



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 4036244 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12P 17/10 (2006.01)
B01D 11/04 (2006.01)
C07C 231/02 (2006.01)
C12P 41/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.02.19
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.10.11
(86)	European Application Nr.	21159958.4
(86)	European Filing Date	2021.03.01
(87)	The European Application's Publication Date	2022.08.03
(30)	Priority	2021.02.01, IN, 202141004400
(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	DIVI, Satchandra Kiran, Hyderabad 500 032, Telangana, India RAO, Mysore Aswatha Narayana, Hyderabad 500 032, Telangana, India NOWSHUDDIN, Shaik, Hyderabad 500 032, Telangana, India
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54)	Title	ENZYMATIC PROCESS FOR THE PREPARATION OF (2S)-2-[(4R)-2-OXO-4-PROPYL-PYRROLIDIN-1-YL]BUTYRIC ACID AND ITS CONVERSION INTO BRIVARACETAM
(56)	References Cited:	WO-A1-2019/087172 WO-A2-2009/009117 ANDREW C. FLICK ET AL: "Synthetic Approaches to New Drugs Approved During 2016", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 61, no. 16, 5 April 2018 (2018-04-05) , pages 7004-7031, XP055528035, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/acs.jmedchem.8b00260

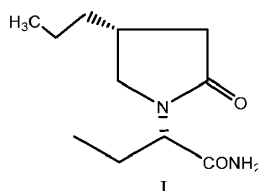
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters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

EP 4036244

1

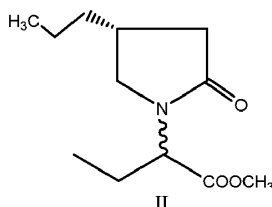
Patentkrav

1. Fremgangsmåte for fremstilling av (2S)-2-[(4R)-2-okso-4-propyl-pyrrolidin-1-yl]-butanamid (brivaracetam) med formel (I),



5 omfattende å:

(a) reagere (2RS)-2-[(4R)-2-okso-4-propyl-pyrrolidin-1-yl]-smørsyremetylester med formel II,

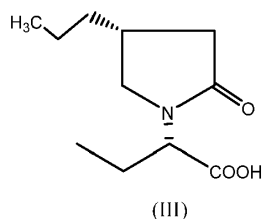


med protease fra *Bacillus licheniformis*, definert som EC 3.4.21.62, i en vandig løsning;

10 (b) trekke ut reaksjonsblandingen med et organisk løsemiddel valgt fra gruppen bestående av n-heksaner, n-heptaner og diisopropyl-eter, for å fjerne den ureagerte (II), og forsure det vandige laget med bruk av 5N saltsyre;

(c) trekke ut det forsurede laget fra trinn (b), med et organisk løsemiddel valgt fra gruppen bestående av diklormetan, etylacetat og isopropylacetat, for å frembringe (2S)-2-[(4R)-2-okso-4-propyl-pyrrolidin-1-yl]-smørsyre med formel (III), med >95% chiral renhet; og

15



(d) reagere forbindelsen med formel (III) med ammoniakk i diklormetan, ved en temperatur på -10° C til -20° C, i nærvær av etylklorformat og en base så som trietylamin eller N-metylmorfolin, for å frembringe brivaracetam (I).

20

EP 4036244

2

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor i trinn (a), reaksjonen utføres ved en pH mellom 7,0 og 7,8.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 2, hvor, under reaksjonen, pH-verdien opprettholdes ved å
5 tilsette 5-10% løsning av ammoniumhydroksid.

4. Fremgangsmåte ifølge krav1, hvor i trinn (a), reaksjonen utføres ved en temperatur mellom 20° C og 35° C.