



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3645518 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 295/205 (2006.01)
C07D 213/75 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.10.18
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.05.19
(86)	European Application Nr.	18743314.9
(86)	European Filing Date	2018.06.29
(87)	The European Application's Publication Date	2020.05.06
(30)	Priority	2017.06.30, US, 201762527174 P 2018.04.30, US, 201862664363 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
	Designated Validation States:	KH ; MA ; MD ; TN
(73)	Proprietor	Amgen Inc., One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, California 91320-1799, USA
(72)	Inventor	CAILLE, Sebastien, 11521 Gentlewood Drive, MoorparkCA 93021, USA QUASDORF, Kyle, 555 Laurie LaneB8, Thousand OaksCA 91360, USA ROOSEN, Philipp, 1710 Camino Olmo A, Thousand OaksCA 91320, USA SHI, Xianqing, 477 Fallbrook Avenue, Newbury ParkCA 91320, USA COSBIE, Andrew, 2486 Scoter Avenue, VenturaCA 93003, USA WANG, Fang, 149 Parkside Drive, Simi ValleyCA 93065, USA WU, Zufan, 668 Ash Meadow Drive, WalnutCA 91789, USA NEERGUNDA, Archana, 3112 Anasazi Way, Simi ValleyCA 93063, USA QUAN, Bin, Peter, 5220 Premiere Hills Circle226, WoodlandCA 91364, USA GUAN, Lianxiu, 2145 Euclid Avenue, CamarilloCA 93010, USA

(74) Agent or Attorney OSLO PATENTKONTOR AS, Hoffsvæien 1A, 0275 OSLO, Norge

(54) Title **SYNTHESIS OF OMECANTIV MECARBIL**

(56) References

Cited:

WO-A1-2014/152270

WO-A1-2016/082930

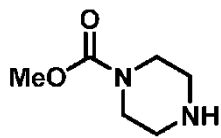
WO-A2-2008/047229

US-A1- 2006 014 761

BOUNKHAM THAVONEKHAM: "A Practical Synthesis of Ureas from Phenyl Carbamates", SYNTHESIS, vol. 1997, no. 10, 1997, pages 1189-1194, XP055516403, ISSN: 0039-7881, DOI: 10.1055/s-1997-1335

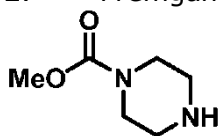
SWANSON DEVIN M ET AL: "Identification and biological evaluation of 4-(3-trifluoromethylpyridin-2-yl)piperazin e-1-carboxylic acid (5-trifluoromethylpyridin-2-yl)amide, a high affinity TRPV1 (VR1) vanilloid receptor antagonist", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 48, no. 6, 2005, pages 1857-1872, XP002445733, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM0495071

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. Piperazinmetylkarboksylat ("PMEC")-fosfathydrat.

2. Fremgangsmåte ved fremstilling av piperazinmetylkarboksylat



5 ("PMEC")-fosfathydrat, omfattende å

- (a) blande sammen piperazin og metylklorformiat for å danne PMEC;
- (b) blande sammen dette PMEC og 0,5 molare ekvivalenter fosforsyre i en vandig oppløsning for å danne PMEC-fosfathydrat; og
- (c) valgfritt filtrere dette PMEC-fosfathydrat fra blandingen fra trinn (b).

10

3. Fremgangsmåte ifølge krav 2, ytterligere omfattende å isolere PMEC dannet i trinn (a), som en oppløsning i metylenklorid, diklorethan, 2-metyltetrahydrofuran eller en blanding derav.

15

- 4. Fremgangsmåte ifølge krav 3, hvor isoleringen utføres ved å
 - (i) vaske det dannede PMEC fra trinn (a) med et organisk løsningsmiddel;
 - (ii) modifisere pH-verdien til 8 til 14 ved å tilsette en base, for å danne en basisk vandig oppløsning; og
 - (iii) ekstrahere PMEC fra den basiske vandige oppløsning fra trinn (ii) med

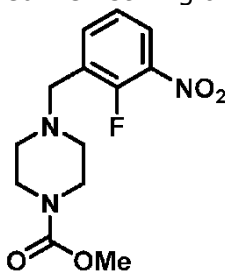
20

5. Fremgangsmåte ifølge krav 2, hvor trinn (a) utføres i en vandig oppløsning.

25

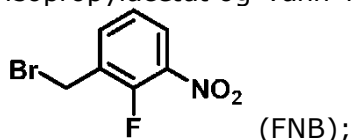
6. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 5, hvor trinn (a) utføres ved en temperatur fra 20 til 55°C i 1 til 12 timer.

7. Fremgangsmåte ved fremstilling av metyl-4-(2-fluor-3-nitrobenzyl)-

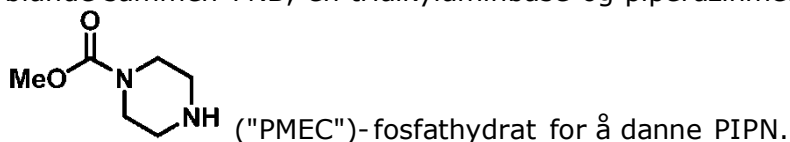


piperazin-1-karboksylat (PIPN), omfattende å

- (a) blande sammen 2-fluor-3-nitrotoluen, natriumbromat og natriumbisulfitt i isopropylacetat og vann for å danne 1-(brommetyl)-2-fluor-3-nitrobenzen

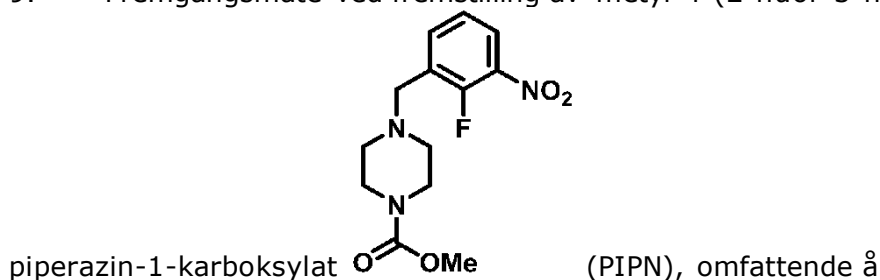


- (b) valgfritt vaske dette FNB med vandig natriumtiosulfat, med vandig natriumklorid eller begge deler; og
- (c) blande sammen FNB, en trialkylaminbase og piperazinmetylkarboksylat

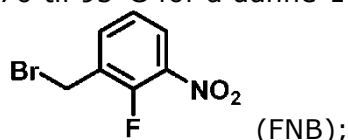


8. Fremgangsmåte ifølge krav 7, hvor FNB'et vaskes med vandig natriumtiosulfat og vandig natriumklorid.

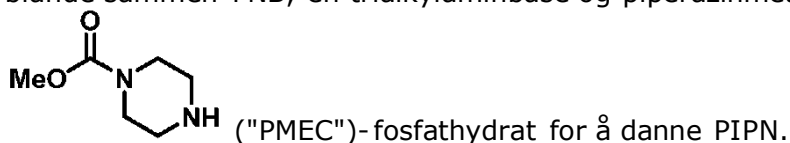
9. Fremgangsmåte ved fremstilling av metyl 4-(2-fluor-3-nitrobenzyl)-



- (a) blande sammen 2-fluor-3-nitrotoluen, benzoylperoksid, N-bromsuksinimid og eddiksyre ved en temperatur fra 70 til 95°C for å danne 1-



- (b) valgfritt ekstrahere FNB med toluen, vaske FNB med en vandig basisk oppløsning, eller begge deler;
- (c) blande sammen FNB, en trialkylaminbase og piperazinmetylkarboksylat



10. Fremgangsmåte ifølge krav 9, hvor FNB ekstraheres med toluen og vaskes med vandig natriumhydroksid.

11. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 7 til 10, hvor PIPN'et dannes som et hydrokloridsalt.

12. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 7 til 11, hvor P MEC-fosfathydratet fremstilles i henhold til en fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 6.
- 5 13. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 7 til 12, hvor trialkylaminbasen omfatter diisopropyletylamin eller trietylamin.
- 10 14. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 7 til 13, hvor før man blander sammen FNB, trialkylaminbasen og P MEC-fosfathydrat, omfatter fremgangsmåten ytterligere å tilsette dietylfosfitt og et trialkylamin, og blande sammen den dannede blanding ved en temperatur fra 30 til 65°C.