



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3812371 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 207/27 (2006.01)
C07C 239/06 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.01.09
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.08.31
(86)	European Application Nr.	19208331.9
(86)	European Filing Date	2019.11.11
(87)	The European Application's Publication Date	2021.04.28
(30)	Priority	2019.10.21, IN, 201941042636
(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	Divi's Laboratories Limited, 1-72/23(P)/DIVIS/303; Divi Towers Cyber Hills Gachibowli, 500 032 Hyderabad, Telangana, India
(72)	Inventor	Murali, Krishna Prasad Divi, 1-72/23(P)/DIVIS/303; Divi Towers Cyber Hills Gachibowli, 500 032 Hyderabad, Telangana, India Mysore, Aswatha Narayana Rao, 1-72/23(P)/DIVIS/303; Divi Towers Cyber Hills Gachibowli, 500 032 Hyderabad, Telangana, India Shaik, Nowshuddin, 1-72/23(P)/DIVIS/303; Divi Towers Cyber Hills Gachibowli, 500 032 Hyderabad, Telangana, India
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54)	Title	A PROCESS FOR PREPARING BRIVARACETAM
(56)	References Cited:	WO-A1-2011/077463 WO-A2-01/62726 US-B2- 8 957 226 MANSOORI ARSALAN ET AL: "Development of a new synthesis approach for S-pregabalin by optimizing the preparation stages", IRANIAN CHEMICAL SOCIETY. JOURNAL, IRANIAN CHEMICAL SOCIETY, IR, vol. 17, no. 1, 31 August 2019 (2019-08-31), pages 89-101, XP036978429, ISSN: 1735-207X, DOI: 10.1007/S13738-019-01759-3 [retrieved on 2019-08-31]

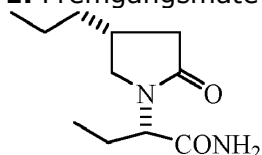
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters 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/>

EP3812371

1

Fremgangsmåte

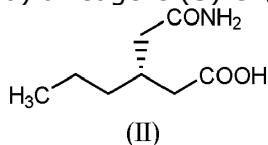
1. Fremgangsmåte for fremstilling av brivaracetam med strukturen:



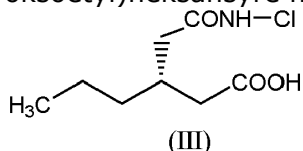
Brivaracetam

5 omfattende:

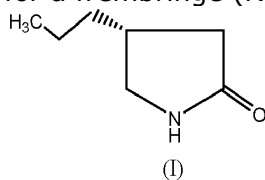
a) å reagere (S)-3-(2-amino-2-oksoetyl)heksansyre med strukturen (II):



med et kloreringsmiddel valgt fra gruppen bestående av triklorisocyanursyre, natriumdiklorisocyanurat og N-klorosuksinimid, i et løsemiddel valgt fra gruppen bestående av metanol, etanol, acetonitril og dimetylformamid ved en temperatur på mellom 20 °C og 40 °C for å frembringe (S)-3-(2-(kloramino)-2-oksoetyl)heksansyre med strukturen (III):



b) å reagere (III) med natriumhydroksid i vann, opprinnelig ved en temperatur på mellom 15 °C og 30 °C, og senere ved en temperatur på mellom 85 °C og 95 °C for å frembringe (R)-4-propyl-pyrrolidin-2-on med strukturen (I)

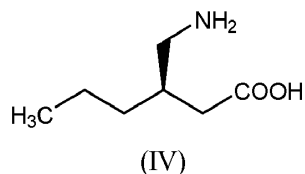


eller eventuelt reageres forbindelsen (III) med natriumhydroksid ved en temperatur på mellom 15 °C og 30 °C for å oppnå (R)-3-(aminometyl)heksansyre med strukturen (IV)

20

EP3812371

2



etterfulgt av syklisering av forbindelsen (IV) ved en temperatur på mellom 85 °C og 95 °C for å danne (R)-4-propyl-pyrrolidin-2-on (I)

c) å omdanne reaksjonsproduktet fra trinn (b) med formel I til brivaracetam.

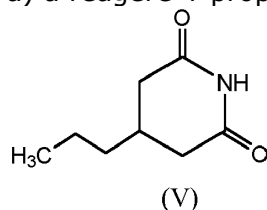
5

2. Forbindelse (S)-3-(2-(kloramino)-2-oksoetyl)heksansyre med strukturen (III).

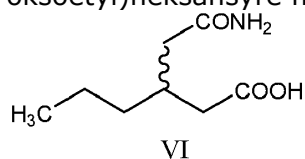
3. Fremgangsmåten ifølge krav 1, trinn (a), hvori (S)-3-(2-amino-2-oksoetyl)heksansyren (II) fremstilles ved:

10

a) å reagere 4-propylpiperidin-2,6-dion med strukturen (V)



med en vandig oppløsning av natriumhydroksid ved en temperatur på mellom 40 °C og 60 °C for å oppnå en racemisk blanding av 3-(2-amino-2-oksoetyl)heksansyre med strukturen (VI):



15

b) å reagere racemisk (VI) med (S)-(-)-1-fenyletylamin i klorform inneholdende 2 til 5 % etanol ved en temperatur på mellom 40 °C og 55 °C etterfulgt av avkjøling for å oppnå (S)-3-(2-amino-2-oksoetyl)heksansyre (II) som et salt av (S)-(-)-1-fenyletylamin; og

20

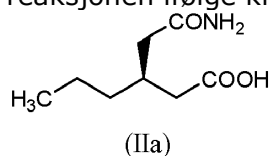
c) å hydrolysere det utfelte saltet for å oppnå (S)-3-(2-amino-2-oksoetyl)heksansyre (II).

4. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvori isomeren, (R)-3-(2-amino-2-oksoetyl)heksansyre med strukturen (IIa), som er igjen etter at (S)-3-(2-amino-

EP3812371

3

2-oksoetyl)heksansyre (II) er oppnådd fra den racemiske blandingen ved reaksjonen ifølge krav 3 trinn b)



5 varmes opp i toluen i nærvær av en katalysator valgt fra gruppen bestående av bortriksid, para-toluensulfonsyre og svovelsyre ved en temperatur på mellom 100 °C og 110 °C for å oppnå 4-propyl piperidin-2,6-dion (V).