



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3737671 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 265/32 (2006.01)
C07C 51/29 (2006.01)
C07C 59/135 (2006.01)
C07C 231/02 (2006.01)
C07C 235/16 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.02.14
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.11.17
(86)	European Application Nr.	19705818.3
(86)	European Filing Date	2019.01.11
(87)	The European Application's Publication Date	2020.11.18
(30)	Priority	2018.01.12, HU, 1800007
(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	Richter Gedeon Nyrt., Gyömrői út 19-21, 1103 Budapest, Ungarn
(72)	Inventor	SZABÓ, Tamás, 2510 Dorog, Ungarn NEU, József, 1133 Budapest, Ungarn GARADNAY, Sándor, 1037 Budapest, Ungarn
(74)	Agent or Attorney	PLOUGMANN VINGTOFT, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

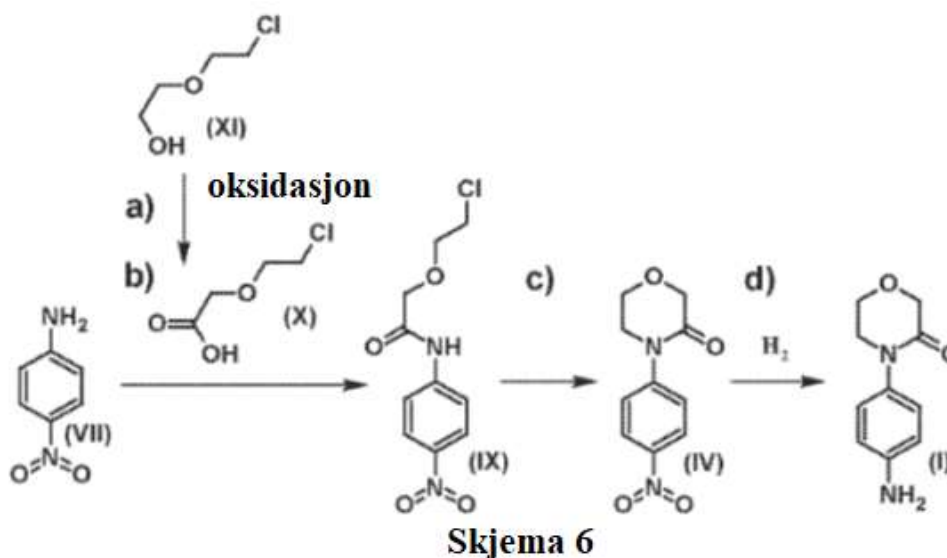
(54) Title **PROCESS FOR THE PREPARATION OF 4-(4-AMINOPHENYL)MORPHOLIN-3-ONE**

(56) References
Cited: CN-A- 104 098 525
 CN-A- 102 464 580
 ANIL C MALI ET AL: "Facile approach for the synthesis of rivaroxaban using alternate synthon:
 reaction, crystallization and isolation in single pot to achieve desired yield, quality and crystal
 form", SUSTAINABLE CHEMICAL PROCESSES, vol. 48, no. 1, 13 July 2015 (2015-07-13),
 page 5900, XP055230109, DOI: 10.1186/s40508-015-0036-3

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 **4-(4-aminofenyl)morfolin-3-on** av formel **(I)** i henhold til skjema 6 inkludert følgende trinn:



a) 2-(2-kloretoksy)etanol av formel **(XI)** oksideres til 2-(2-kloretoksy)eddiksyre med et oksidasjonsmiddel,

b) deretter reageres den oppnådde 2-(2-kloretoksy)eddiksyren av formel **(X)** med 4-nitro-anilin av formel **(VII)**,

c) deretter transformeres det oppnådde 2-(2-kloretoksy)-N-(4-nitrofenyl)acetamidet av formel (IX) til 4-(4-nitrofenyl)morfolin-3-on av formel **(IV)**,

d) deretter hydrogeneres 4-(4-nitrofenyl)morfolin-3-onet av formel (IV) for å få 4-(4-aminofenyl)morfolin-3-on av formel **(I)**,

hvor

a) i trinn-a er oksidasjonsmidlet vandig natrium- eller kalsium-hypokloritt og 2,2,6,6-tetrametylpiperidin-1-il)oksyalkatalysator anvendes

b) i trinn-b anvendes fenylborholdig syrekatalysator,

c) i trinn-c omdannes 2-(2-kloretoksy)-N-(4-nitrofenyl)acetamid-(**IX**)-produktet til 4-(4-nitrofenyl)morfolin-3-on (**IV**) i en «en- potte»-prosedyre

d) i trinn-d hydrogeneres 4-(4-nitrofenyl)morfolin-3-onet (**IV**) med palladium på karbonkatalysator ved hydrogenovertrykk for å få det målrettede 4-(4-aminofenyl)morfolin-3-on-(**I**)-produktet.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvori i trinn-a oppløses 2-(2-kloretoksy)etanolen, det vandige natrium- eller kalsium-hypoklorittoksidasjonsmidlet og 2,2,6,6-tetrametylpiiperidin-1-yl)oksyalkatalysatoren tilsettes til løsningen, deretter omrøres tofaseblandingen inntil oksidasjonsreaksjonen fullføres mens pH-en holdes mellom 8 og 12.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvori i trinn-b tilsettes en løsningsmiddeldannende vandig azeotrop til det oksiderte produktet oppnådd i trinn-a, deretter tilsettes 4-nitroanilin og fenylborholdig syrekatalysator, og det dannede vannet fjernes ved azeotrop destillasjon.

4. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvori i trinn-c omdannes 2-(2-kloretoksy)-N-(4-nitrofenyl)acetamid-(**IX**)-produktet i minst ti ganger mer (ml/g) mengde av acetonitril med minst to ganger mer kaliumkarbonat til 4-(4-nitrofenyl)morfolin-3-on (**IV**).

5. Fremgangsmåte ifølge krav 2, hvori mengden av 4-nitroanilin (**VII**) er 0,85–1 ekvivalent beregnet til den dannede 2-(2-kloretoksy)eddiksyren (**X**), og mengden av tilsatt fenylborholdig syre er 5–50 mol-%.