



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20171535 T1

HR P20171535 T1

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

(51) MKP:

C07D 401/04 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 17.11.2017.

(21) Broj predmeta: P20171535T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 11.10.2017.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US2014036083
Datum podnošenja međunarodne prijave: 30.04.2014.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 14728381.6
Datum podnošenja europske prijave patenta: 30.04.2014.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2014179416
Datum međunarodne objave: 06.11.2014.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 2991976 A1
Datum objave europske prijave patenta: 09.03.2016.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 2991976 B1
Datum objave europskog patenta: 20.09.2017.

(31) Broj prve prijave: 201361818254 P (32) Datum podnošenja prve prijave: 01.05.2013. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

(73) Nositelj patenta:

(72) Izumitelji:

Celgene Corporation, 86 Morris Avenue, Summit, NJ 07901, US
Alexander L. Ruchelman, 15 Cutter Court, Cream Ridge, NJ 08514, US
Benjamin M. Cohen, 32 Hillcrest Avenue, Cranford, NJ 07016, US
Anusuya Choudhury, 131 Edwards Drive, Churchville, PA 18966, US
Matthew M. Kreilein, 14 Huntsman Lane, Hillsborough, NJ 08844, US
William W. Leong, 342 Edgewood Avenue, Westfield, NJ 07090, US
Hon-Wah Man, 27 Grant Way, Princeton, NJ 08540, US
ZMP IP d.o.o., 10000 Zagreb, HR

(74) Zastupnik:

(54) Naziv izuma:

SINTEZA 3-(5-AMINO-2-METIL-4-OKSOKINAZOLIN-3(4H)-IL)PIPERIDIN-2,6-DIONA

HR P20171535 T1

PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Postupak dobivanja 3-(5-amino-2-metil-4-oksokinazolin-3(4H)-il)piperidin-2,6-diona, ili njegovog enantiomera ili smjese njegovih enantiomera; ili njegove farmaceutski prihvatljive soli, solvata, hidrata ili polimorfa; naznačen time što se sastoji u koraku reduciranja 3-(2-metil-5-nitro-4-oksokinazolin-3(4H)-il)piperidin-2,6-diona hidrogeniranjem prijenosom kako bi se dobilo 3-(5-amino-2-metil-4-oksokinazolin-3(4H)-il)piperidin-2,6-dion, ili njegov enantiomer ili smjesu njegovih enantiomera; ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol, solvat, hidrat ili polimorf.
2. Postupak u skladu s patentnim zahtjevom 1, naznačen time što se hidrogeniranje prijenosom provodi u prisutnosti donora vodika.
3. Postupak u skladu s patentnim zahtjevom 2, naznačen time što je donor vodika (i) C1-14 alkohol, C1-14 karboksilna kiselina, sol C1-14 karboksilne kiseline, ester C1-14 karboksilne kiseline, C2-14 alken, C3-14 cikloalken, C6-14 aren, heteroaren ili heterocikl, od kojih svaki može biti supstituiran s jednim ili više supstituenata Q; ili (ii) diazen, hidrazin, hidroksilamin ili NaH₂PO₂;

gdje se svaki supstituent Q neovisno bira iz skupine koju čine (a) okso, halogen, cijano, te nitro; (b) C1-6 alkil, C2-6 alkenil, C2-6 alkinil, C3-10 cikloalkil, C6-14 aril, C7-15 aralkil, heteroaril, te heterociklil, gdje svaki od može biti dodatno izborno supstituiran s jednim ili više supstituenata Qa; i (c) -C(O)Ra, -C(O)ORa, -C(O)NRbRc, -C(NRa)NRbRc, -ORa, -OC(O)Ra, -OC(O)ORa, -OC(O)NRbRc, -OC(=NRa)NRbRc, -OS(O)Ra, -OS(O)2Ra, -OS(O)NRbRc, -OS(O)2NRbRc, -NRbRc, -NRaC(O)Rd, -NRaC(O)ORd, -NRaC(O)NRbRc, -NRaC(=NRd)NRbRc, -NRaS(O)Rd, -NRaS(O)2Rd, -NRaS(O)NRbRc, -NRaS(O)2NRbRc, -P(O)RaRd, -P(O)(ORa)Rd, -P(O)(ORa)(ORd), -SRa, -S(O)Ra, -S(O)2Ra, -S(O)NRbRc, i -S(O)2NRbRc, gdje je svaki Ra, Rb, Rc i Rd neovisno (i) vodik; (ii) C1-6 alkil, C2-6 alkenil, C2-6 alkinil, C3-10 cikloalkil, C6-14 aril, C7-15 aralkil, heteroaril ili heterociklil, od kojih svaki može biti supstituiran s jednim ili više supstituenata Qa; ili (iii) Rb i Rc, zajedno s N atomom na kojeg su vezani, tvore heteroaril ili heterociklil, od kojih svaki može biti supstituiran s jednim ili više supstituenata Qa;

gdje se svaki supstituent Qa neovisno bira iz skupine koju čine (a) okso, cijano, halogen, te nitro; i (b) C1-6 alkil, C2-6 alkenil, C2-6 alkinil, C3-10 cikloalkil, C6-14 aril, C7-15 aralkil, heteroaril, te heterociklil; i (c) -C(O)Re, -C(O)ORe, -C(O)NRfRg, -C(NRe)NRfRg, -ORe, -OC(O)Re, -OC(O)ORe, -OC(O)NRfRg, -OC(=NRe)NRfRg, -OS(O)Re, -OS(O)2Re, -OS(O)NRfRg, -OS(O)2NRfRg, -NRfRg, -NReC(O)Rh, -NReC(O)ORh, -NReC(O)NRfRg, -NReC(=NRh)NRfRg, -NReS(O)Rh, -NReS(O)2Rh, -NReS(O)NRfRg, -NReS(O)2NRfRg, -P(O)ReRh, -P(O)(ORe)Rh, -P(O)(ORe)(ORh), -SRe, -S(O)Re, -S(O)2Re, -S(O)NRfRg, te -S(O)2NRfRg; gdje je svaki Re, Rf, Rg i Rh neovisno (i) vodik, C1-6 alkil, C2-6 alkenil, C2-6 alkinil, C3-10 cikloalkil, C6-14 aril, C7-15 aralkil, heteroaril ili heterociklil; ili (ii) Rf i Rg, zajedno s N atomom na kojeg su vezani, tvore heteroaril ili heterociklil.
4. Postupak u skladu s patentnim zahtjevom 3, naznačen time što je donor vodika metanol, etanol, propan-1-ol, propan-2-ol, butan-1-ol, butan-2-ol, ciklopentanol, cikloheksanol, benzilalkohol, mentol, mravlja kiselina, mliječna kiselina, askorbinska kiselina, bademova kiselina, amonijev formijat, kalijev formijat, cikloheksadien, cikloheksen, 1-metilcikloheksen, tetralin, dihidrofur, terpen, diazen, hidrazin, hidroksilamin ili NaH₂PO₂, ili njihova smjesa; ili

gdje je donor vodika mravlja kiselina, amonijev formijat, kalijev formijat, cikloheksen, 1-metilcikloheksen, NaH₂PO₂, ili njihova smjesa; ili

gdje je donor vodika C1-14 karboksilna kiselina.
5. Postupak u skladu s patentnim zahtjevom 4, naznačen time što je donor vodika mravlja kiselina; ili

gdje se molarni omjer između mravlje kiseline i 3-(2-metil-5-nitro-4-oksokinazolin-3(4H)-il)piperidin-2,6-diona može kretati u rasponu od otprilike 1 do otprilike 100, ili se može kretati u rasponu od otprilike 15 do otprilike 25.
6. Postupak u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 5, naznačen time što se hidrogeniranje prijenosom provodi u prisutnosti katalizatora, po mogućnosti gdje je katalizator katalizator na bazi plemenitog metala, poželjnije gdje je katalizator paladij, paladijevo crnilo, paladij na ugljiku (Pd/C), paladijev oksid, ili Lindlarov katalizator; i/ili

gdje se hidrogeniranje prijenosom provodi u otapalu; po mogućnosti

gdje otapalo sadrži vodu, i/ili

gdje otapalo sadrži karboksilnu kiselinu,

gdje karboksilna kiselina može bit mravlja kiselina, i/ili gdje se hidrogeniranje prijenosom može provoditi na rasponu temperatura od otprilike 0 do otprilike 100 °C ili na rasponu temperatura od otprilike 10 do otprilike 60 °C.
7. Postupak u skladu s patentnim zahtjevom 6, naznačen time što otapalo sadrži karboksilnu kiselinu i vodu; gdje se volumni omjer između karboksilna kiselina i vode može kretati u rasponu od otprilike 0,1 do otprilike 10, ili od otprilike 1 do otprilike 5, ili je otprilike 1.
8. Postupak u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 5 do 7, naznačen time što se dobije N-(3-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-2-metil-4-okso-3,4-dihidrokinazolin-5-il)formamid.
9. Postupak u skladu s patentnim zahtjevom 8, naznačen time što dodatno uključuje korak hidrolize N-(3-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-2-metil-4-okso-3,4-dihidrokinazolin-5-il)formamida do 3-(5-amino-2-metil-4-oksokinazolin-

3(4H-il)piperidin-2,6-diona, ili njegovog enantiomera ili smjese njegovih enantiomera; ili njegove farmaceutski prihvatljive soli, solvata, hidrata ili polimorfa.

10. Postupak u skladu s patentnim zahtjevom 9, naznačen time što se hidrolizu provodi u prisutnosti kiselinskog katalizatora,

gdje kiselinski katalizator može biti klorovodik, i/ili

gdje se hidrolizu može provoditi u otapalu, po mogućnosti

gdje otapalo može sadržavati C1-6 alkohol, ili

gdje otapalo može sadržavati etanol; i/ili

gdje se hidrolizu može provoditi na rasponu temperatura od otprilike 50 do otprilike 120 °C, ili na rasponu temperatura od otprilike 65 do otprilike 85 °C.

11. Postupak u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 10, naznačen time što dodatno uključuje korak reakcije 2-metil-5-nitro-4H-benzo[d][1,3]oksazin-4-ona s 3-aminopiperidin-2,6-dionom, ili njegovom solju, u uvjetima pogodnim za dobivanje 3-(2-metil-5-nitro-4-oksokinazolin-3(4H-il)piperidin-2,6-diona, prije koraka reduciranja 3-(2-metil-5-nitro-4-oksokinazolin-3(4H-il)piperidin-2,6-diona.

12. Postupak u skladu s patentnim zahtjevom 11, naznačen time što se reakciju 2-metil-5-nitro-4H-benzo[d][1,3]oksazin-4-ona s 3-aminopiperidin-2,6-dionom, ili njegovom solju, provodi uz upotrebu soli 3-aminopiperidin-2,6-diona, po mogućnosti

gdje je sol 3-aminopiperidin-2,6-diona 3-aminopiperidin-2,6-dion-hidroklorid; i/ili

gdje se reakciju 2-metil-5-nitro-4H-benzo[d][1,3]oksazin-4-ona s 3-aminopiperidin-2,6-dionom, ili njegovom solju, provodi u prisutnosti baze; po mogućnosti

gdje je baza natrijev hidrogenkarbonat, natrijev karbonat, natrijev citrat, dihidrat, natrijev acetat, imidazol ili piridin; i/ili

gdje se reakciju 2-metil-5-nitro-4H-benzo[d][1,3]oksazin-4-ona s 3-aminopiperidin-2,6-dionom, ili njegovom solju, provodi u prisutnosti konjugacijskog reagensa; po mogućnosti

gdje konjugacijski reagens sadrži N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilkarbodiimid, PCl₃, PCl₅, ciklički anhidrid 1-propanfosfonske kiseline, acetanhidrid, fosforu kiselinu, POCl₃, ili smjesu POCl₃ i vode; poželjnije

gdje je konjugacijski reagens ciklički anhidrid 1-propanfosfonske kiseline.

13. Postupak u skladu s patentnim zahtjevom 12, naznačen time što se molarni omjer između konjugacijskog reagensa i 2-metil-5-nitro-4H-benzo[d][1,3]oksazin-4-ona kreće u rasponu od otprilike 1 do otprilike 10; ili se kreće u rasponu od otprilike 1 do otprilike 3; ili je otprilike 2; i/ili

gdje se reakciju 2-metil-5-nitro-4H-benzo[d][1,3]oksazin-4-ona s 3-aminopiperidin-2,6-dionom, ili njegovom solju, provodi u otapalu; po mogućnosti

gdje otapalo sadrži acetonitril ili amid; poželjnije gdje otapalo sadrži acetonitril, formamid, N,N-dimetilformamid, N,N-dimetilacetamid ili N-metilpirolidon; i/ili

gdje se reakciju 2-metil-5-nitro-4H-benzo[d][1,3]oksazin-4-ona s 3-aminopiperidin-2,6-dionom, ili njegovom solju, provodi na rasponu temperatura od otprilike 0 do otprilike 150 °C ili od otprilike 60 do otprilike 100 °C.

14. Postupak u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 11 do 13, naznačen time što dodatno uključuje korak reakcije 2-amino-6-nitrobenzojeve kiseline s aktiviranom octenom kiselinom u otapalu kako bi se dobilo 2-metil-5-nitro-4H-benzo[d][1,3]oksazin-4-on, prije reakcije 2-metil-5-nitro-4H-benzo[d][1,3]oksazin-4-ona s 3-aminopiperidin-2,6-dionom, ili njegovom solju; po mogućnosti

gdje je aktivirana octena kiselina acetyl-klorid ili acetanhidrid.

15. Postupak u skladu s patentnim zahtjevom 14, naznačen time što se molarni omjer između aktivirane octene kiseline i 2-amino-6-nitrobenzojeve kiseline kreće u rasponu od otprilike 1 do otprilike 10, ili se kreće u rasponu od otprilike 1,5 do otprilike 2,5.

16. Postupak u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 15, naznačen time što 3-(5-amino-2-metil-4-oksokinazolin-3(4H-il)piperidin-2,6-dion, ili njegov enantiomer ili smjesa njegovih enantiomera; ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, solvat, hidrat ili polimorf, pripravljen ima čistoću koja nije manja od 95%, težinski.

17. Postupak u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 16, naznačen time što dodatno uključuje korak prekrizaliziranja 3-(5-amino-2-metil-4-oksokinazolin-3(4H-il)piperidin-2,6-dion-hidroklorida;

gdje 3-(5-amino-2-metil-4-oksokinazolin-3(4H-il)piperidin-2,6-dion-hidroklorid može imati čistoću koja nije manja od 95%, težinski.