



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20191589 T1



HR P20191589 T1

(12) **PRIJEVOD PATENTNIH ZAHTJEVA
EUROPSKOG PATENTA**

(51) MKP:

C07H 1/00 (2006.01)
C07H 15/08 (2006.01)
C07H 21/02 (2006.01)
C07C 67/11 (2006.01)
C07C 271/22 (2006.01)
C07C 269/06 (2006.01)
C07C 245/20 (2006.01)
C07C 51/41 (2006.01)
A61K 47/54 (2017.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 13.12.2019.

(21) Broj predmeta: P20191589T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 03.09.2019.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP2016068361
Datum podnošenja međunarodne prijave: 02.08.2016.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 16745745.6
Datum podnošenja europske prijave patenta: 02.08.2016.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2017021385
Datum međunarodne objave: 09.02.2017.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 3331892 A1
Datum objave europske prijave patenta: 13.06.2018.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 3331892 B1
Datum objave europskog patenta: 03.07.2019.

(31) Broj prve prijave: 15180058

(32) Datum podnošenja prve prijave: 06.08.2015.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: EP

(73) Nositelj patenta:

F. Hoffmann - La Roche AG, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, CH

(72) Izumitelji:

Joerg Lill, Bachstrasse 99, 5000 Aarau, CH

René Trussardi, preminuo, CH

(74) Zastupnik:

CPZ - CENTAR ZA PATENTE d.o.o., 10000 Zagreb, HR

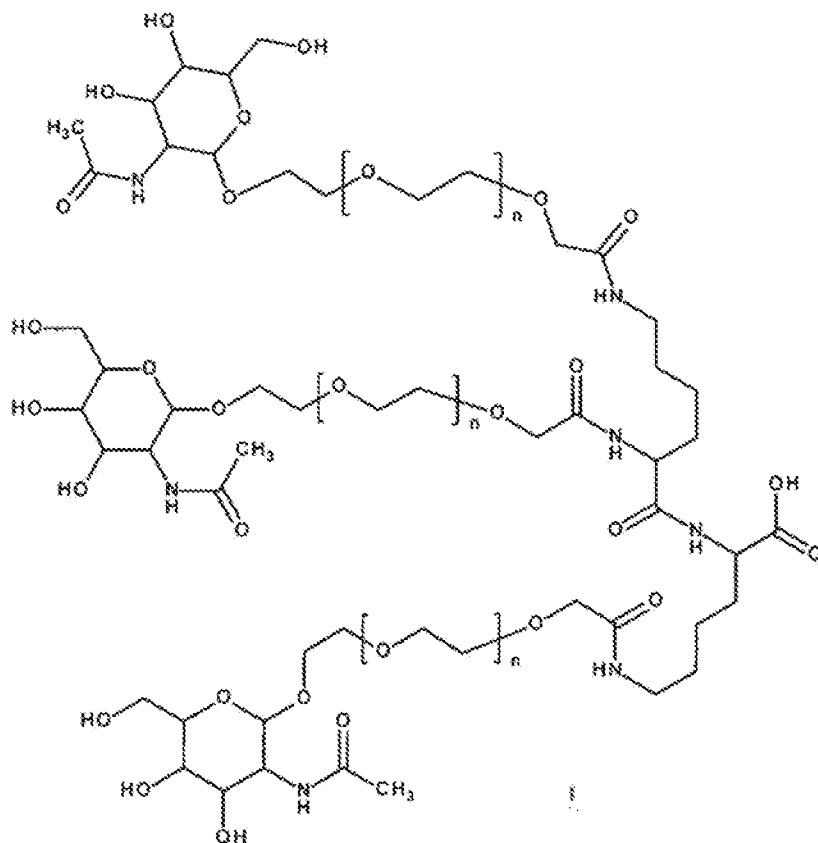
(54) Naziv izuma:

POSTUPCI ZA PRIPRAVU DERIVATA GALNAC KISELINE

HR P20191589 T1

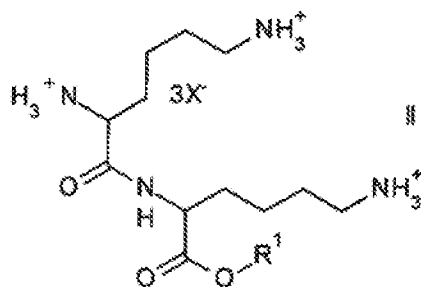
PATENTNI ZAHTJEVI

1. Postupak za pripravu derivata GalNAc kiseline formule I

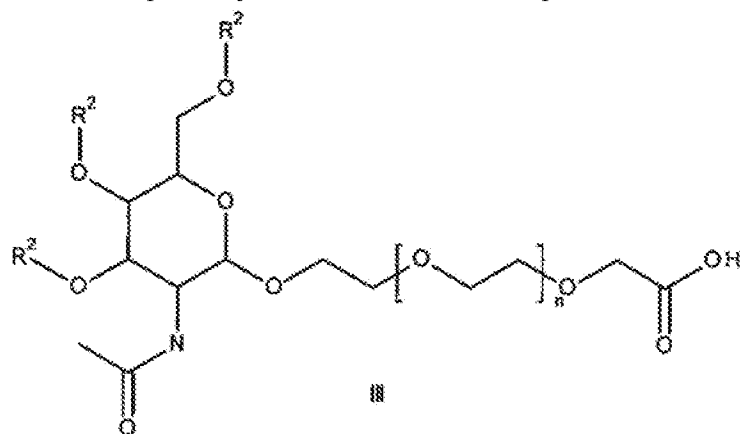


gdje je n cijeli broj između 0 i 10, i njihovih soli, odgovarajućih enantiomera i/ili njihovih optičkih izomera, **naznačen time, da** obuhvaća

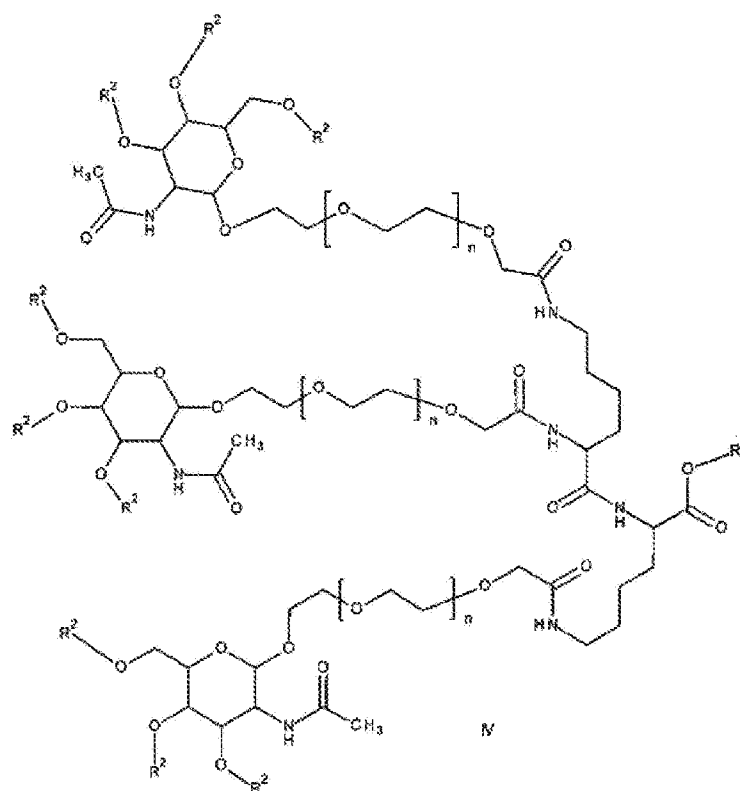
a) spajanje triaminske soli formule II



gdje je R¹ esterska zaštitna skupina i X je anion kiseline s tetrahidropiran kiselinom formule III

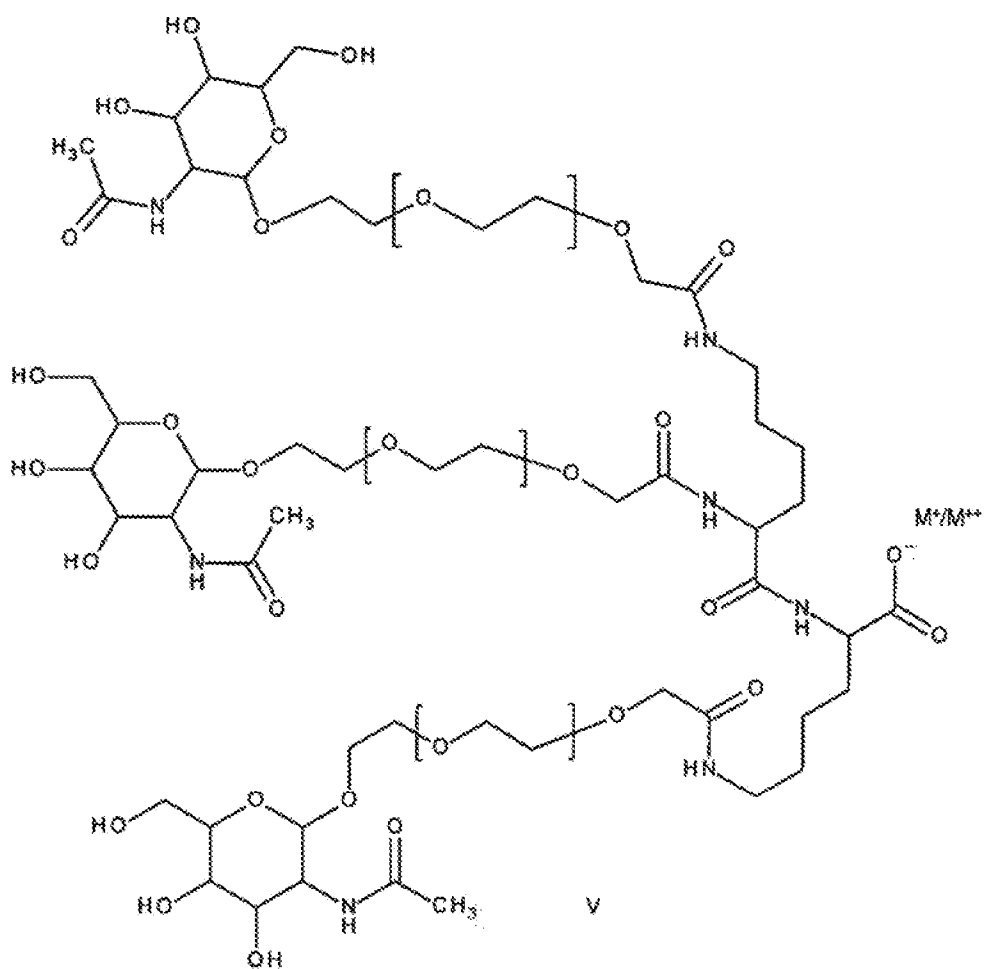


pri čemu je R² hidroksi zaštitna skupina, a n je kao što je opisan gore, u prisutnosti sredstva za vezanje peptida, amino baze i organskog otapala, kako bi se dobio ester GalNAc formule IV



gdje su R^1 i R^2 i n kao prethodno navedeno;

b) uklanjanje esterske zaštitne skupine R^1 i hidroksi zaštitne skupine R^2 u prisutnosti mineralne baze, kako bi se dobila kiselinska sol GalNAc formule V

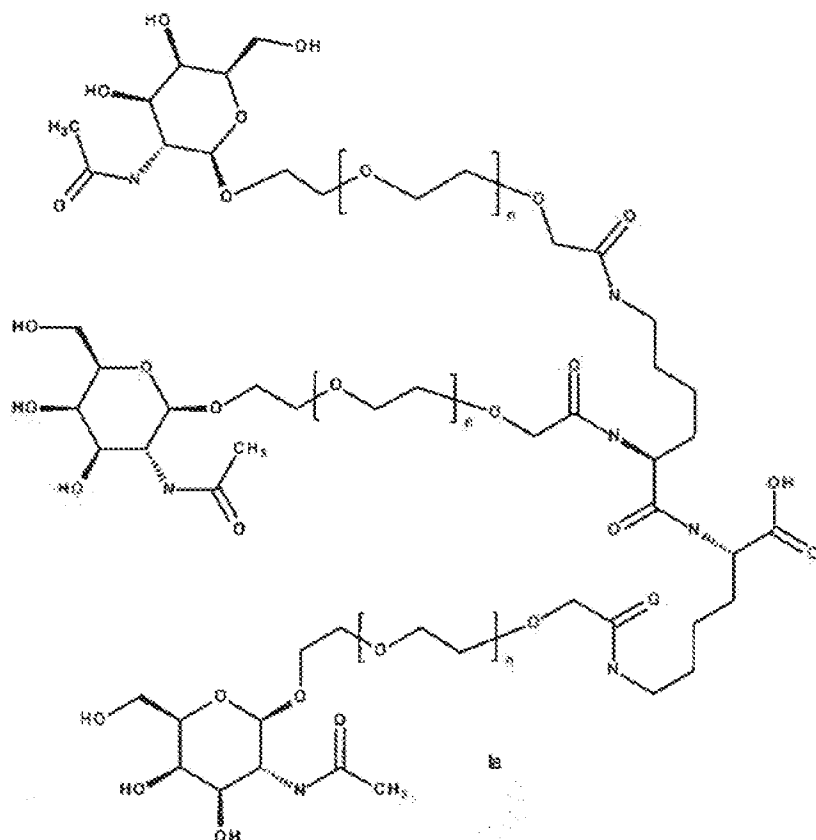


pri čemu je n kao gore i M je metal-kation;

i

c) po izboru transformiranje GalNAc kiselinske soli formule V u derivat GalNAc kiseline formule I.

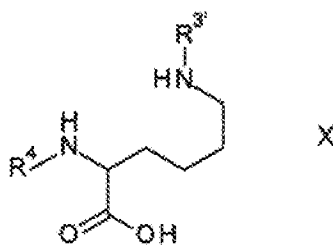
2. Postupak prema patentnom zahtjevu 1, **naznačen time, da** je n cijeli broj između 0 i 5, a esterska zaštitna skupina R^1 je C_{1-7} .alkil ili fenil- C_{1-7} .alkil, pri čemu je fenilna skupina prema potrebi supstituirana s halogenom ili C_{1-7} .alkilom, hidroksi zaštitna skupina R^2 je acetil, a X je izabran od aniona sulfonske kiseline.
3. Postupak prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 ili 2, **naznačen time, da** je peptidno sredstvo za spajanje anhidrid n-propilfosfonske kiseline, a aminska baza je tercijarni amin.
4. Postupak prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 3, **naznačen time, da** se spajanje u koraku a) odvija u organskom otapalu koje je polarno aprotično otapalo, pri temperaturi reakcije od 20 °C do 70 °C.
5. Postupak prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 4, **naznačen time, da** mineralna baza za uklanjanje esterske zaštitne skupine R^1 u koraku b) je alkalni hidroksid.
6. Postupak prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 5, **naznačen time, da** se korak a) i b) kombiniraju i izvode u jednom koraku bez izoliranja GalNAc estera formule V.
7. Postupak prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 6, **naznačen time, da** se opcionalna transformacija GalNAc kiselinske soli formule V u derivat GalNAc kiseline formule I, izvodi kationskom izmjenom ili obradom s kiselinom.
8. Postupak prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 7, **naznačen time, da** je derivat GalNAc kiseline formule I enantiomer formule Ia



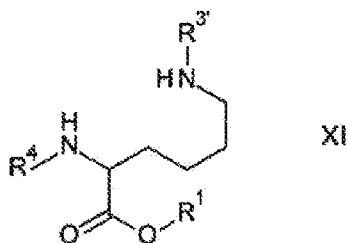
gdje je n kao gore ili njegova sol, odgovarajući enantiomer i/ili njegov optički izomer.

9. Postupak prema patentnom zahtjevu 1, **naznačen time, da** postupak proizvodnje triamina formule II obuhvaća sljedeće korake

a1) transformiranje karboksilne kiseline formule X

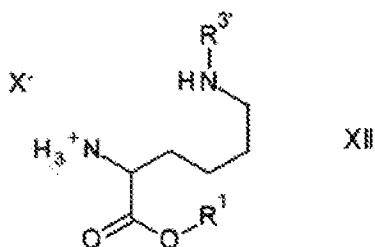


pri čemu su R^1 i R^2 različiti i neovisno jedan o drugom su amino zaštitne skupine, u ester formule XI



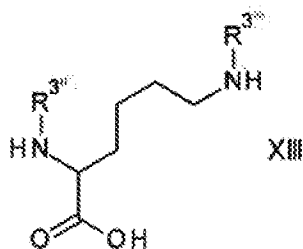
gdje je R^1 esterska zaštitna skupina, a R^2 i R^3 su kao gore;

b1) uklanjanje amino zaštitne skupine R^1 i naknadno formiranje soli amina formule XII

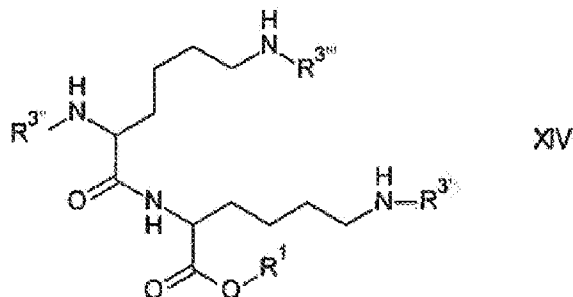


pri čemu su R^1 i $R^{3'}$ kao što je gore definirano i X^- je anion kiseline;

c1) spajanje aminske soli formule XII s derivatom heksanske kiseline formule XIII



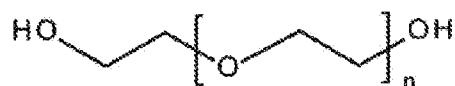
gdje su $R^{3'}$ i $R^{3''}$ amino zaštitne skupine, za tvorbu zaštićenog triamina formule XIV



pri čemu su $R^{3'}$, $R^{3''}$, $R^{3'''}$ i R^1 kao što je gore navedeno;

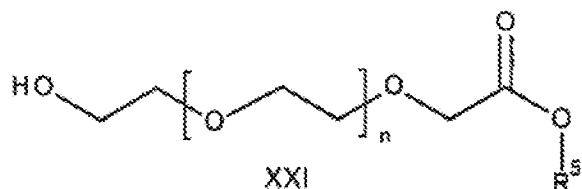
d1) pretvaranje zaštićenog triamina formule XIV s kiselinom u triaminsku sol formule II.

10. Postupak prema patentnom zahtjevu 9, **naznačen time, da** $R^{3'}$, $R^{3''}$ i $R^{3'''}$ su isti i zaštitne skupine koje se mogu cijepati u kiselim uvjetima, a R^4 je zaštitna skupina koja se može odcijepiti pod bazičnim uvjetima ili putem hidrogenolize.
11. Postupak prema patentnom zahtjevu 10, **naznačen time, da** $R^{3'}$, $R^{3''}$ i $R^{3'''}$ su Boc, a R^4 je FMOC.
12. Postupak prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 9 do 11, **naznačen time, da** se transformacija u koraku a1) odvija s benzilnim alkoholom u prisutnosti aktivirajućeg sredstva, aaminskog katalizatora i aprotičnog organskog otapala, pri reakcijskoj temperaturi od 20 °C do 50 °C.
13. Postupak prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 9 do 11, **naznačen time, da** amino zaštitna skupina R^4 je FMOC i njezino uklanjanje u koraku b1) izvodi se sa sekundarnim alifatskim aminom u polarnom aprotičnom otapalu, pri reakcijskoj temperaturi od 20 °C do 50 °C.
14. Postupak prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 9 do 11, **naznačen time, da** se naknadno stvaranje soli amina formule XII u koraku b1) učinkovito obavlja sa sulfonskom kiselinom.
15. Postupak prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 9 do 11, **naznačen time, da** se spajanje u koraku c1) izvodi s anhidridom n-propilfosfonske kiseline kao agensom za spajanje u prisutnosti terciarnog amina i polarnog aprotičnog otapala, pri reakcijskoj temperaturi od 20 °C do 50 °C.
16. Postupak prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 9 do 11, **naznačen time, da** se u koraku d1) tvori triaminska sol formule II sa sulfonskom kiselinom u polarnom aprotičnom otapalu, pri reakcijskoj temperaturi od 20 °C do 80 °C.
17. Postupak prema patentnom zahtjevu 16, **naznačen time, da** je odabrano polarno aprotično otapalo takvo koje sprečava kristalizaciju triaminske soli formule II.
18. Postupak prema patentnom zahtjevu 1, **naznačen time, da** postupak za proizvodnju tetrahidropiranske kiseline formule III obuhvaća
 - a1) transformaciju diola formule XX



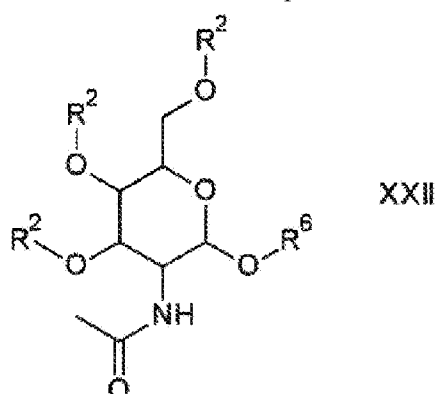
XX

pri čemu je n kao gore,
u alkoholni ester formule XXI



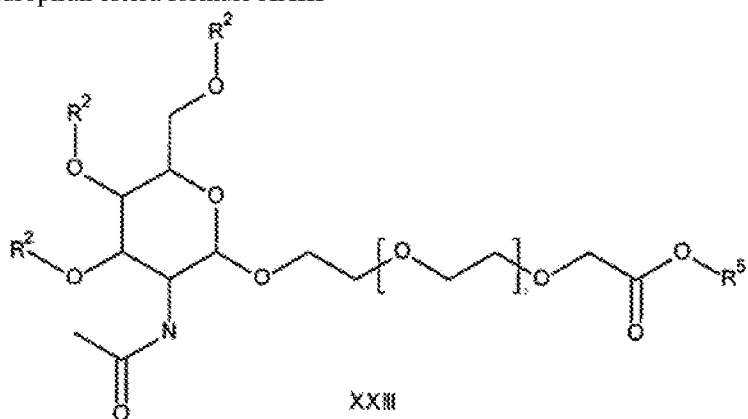
XXI

- gdje je n kao što je gore opisan i R^5 je esterska zaštitna skupina;
b1) spajanje alkoholnog estera formule XXI s tetrahidropiranskim derivatom formule XXII



XXII

pri čemu su R^2 i R^6 neovisno jedan od drugoga hidroksi zaštitne skupine,
za tvorbu tetrahidropiran estera formule XXIII



XXIII

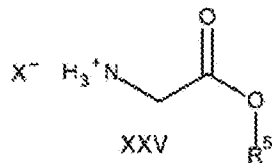
gdje su n , R^2 i R^5 kao gore;

c1) uklanjanje esterske skupine za tvorbu tetrahidropiranske kiseline formule III.

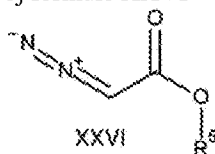
19. Postupak prema patentnom zahtjevu 18, **naznačen time, da** hidroksi zaštitna skupina R^2 je acetil, esterska zaštitna skupina R^5 je benzil, a hidroksi zaštitna skupina R^6 je acetil.
20. Postupak prema patentnim zahtjevima 18 ili 19, **naznačen time, da** se u prvom koraku od koraka a2) diol formule XX deprotonira alkoholatom alkalnog metala u prisutnosti polarnog protičnog ili polarnog aprotičnog otapala, pri reakcijskoj temperaturi od 50 °C do 120 °C.
21. Postupak prema patentnim zahtjevima 18 ili 19, **naznačen time, da** se u drugom koraku od koraka a2) dio skupine s octenom kiselinom uvodi s halogen octenom kiselinom ili s njezinom soli u prisutnosti polarnog protičnog ili polarnog aprotičnog otapala, pri reakcijskoj temperaturi od 50 °C do 120 °C.
22. Postupak prema patentnom zahtjevu 18 ili 19, **naznačen time, da** se u trećem koraku od koraka a2), alkoholni ester formule XXI gdje je R^5 benzil, tvori s benzil halogenidom ili benzil sulfonilesterom u polarnom aprotičnom otapalu, na temperaturi reakcije od 20 °C do 120 °C.

23. Postupak prema patentnom zahtjevu 18 ili 19, **naznačen time, da** se u koraku b2) alkoholni ester formule XXI veže s tetrahidropiranskim derivatom formule XXII u prisutnosti halogenirane sulfonske kiseline, u prisutnosti polarnog aprotičnog otapala, pri temperaturi reakcije od 0 °C do 140 °C.
24. Postupak prema patentnom zahtjevu 18 ili 19, **naznačen time, da** se u koraku c2) benzilesterska skupina uklanja katalitičkim hidrogeniranjem s vodikom u prisutnosti katalizatora za hidrogeniranje.
25. Postupak prema patentnom zahtjevu 18, **naznačen time, da** tvorba alkoholnog estera formule XXI obuhvaća

a1) diazotizaciju 2-amino acetata formule XXV



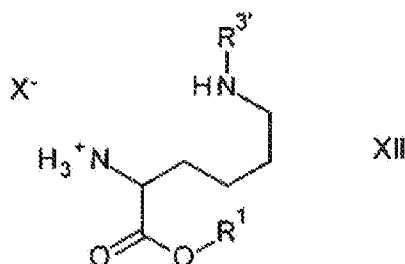
pri čemu je R⁵ kao što je gore definirano i X je atom halogena, sa soli nitrita kako bi se dobio 2-diazo spoj formule XXVI



gdje R⁵ je kao gore; i

b1) transformaciju 2-diazo spoja formule XXVI s diolom formule XX.

26. Postupak prema patentnom zahtjevu 25, **naznačen time, da** se diazotizacija u koraku a3) izvodi s alkalnim nitritom u prisutnosti smjese otapala vode i nepolarnog aprotičnog otapala, pri reakcijskoj temperaturi od -10 °C do 10 °C.
27. Postupak prema patentnom zahtjevu 25 ili 26, **naznačen time, da** se transformacija 2-diazo spoja s diolom formule XX u koraku b3) izvodi u prisutnosti Lewisove kiseline i nepolarnog aprotičnog otapala, na temperaturi reakcije od -10 °C do 10 °C.
28. Sol amina formule XII



naznačena time, da R¹ je benzil, R³ je Boc, a X je anion metansulfonske kiseline.

29. Postupak za pripravu GalNAc oligonukleotidnih konjugata, **naznačen time, da** obuhvaća korake
- a3) priprava derivata GalNAc kiseline formule I ili soli GalNAc kiseline formule V prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 27 i
- b3) konjugiranje derivata GalNAc kiseline formule I ili soli GalNAc kiseline formule V u uvjetima peptidnog spajanja s oligonukleotidom.
30. Postupak prema patentnom zahtjevu 29, **naznačen time, da** se upotrebljava sol GalNAc kiseline formule V.