



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3826997 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 401/04 (2006.01)
C07C 45/46 (2006.01)
C07C 49/233 (2006.01)
C07C 51/09 (2006.01)
C07C 57/58 (2006.01)
C07C 67/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

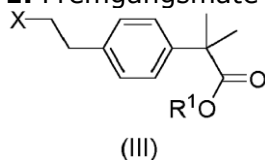
(45)	Translation Published	2022.02.21
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.11.10
(86)	European Application Nr.	19742604.2
(86)	European Filing Date	2019.07.23
(87)	The European Application's Publication Date	2021.06.02
(30)	Priority	2018.07.24, EP, 18382556
(84)	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 Validation States:	MA
(73)	Proprietor	FAES FARMA, S.A., Avenida Autonomía, 10, 48940 Leioa, Vizcaya, Spania
(72)	Inventor	HERNÁNDEZ HERRERO, Gonzalo, 48940 Leioa, Vizcaya, Spania GARCÍA DOMÍNGUEZ, Neftalí, 48940 Leioa, Vizcaya, Spania MORÁN POLADURA, Pablo, 48940 Leioa, Vizcaya, Spania GONZÁLEZ GARCÍA, Tania, 48940 Leioa, Vizcaya, Spania GANZA GONZÁLEZ, Álvaro, 48940 Leioa, Vizcaya, Spania TATO CERDEIRAS, Paloma, 48940 Leioa, Vizcaya, Spania
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54)	Title	PROCESS AND INTERMEDIATES FOR THE PREPARATION OF BILASTINE
(56)	References Cited:	WO-A2-2014/188453 CN-A- 104 151 160 CN-B- 102 675 101 WO-A2-2009/102155 STEVEN J. COLLIER ET AL: "Alternative Synthesis of Bilastine", SYNTHETIC COMMUNICATIONS, vol. 41, no. 9, 5 April 2011 (2011-04-05), pages 1394-1402, XP055087739, ISSN: 0039-7911, DOI: 10.1080/00397911.2010.486506 cited in the application SHOU-RI SHENG ET AL: "A facile conversion of aryl alkyl ketones into methyl 2-arylalkanoates using poly[4-(diacetoxymethyl)styrene]", JOURNAL OF CHEMICAL RESEARCH, no. 6, 1 January 2004 (2004-01-01), pages 392-393, XP055514463, DOI: https://doi.org/10.3184/0308234041423709

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/>

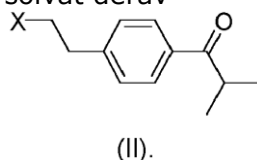
[EP3826997]

1

Patentkrav**1.** Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (III)

5 eller et solvat derav hvori
X er en fraspaltelig gruppe; og
R¹ er C₁-C₆-alkyl;

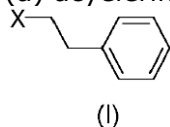
som omfatter oksidativ rearrangering av en forbindelse med formel (II) eller et
solvat derav



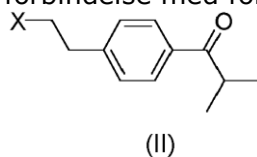
10

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, som omfatter:

(a) acylering av en forbindelse med formel (I)



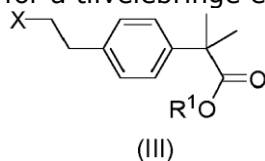
15 eller et solvat derav hvori X er en fraspaltelig gruppe, for å tilveiebringe en
forbindelse med formel (II)



eller et solvat derav, og

(b) oksidativ rearrangering av en forbindelse med formel (II) eller et solvat derav,
for å tilveiebringe en forbindelse med formel (III)

20



eller et solvat derav, hvori R¹ er C₁-C₆-alkyl.

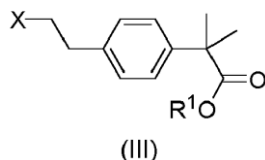
[EP3826997]

2

- 3.** Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvori X er valgt fra Cl, Br, I, OMs, OTs og OTf.
- 5 **4.** Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori oksidativ rearrangering utføres i nærvær av en tri(C₁-C₆)alkylortoester, en (C₁-C₆)alkanol eller en blanding derav, et oksideringsmiddel og en syrekatalysator.
- 10 **5.** Fremgangsmåte ifølge krav 4, hvori oksideringsmiddelet er et jodoksideringsmiddel, slik som I₂, ICl, ICl₃, HIO₃, PhI(OAc)₂, PhI(OCOCF₃)₂, PhI(OTf)₂, PhI(OH)OTs, PhIO, NIS, IBX eller DMP.
- 15 **6.** Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 4 eller 5, hvori syrekatalysatoren er valgt fra svovelsyre, saltsyre, hydrobromsyre, salpetersyre, fosforsyre, eddiksyre, trifluoreddiksyre, kamfersulfonsyre, p-toluensulfonsyre, metansulfonsyre, eplesyre, fumarsyre, sitronsyre, oksalsyre, suksinsyre, vinsyre og eplesyre.
- 20 **7.** Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 6, hvori acylering utføres i nærvær av et acyleringsmiddel valgt fra (iPrCO)₂O og en forbindelse med formel iPrCO-Z, hvori Z er valgt fra OH, Cl, Br og I.
- 8.** Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 7, hvori acylering utføres i nærvær av en protisk syre og/eller en Lewis-syre.
- 25 **9.** Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, som omfatter å omdanne forbindelsen med formel (III) eller et solvat derav, til bilastin eller et salt eller solvat derav.
- 30 **10.** Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, som ytterligere omfatter:
(c) å reagere en forbindelse med formel (III)

[EP3826997]

3

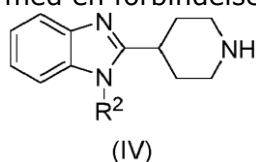


eller et solvat derav hvori

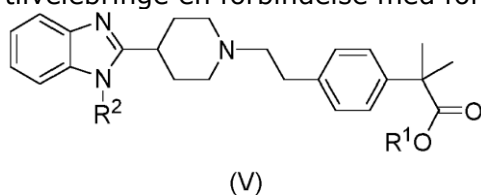
X er en fraspaltelig gruppe; og

R¹ er C₁-C₆-alkyl;

5 med en forbindelse med formel (IV)



eller et salt eller solvat derav hvori R² er valgt fra H og -CH₂CH₂OEt; for å tilveiebringe en forbindelse med formel (V)



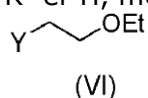
10 eller et salt eller solvat derav; og

(d) å omdanne forbindelsen med formel (V) eller et salt eller solvat derav, til bilastin eller et salt eller solvat derav.

11. Fremgangsmåte ifølge krav 10, hvori R² i forbindelsen med formel (IV) og (V) er -CH₂CH₂OEt og trinn (d) omfatter hydrolyse av estergruppen i forbindelsen med formel (V) eller et salt eller solvat derav, for å tilveiebringe bilastin eller et salt eller solvat derav.

12. Fremgangsmåte ifølge krav 10, hvori R² i forbindelsen med formel (IV) og (V) er H og trinn (d) omfatter:

(d1) å reagere en forbindelse med formel (V) eller et salt eller solvat derav, hvori R² er H, med en forbindelse med formel (VI)



hvori Y er en fraspaltelig gruppe,

[EP3826997]

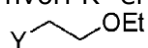
4

for å tilveiebringe en forbindelse med formel (V) eller et salt eller solvat derav, hvori R^2 er $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$; og

(d2) hydrolyse av estergruppen i forbindelsen med formel (V) eller et salt eller solvat derav, hvori R^2 er $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$ for å tilveiebringe bilastin eller et salt eller solvat derav.

5

13. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 10 eller 12, hvori trinn (d) omfatter å reagere en forbindelse med formel (V) eller et salt eller solvat derav, hvori R^2 er H med en forbindelse med formel (VI)



10

(VI)

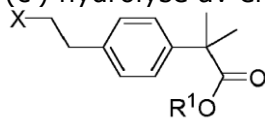
hvori Y er en fraspaltelig gruppe,

og hydrolyse av estergruppen i en forbindelse med formel (V) eller et salt eller solvat derav, for å tilveiebringe bilastin eller et salt eller solvat derav i ett enkelt reaksjonstrinn.

15

14. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, som ytterligere omfatter:

(c') hydrolyse av en forbindelse med formel (III)



(III)

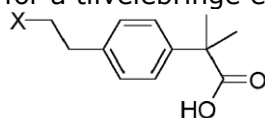
20

eller et solvat derav hvori

X er en fraspaltelig gruppe; og

R^1 er $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$;

for å tilveiebringe en forbindelse med formel (III')



(III')

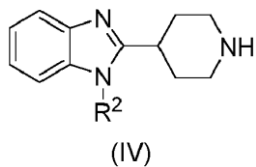
25

eller et salt eller solvat derav;

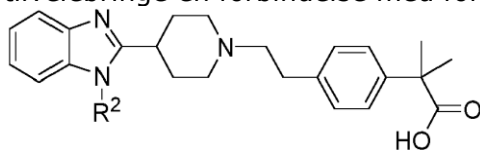
(d') å reagere en forbindelse med formel (III') eller et salt eller solvat derav, med en forbindelse med formel (IV)

[EP3826997]

5



eller et salt eller solvat derav hvori R^2 er valgt fra H og $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$; for å tilveiebringe en forbindelse med formel (V')



5

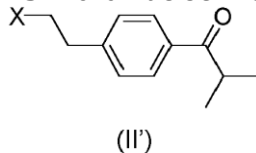
(V')

eller et salt eller solvat derav; og

(e') ved behov å omdanne forbindelsen med formel (V') eller et salt eller solvat derav til bilastin eller et salt eller solvat derav.

10

15. Forbindelse med formel (II')



eller et solvat derav hvori X er valgt fra Cl, I, OMs, OTs og OTf.