



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20110184 T1

HR P20110184 T1

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

(51) MKP:
C07D 215/26 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 30.04.2011.

(21) Broj predmeta: P20110184T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 14.03.2011.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP2004003479
Datum podnošenja međunarodne prijave: 01.04.2004.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 04725035.2
Datum podnošenja europske prijave patenta: 01.04.2004.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2004087668
Datum međunarodne objave: 14.10.2004.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 1613599 A1
Datum objave europske prijave patenta: 11.01.2006.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 1613599 B1
Datum objave europskog patenta: 15.12.2010.

(31) Broj prve prijave: 459724 P

(32) Datum podnošenja prve prijave: 02.04.2003.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

(73) Nositelj patenta:

Novartis AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, CH

(72) Izumitelji:

Olivier Lohse, 18, rue des Sapins, 68170 Rixheim, FR

Gerhard Penn, Im Lohgraben 28, 4104 Oberwil, CH

Hanspeter Schilling, Falkenstrasse 12, 4103 Bottmingen, CH

(74) Zastupnik:

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

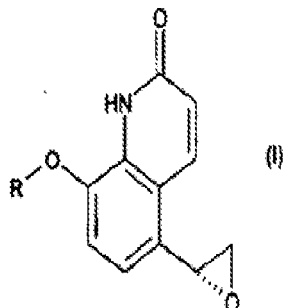
(54) Naziv izuma: **POSTUPAK PRIPRAVE 5-(HALOACETIL)-8-(SUPSTITUIRANI OKSI)-(1H)-KINOLIN-2-ONA**

HR P20110184 T1

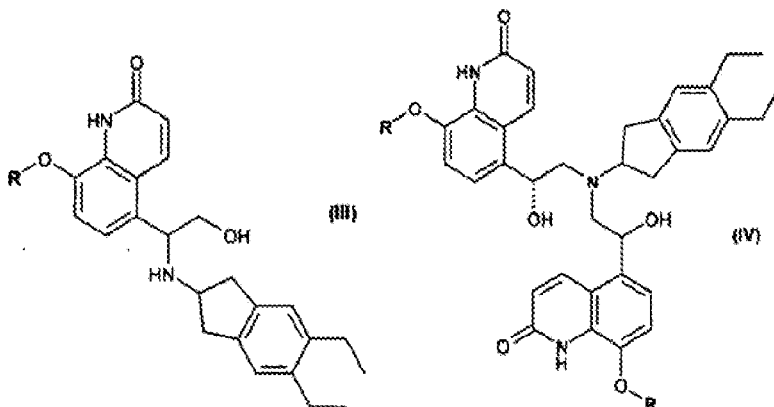
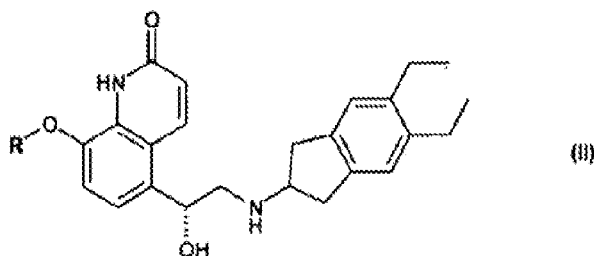
PATENTNI ZAHTJEVI

- 5 1. Postupak pripreme 5-(α -haloacetil)-8-supstituirani oks-(1*H*)-kinolin-2-ona, **naznačen time**, da obuhvaća
 - a) reagiranje
 - i) 8-hidroksi-(1*H*)-kinolin-2-ona s acilatnim agensom i Lewisovom kiselinom da se stvori 5-acetil-8-hidroksi-(1*H*)-kinolin-2-on; ili
 - 10 ii) 8-hidroksi-(1*H*)-kinolin-2-ona s acilatnim agensom da se stvori 8-acetoksi-(1*H*)-kinolin-2-on, i obrađivanje, na samom mjestu, 8-acetoksi-(1*H*)-kinolin-2-ona s Lewisovom kiselinom da se stvori 5-acetil-8-hidroksi-(1*H*)-kinolin-2-on;
 - b) reagiranje 5-acetil-8-hidroksi-(1*H*)-kinolin-2-ona pripremljenog u koraku (a) sa spojem formule RL u prisutnosti baze i otapala, da se stvori 5-acetil-8-supstituirani oks-(1*H*)-kinolin-2-on, pri čemu R je zaštitna skupina a L je izlazna skupina; i
 - 15 c) reagiranje 5-acetil-8-supstituirani oks-(1*H*)-kinolin-2-ona s halogenirajućim agensom u prisutnosti otapala da se stvori 5-(α -haloacetil)-8-supstituirani oks-(1*H*)-kinolin-2-on.
2. Postupak prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da je acilatni agens prisutan u količini od 1 molarnog ekvivalenta do 1,5 molarnih ekvivalenata, bazirano na molarnim ekvivalentima od 8-hidroksi-(1*H*)-kinolin-2-ona.
3. Postupak prema zahtjevu 2, **naznačen time**, da je acilatni agens anhidrid ili acetil klorid.
- 20 4. Postupak prema bilo kojem zahtjevu 1 do 3, **naznačen time**, da je Lewisova kiselina prisutna u količini od 3 molarna ekvivalenta do 5 molarnih ekvivalenata, bazirano na molarnim ekvivalentima od 8-hidroksi-(1*H*)-kinolin-2-ona ili na molarnim ekvivalentima od 8-acetoksi-(1*H*)-kinolin-2-ona.
5. Postupak prema zahtjevu 4, **naznačen time**, da je Lewisova kiselina borov trifluorid, aluminijev klorid ili titanijev tetraklorid.
- 25 6. Postupak prema bilo kojem zahtjevu 1 do 5, **naznačen time**, da je korak (a) proveden u prisutnosti jednog ionskog spoja, pri čemu je ionski spoj alkalijski halid odabran iz skupine koja se sastoji od natrijevog klorida, natrijevog bromida, litijevog klorida i litijevog bromida, ili je to ionska tekućina odabrana iz skupine koja se sastoji od soli imidazola, soli pirida, soli amonijaka, soli fosfonija i soli sulfonija.
7. Postupak prema bilo kojem zahtjevu 1 do 6, **naznačen time**, da je spoj formule RL odabran iz skupine koja se sastoji od α -metilbenzil bromida, metil klorida, benzil klorida i benzil bromida.
- 30 8. Postupak prema bilo kojem zahtjevu 1 do 7, **naznačen time**, da 5-acetil-8-supstituirani oks-(1*H*)-kinolin-2-on je 5-acetil-8-benziloksi-(1*H*)-kinolin-2-on.
9. Postupak prema bilo kojem zahtjevu 1 do 8, **naznačen time**, da je halogenirajući agens odabran iz skupine koja se sastoji od natrij bromata i hidrobromične kiseline, broma, N-bromosukcinimida, N-klorosukcinimida, joda, klora, sulfuril klorida, benziltrimetilamonijdikloro-jodata, bakrenog klorida, piridinijevog tribromida, tetraalkilamonijevog tribromida, jodinovog klorida, klorovodične kiseline i oksidacijskog agensa, te od njihovih kombinacija.
- 35 10. Postupak prema zahtjevu 9, **naznačen time**, da je halogenizirajući agens benziltrimetilamonijdiklorojodat.
11. Postupak prema bilo kojem zahtjevu 1 do 10, **naznačen time**, da 5-(α -haloacetil)-8-supstituirani oks-(1*H*)-kinolin-2-on je 5-(α -kloroacetil)-8-benziloksi-(1*H*)-kinolin-2-on.
- 40 12. Postupak prema bilo kojem zahtjevu 1 do 11, **naznačen time**, da je u koraku (a) otapalo odabrano iz skupine koja se sastoji od metilenklorida, 1,2-etilen diklorida, klorobenzena, *o*-dikloro-benzena, alifatskog C₆-C₁₂-ugljikovodika i njihovih kombinacija; u koraku (b) otapalo je odabrano iz skupine koja se sastoji od acetona, metil izobutil ketona, tetrahidrofurana, diizopropil etera, 2-metoksietil etera, dietilen etera, metilen klorida, vode i njihovih kombinacija; a u koraku (c) otapalo je odabrano iz skupine koja se sastoji od octene kiseline, trifluorooctene kiseline, propionske kiseline, etil acetata, izopropil acetata, butil acetata, toluena, benzena, tetrahidrofurana, diizopropil etera, 2-metoksietil etera, dietilen etera, metilen klorida i njihovih kombinacija.
- 45 13. Postupak prema bilo kojem zahtjevu 1 do 12, **naznačen time**, da u koraku (a) je temperatura od 0°C do 160°C; u koraku (b) temperatura je od 20°C do 90°C; a u koraku (c) temperatura je od 10°C do 160°C.
14. Postupak pripreme soli od 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroksi-etil]-8-hidroksi-(1*H*)-kinolinon-2-ona, **naznačen time**, da obuhvaća:
 - (a) reagiranje
 - (i) 8-hidroksi-(1*H*)-kinolin-2-ona s acilatnim agensom i Lewisovom kiselinom da se stvori 5-acetil-8-hidroksi-(1*H*)-kinolin-2-on; ili
 - 55 (ii) 8-hidroksi-(1*H*)-kinolin-2-ona s acilatnim agensom da se stvori 8-acetoksi-(1*H*)-kinolin-2-on, i obrađivanje, na samom mjestu, 8-acetoksi-(1*H*)-kinolin-2-ona s Lewisovom kiselinom da se stvori 5-acetil-8-hidroksi-(1*H*)-kinolin-2-on;
 - (b) reagiranje 5-acetil-8-hidroksi-(1*H*)-kinolin-2-ona pripremljenog u koraku (i) sa spojem formule RL u prisutnosti baze i otapala da se stvori 5-acetil-8-supstituirani oks-(1*H*)-kinolin-2-on, pri čemu R je zaštitna skupina, a L je izlazna skupina;
 - 60 (c) reagiranje 5-acetil-8-supstituirani oks-(1*H*)-kinolin-2-ona sa halogenirajućim agensom u prisutnosti otapala da se stvori 5-(α -haloacetil)-8-supstituirani oks-(1*H*)-kinolin-2-on;

- (d) reagiranje 5-(α -haloacetyl)-8-supstituirani oksi-(1H)-kinolin-2-ona s redukcijskim sredstvom u prisutnosti kiralnog katalizatora da se stvori 8-(supstituirani oksi)-5-((R)-2-halo-1-hidroksi-etil)-(1H)-kinolin-2-on;
- (e) obrađivanje 8-(supstituirani oksi)-5-((R)-2-halo-1-hidroksi-etil)-(1H)-kinolin-2-ona s bazom u prisutnosti otapala da se stvori 8-(supstituirani oksi)-5-(R)-oksiranil-(1H)-kinolin-2-on;
- (f) reagiranje 8-supstituirani oksi-5-(R)-oksiranil-(1H)-kinolin-2-ona koji ima formulu (I)

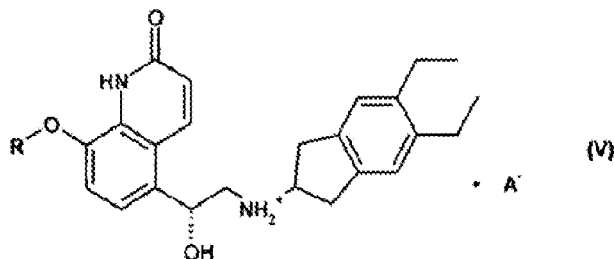


s 2-amino-(5-6-diethyl)-indanom da se stvori reakcijska smjesa koja sadrži spojeve s formulama (II), (III) i (IV)



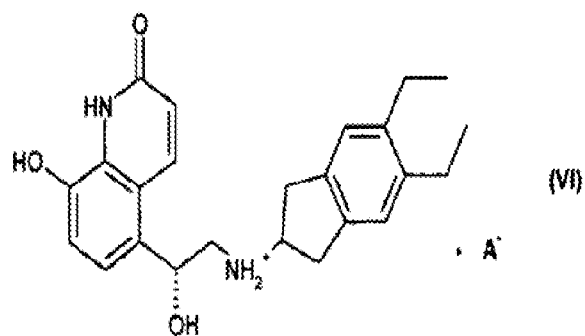
gdje R je zaštitna skupina;

- (g) obrađivanje reakcijske smjese pripremljene u koraku (f) s kiselinom u prisutnosti otapala da se stvori odgovarajuća sol;
- (h) izoliranje i kristalizacija soli koja ima formulu (V)



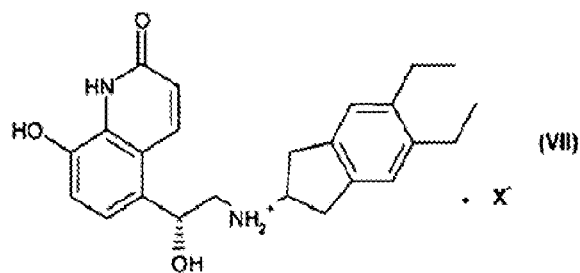
gdje R je zaštitna skupina a A- je anion;

- (i) uklanjanje zaštitne skupine iz soli koja ima formulu (V) u prisutnosti otapala da se dobije sol koja ima formulu (VI):



gdje A- je anion; i

- (j) obrađivanje soli formule (VI) s kiselinom u prisutnosti otapala da se stvori sol od 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroksi-etil]-8-hidroksi-(1H)-kinolin-2-ona koja ima formulu (VII)



5

gdje X- je anion.