ortoester med formel (III) i aprotisk løsningsmiddel:



15 $R^3-COX \quad (IV)$

hvor R^2 , R^3 er uavhengig av hverandre metyl eller etyl; M er hydrogen, litium, natrium eller kalium; R er hydrogen, metyl eller etyl og X er halogenatom, så som klor, brom og jod; R^1 er substituert alkyl eller substituert arylgruppe, så som benzyl, 2-fenyletyl, 20 3-metoksy-3-oksopropyl, 2-tiofuran-2-yletyl, (4-etyl-5-okso-4,5-dihydro-1H -1,2,3,4-tetrazol-1-yl)etyl.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, karakterisert ved at aprotisk løsningsmiddel er toluen, tetrahydrofuran, 1,4-dioksan, diklormetan, etylacetat, isopropylacetat, DMS, DMSO og 25 kloroform.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 1, karakterisert ved at acyleringsmidlet er acetylklorid, acetylbromid, acetyljodid, propionylklorid, propionylbromid, propionyljodid.

4. Fremgangsmåte ifølge krav 1, karakterisert ved at ortoesteren er trimetylortoformiat, trietylortoformiat, trimetylortoacetat, trietylortoacetat, trimetylortopropionat, trietylortopropionat.

5. Fremgangsmåte ifølge krav 1, karakterisert ved at reaksjonen utføres ved en temperatur innenfor området 15-120 °C.

6. Fremgangsmåte ifølge krav 1, karakterisert ved at forbindelsen med formel (I) isoleres i form av syreaddisjonssalt derav.

10

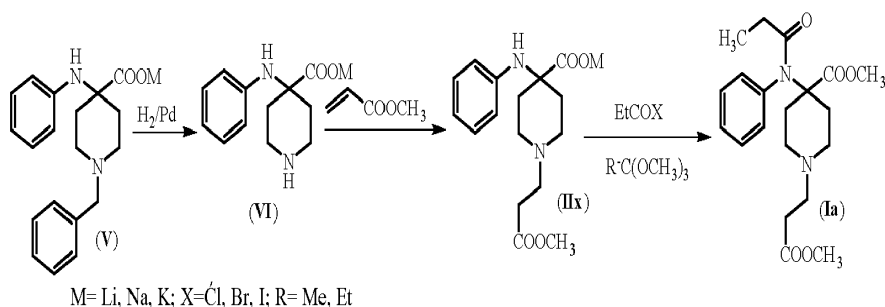
7. Fremgangsmåte for fremstilling av remifentanil (Ia) ifølge vedlagte figur som omfatter trinnene:

a) katalytisk debenzylisering av litium-, natrium- eller kaliumsalt av 1-benzyl-4-(fenylamino)piperidin-4-karboksylsyre (V) med palladium på trekull

15 b) alkylering av litium-, natrium- eller kaliumsalt av 4-fenylamino-4-piperidinkarboksylsyre (VI) med metylakrylat

c) acylering av litium-, natrium- eller kaliumsalt av 1-(3-metoksy-3-oksopropyl)-4-fenylamino-4-piperidinkarboksylsyre (IIx) med propionylklorid, propionylbromid eller propionyljodid i nærvær av trimetylortoacetat eller trimetylortopropionat i diklormetan og

20 endelig remifentanil isoleres i form av oksalat eller hydrokloridsalt.



8. Fremgangsmåte ifølge krav 7, karakterisert ved at benzylbeskyttelsesgruppen fjernes fra forbindelse (V) ved reduksjon med hydrogen og en palladiumkatalysator ved en temperatur på 25 til 80 °C og et trykk på 1 til 10 bar i alifatisk alkohol.

9. Fremgangsmåte ifølge krav 7, karakterisert ved at alkylering av salt av 4-fenylamino-4-piperidinkarboksylsyre (VI) med metylakrylat utføres ved en temperatur i området 25-80 °C i alifatisk alkohol.

30

10. Fremgangsmåte ifølge krav 8 og 9, karakterisert ved at alifatisk alkohol er metanol, etanol, 1-propanol og 2-propanol.