



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20151422 T1

HR P20151422 T1

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

(51) MKP:

C07D 401/06 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 26.02.2016.

(21) Broj predmeta: P20151422T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 28.12.2015.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/GB2012000903
Datum podnošenja međunarodne prijave: 14.12.2012.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 12805725.4
Datum podnošenja europske prijave patenta: 14.12.2012.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2013088108
Datum međunarodne objave: 20.06.2013.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 2791129 A1
Datum objave europske prijave patenta: 22.10.2014.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 2791129 B1
Datum objave europskog patenta: 07.10.2015.

(31) Broj prve prijave: 201121557

(32) Datum podnošenja prve prijave: 15.12.2011.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: GB

(73) Nositelj patenta:

(72) Izumitelji:

(74) Zastupnik:

Atopix Therapeutics Limited, 265 Strand, London WC2R 1BH, GB
Jacques Tonnel, Chemin de pla, 66200 Elne, FR
Tony Pintus, 18 rue de la Prée au Lin, 49070 Saint Jean de Linières, FR
Alain Burgos, 9 impasse Le Pin, 69230 Saint Genis-Laval, FR
ZMP IP d.o.o., 10000 Zagreb, HR

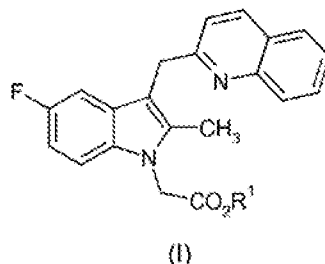
(54) Naziv izuma:

**POSTUPAK ZA PRIPREMU ESTERA (5-FLUORO-2-METIL-3-HINOLIN-2-ILMETIL-INDOL-1-IL)-
OCTENE KISELINE**

HR P20151422 T1

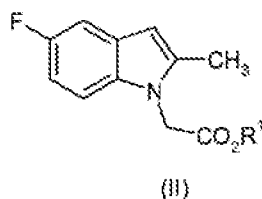
PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Postupak za pripremu spoja formule (I):

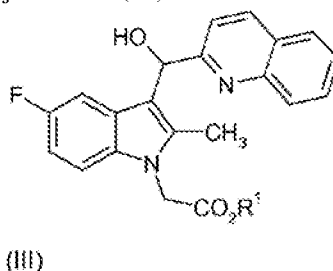


gdje R^1 je C_1 - C_6 alkil ili benzil;
pri čemu postupak sadrži

- i. reakciju spoja formule (II):



gdje R^1 je kao što je definirano za formulu (I);
sa 2-hinolin karboksaldehidom pod kiselim uvjetima i na temperaturi od $\leq 10^\circ\text{C}$;
da se dobije kisel adicijska sol spoja formule (III):



gdje R^1 je kao što je definirano za formulu (I);

- ii. kada je reakcija koraka (i) završena u značajnoj mjeri, tretiranje kisele adicijske soli sa bazom se dobije alkohol formule (III), uz održavanje temperature na $\leq 10^\circ\text{C}$;

i

- iii. reakciju spoja formule (III) sa reducirajućim agensom da se dobije spoj formule (I).

2. Postupak prema patentnom zahtjevu 1 gdje je R^1 C_1 - C_4 alikil, na primjer etil.
3. Postupak prema patentnom zahtjevu 1 ili patentnom zahtjevu 2, gdje je reakcija koraka (i) izvedena u diklorometanu; i/ili gdje su kiselni uvjeti u koraku (i) osigurani sa trifluoro octenom kiselinom (TFA).
4. Postupak prema patentnom zahtjevu 3 gdje je TFA prisutan u količini od ≥ 2 mola kiseline po molu spoja formule (II).
5. Postupak prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 4, gdje je reakcija koraka (i) izvedena na temperaturi od oko 0 - 5°C .
6. Postupak prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 5, gdje je molarni odnos 2-hinolin karboksaldehida prema spoju formule (II) oko 1.1:1.
7. Postupak prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 6 gdje korak (ii) uključuje uklanjanje nečistoća iz spoja formule (III).
8. Postupak prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 7 gdje, u koraku (ii), spoj formule (III) je dobijen od njegove kisele adicijske soli neutralizacijom reakcijske smjese sa bazom; i koji izborno dodatno sadrži uklanjanje nečistoća ispiranjem reakcijske smjese vodom ili vodenom otopinom otapala prije i/ili poslije neutralizacije reakcijske smjese; ili gdje korak (ii) sadrži uklanjanje proizvoda kisele soli iz koraka (i) iz reakcijske smjese kada je reakcija iz koraka (i) u značajnoj mjeri završena; i tretiranje izolirane kisele soli sa bazom da bi se dobio slobodni alkohol opće formule (III).
9. Postupak prema patentnom zahtjevu 8 gdje je baza vodena otopina natrijeva ili kalijeva hidroksida.
10. Postupak prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva gdje, u koraku (iii) redukcija je izvedena korištenjem trietil silana.

11. Postupak prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva koji dalje uključuje dodatni korak:

(iv) izoliranje i pročišćavanje spoja formule (I); i izborno dalje uključuje dodatni korak:

(v) konvertiranja spoja formule (I) do (5-fluoro-2-metil-3-hinolin-2-ilmetil-indol-1-il)-octene kiseline, pri čemu postupak sadrži hidrolizu spoja formule (I).

5 12. Postupak prema patentnom zahtjevu 11, gdje je hidroliza bazna hidroliza.

13. Postupak prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva, koji dodatno sadrži prije koraka (i), pripremu spoja formule (II) pomoću postupka koji sadrži:
reakciju 5-fluoro-2-metil indola sa spojem formule (IV):

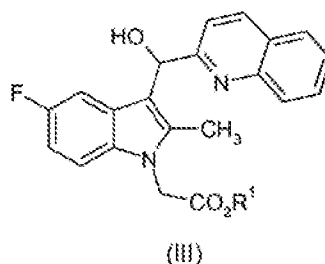
10
$$\text{X-CH}_2\text{-COOR}^1 \quad (\text{IV})$$

gdje je X odlazeća grupa, na primjer halo grupa kao što je bromo i R^1 je kao što je definirana za formulu (I).

14. Postupak prema patentnom zahtjevu 13 gdje se reakcija odvija u prisustvu cezijeva karbonata u acetonitrilu;
i/ili

15 gdje je količina otapala oko 10 volumena otapala po gramu 5-fluoro-2-metil indola; i/ili
gdje postupak dodatno sadrži izolaciju i pročišćavanje spoja formule (II) prije koraka (i).

15. Izolirani i prečišćeni spoj formule (III):



gdje R^1 je $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkil ili benzil.