



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20190540 T1

HR P20190540 T1

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

(51) MKP:

C07D 213/84 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 213/61 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 14.06.2019.

(21) Broj predmeta: P20190540T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 19.03.2019.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US2015066356
Datum podnošenja međunarodne prijave: 17.12.2015.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 15823875.8
Datum podnošenja europske prijave patenta: 17.12.2015.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2016100652
Datum međunarodne objave: 23.06.2016.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 3233803 A2
Datum objave europske prijave patenta: 25.10.2017.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 3233803 B1
Datum objave europskog patenta: 30.01.2019.

(31) Broj prve prijave: 201462094436 P (32) Datum podnošenja prve prijave: 19.12.2014. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

(73) Nositelj patenta: **Aragon Pharmaceuticals, Inc., 12780 El Camino Real, Suite 301, San Diego, CA 92130, US**

(72) Izumitelji: **Cyril Ben Haim, Krommenhof 54, 2340 Beerse, BE**
Andras Horvath, Smalvoortstraat 46 bus 2, 2300 Turnhout, BE
Johan Erwin Edmond Weerts, Statiestraat 7, 2340 Beerse, BE

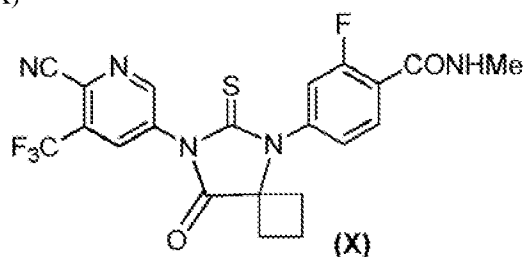
(74) Zastupnik: **PRODUCTA d.o.o., 10000 Zagreb, HR**

(54) Naziv izuma: **POSTUPAK ZA PRIPREMU SPOJA DIARILTIOHIDANTOINA**

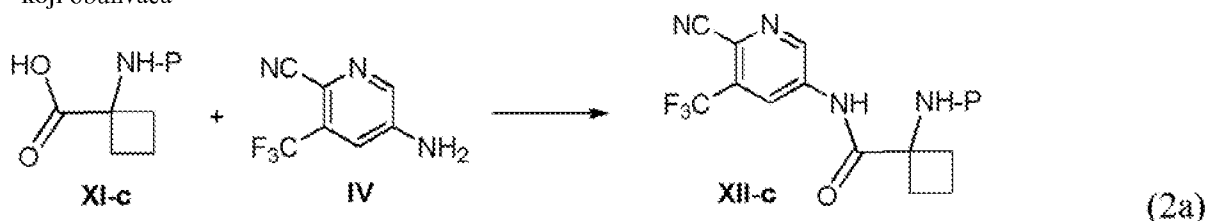
HR P20190540 T1

PATENTNI ZAHTEJEVI

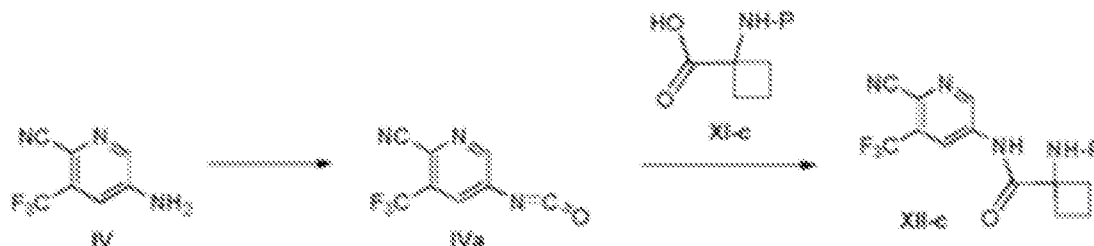
1. Postupak za pripremu spoja (X)



koji obuhvaća

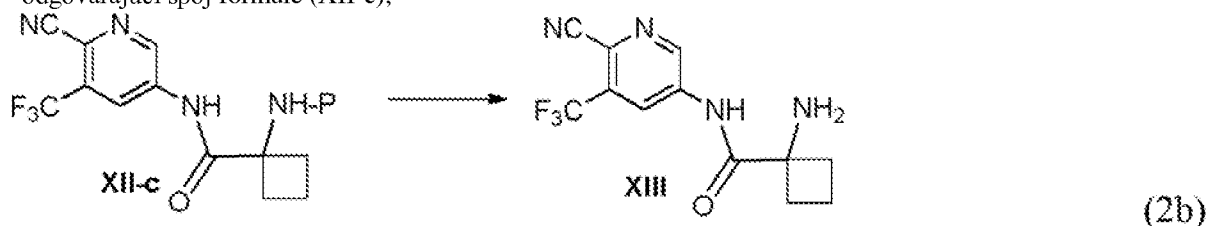


reakciju spoja formule (XI-c), pri čemu je P amino zaštitna skupina, sa spojem (IV) pod uvjetima za nastajanje amidne veze; u prisutnosti sredstva za spajanje amida; i u prisutnosti katalizatora; u organskom otapalu; na temperaturi u rasponu od 0 °C do oko 50 °C; da se dobije odgovarajući spoj formule (XII-c); ili,

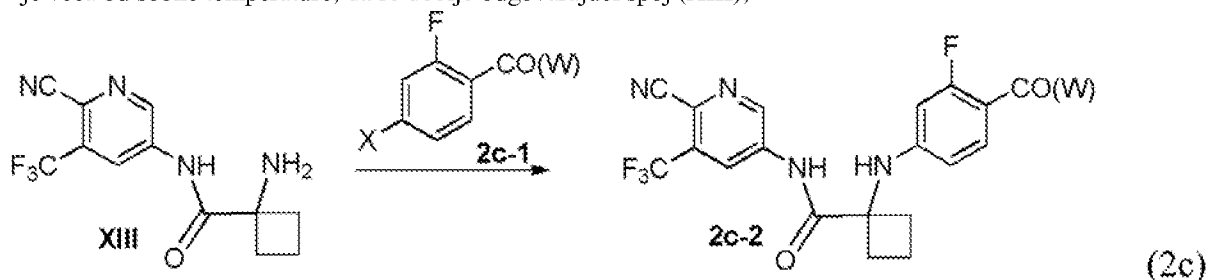


5-izocijanato-3-(trifluorometil)pirolonitril (2a-1)

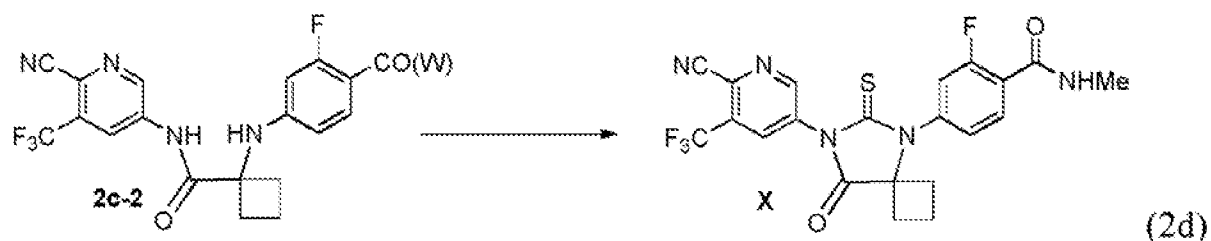
reakciju spoja (IV) s fosgenom ili analogom fosgena; u prisutnosti organske baze; u aprotionskom otapalu; zatim obradu dobivenog intermedijera izocijanata (IVa), proizvoljno bez izoliranja, sa spojem formule (XI-c); u prisutnosti baze koja nije nukleofilna; na temperaturi u rasponu od oko -20 °C do oko 80 °C; da se dobije odgovarajući spoj formule (XII-c);



reakciju spoja formule (XII-c) pod uvjetima za uklanjanje amino zaštite; u organskom otapalu; na temperaturi koja je veća od sobne temperature; da se dobije odgovarajući spoj (XIII);

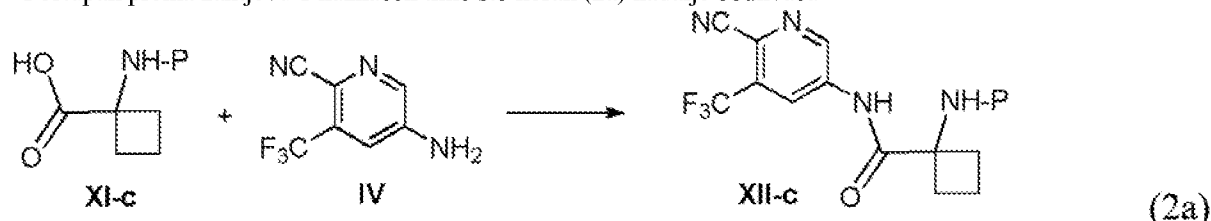


reakciju spoja (XIII) sa spojem formule (2c-1) pri čemu X je kloro, bromo, ili jodo, i W je C₁₋₈alkoksi ili metilamino; u prisutnosti izvora bakra (0) ili soli bakra; u prisutnosti neorganske baze; u organskom otapalu; proizvoljno u prisutnosti liganda; proizvoljno u prisutnosti sredstva za redukciju; na temperaturi u rasponu od oko sobne temperature do oko 140 °C; da se dobije odgovarajući spoj formule (2c-2) pri čemu W je C₁₋₈alkoksi (2c-2B) ili metilamino (XVII);



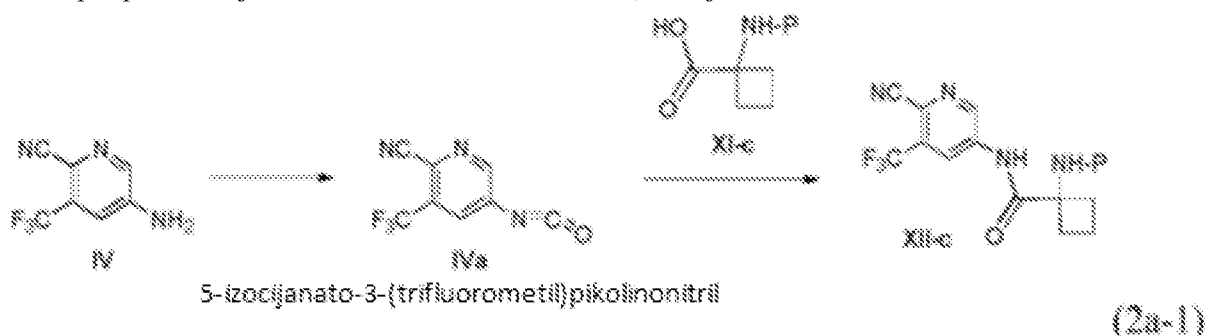
pretvaranje spoja formule (2c-2) u spoj (X).

2. Postupak prema zahtjevu 1 naznačen time što korak (2a) nadalje obuhvaća



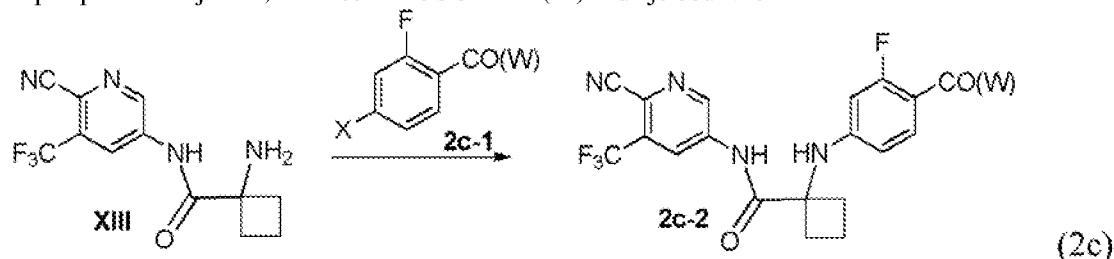
- reakciju spoja formule (XI-c), pri čemu P je amino zaštitna skupina, sa spojem (IV) pod uvjetima za nastajanje amidne veze; u prisutnosti sredstva za spajanje amida koje je izabrano iz skupine koja se sastoji od 1,1-karbonildiimidazola, T3P, EDCI, DMTMM, i EEDQ; u prisutnosti katalizatora koji je odabran iz skupine koja se sastoji iz DBU, DBN, DABCO, trietilamina, DIPEA, TBD, TMG, MTBD, NaH, KOtBu, i LiHMDS; u organskom otapalu koje je odabrano iz skupine koja se sastoji od toluena, MeTHF, THF, iPrOAc, DCM, i IPA; na temperaturi u rasponu od oko 0 °C do oko 50 °C; da se dobije odgovarajući spoj formule (XII-c).

3. Postupak prema zahtjevu 2, naznačen time što je sredstvo za spajanje amida 1,1-karbonildiimidazol i katalizator je DBU.
4. Postupak prema zahtjevu 1 naznačen time što korak (2a-1) nadalje obuhvaća



- reakciju spoja (IV) s fozgenom ili analogom fozgena koji je odabran iz skupine koja se sastoji od trifozgen(bis(triklorometil) karbonata) i difozgena (triklorometil kloroformijat); u prisutnosti organske baze koja je izabrana iz skupine koja se sastoji od trietilamina, etil diizopropilamina, i DABCO; u aprotionskom otapalu koje je DCM, toluen, THF, ili MeTHF; na temperaturi koja je u rasponu od oko -20 °C do oko 50 °C; da nastane intermedijer izocijanata (IVa); zatim reakciju navedenog intermedijera izocijanata (IVa) sa spojem formule (XI-c); u prisutnosti baze koja nije nukleofilna koja je odabrana iz skupine koja se sastoji od DBU, DBN, DABCO, trietilamina, TBD, TMG, i MTBD; na temperaturi u rasponu od oko -20 °C do oko 80 °C; da se dobije odgovarajući spoj formule (XII-c).

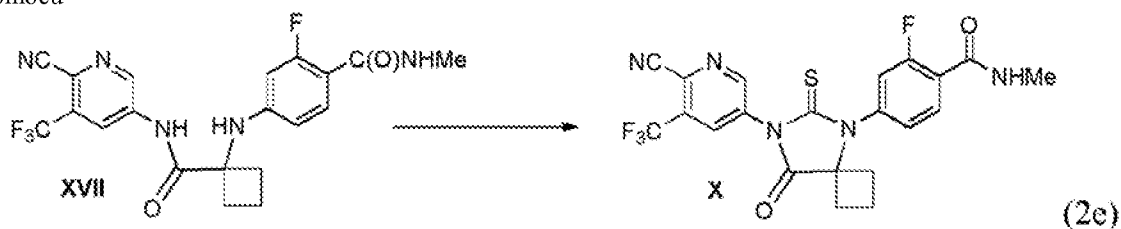
5. Postupak prema zahtjevu 1, naznačen time što korak (2c) nadalje obuhvaća



- reakciju spoja (XIII) sa spojem formule (2c-1) pri čemu X je kloro, bromo, ili jodo, i W je C₁₋₈alkoksi ili metilamino; u prisutnosti ili (1) izvora bakra (0) koji je bakar u prahu ili spužvasti bakar, ili (2) soli bakra koja je odabrana iz skupine koja se sastoji iz bakrovog klorida, bakrovog jodida, bakrovog bromida, bakrovog acetata, i bakrovog bromida; u prisutnosti neorganske baze koja je odabrana iz skupine koja se sastoji od kalijevog acetata, kalijevog karbonata, cezijevog karbonata, i CsF; u organskom otapalu koje je DMF, DMA, DMSO, acetonitril, propionitril, butironitril, ili amil alkohol; sa ili bez dodavanja bakrove (I) soli koja je izabrana iz skupine koja se sastoji od bakrovog klorida, bakrovog jodida, bakrovog bromida, i bakrovog acetata; te proizvoljno u prisutnosti

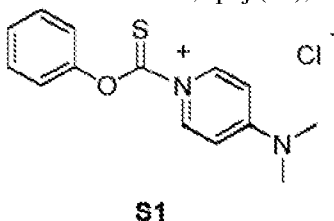
liganda koji je odabran iz skupine koja se sastoji od 2-acetilcikloheksanona, TMEDA, i fenantrolina; također, proizvoljno u prisutnosti sredstva za redukcije koje je natrijev askorbat ili natrijev bisulfit; na temperaturi u rasponu od oko sobne temperature do oko 140 °C; da se dobije odgovarajući spoj formule (2c-2) pri čemu W je C₁-galkoksi (2c-2B) ili metilamino (XVII).

- 5 6. Postupak prema zahtjevu 5, naznačen time što obuhvaća reakciju spoja (XIII) sa spojem formule (2c-1) u prisutnosti bakrovog bromida; u prisutnosti TMEDA; u prisutnosti kalijeveg acetata; u organskom otapalu DMA; na temperaturi u rasponu od oko 80 °C do oko 140 °C.
7. Postupak prema zahtjevu 5, naznačen time što obuhvaća reakciju spoja (XIII) sa spojem formule (2c-1) u prisutnosti izvora bakra (0) koji je bakar u prahu ili spužvasti bakar; u prisutnosti kalijeveg acetata ili natrijevog pivalata; u organskom otapalu DMSO; na temperaturi u rasponu od oko 0 °C do oko 80 °C.
- 10 8. Postupak prema zahtjevu 5, naznačen time što obuhvaća reakciju spoja (XIII) sa spojem formule (2c-1) u prisutnosti izvora bakra (0) koji je bakar u prahu ili spužvasti bakar; u prisutnosti kalijeveg acetata; uz dodavanje bakrove (I) soli koja je odabrana iz skupine koja se sastoji od bakrovog klorida, bakrovog jodida, bakrovog bromida, i bakrovog acetata; u organskom otapalu DMSO; na temperaturi u rasponu od oko 0 °C do oko 80 °C.
- 15 9. Postupak prema zahtjevu 1, naznačen time što korak (2d) nadalje obuhvaća pretvaranje spoja (XVII) u spoj (X) pomoću



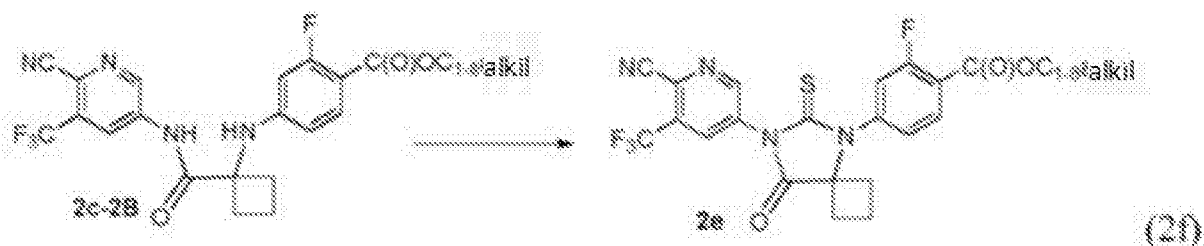
reakcije spoja (XVII) s izvorom tiokarbonila; u prisutnosti sredstva za aktiviranje; u organskom otapalu; proizvoljno u prisutnosti organske baze; na temperaturi u rasponu od oko -20 °C do oko 100 °C; da se dobije odgovarajući spoj (X).

- 20 10. Postupak prema zahtjevu 9, naznačen time što korak (2e) nadalje obuhvaća reakciju spoja (XVII) s izvorom tiokarbonila koji je odabran iz skupine koja se sastoji od *O,O'*-di(piridin-2-il)karbonotioata, 1,1'-tiokarbonilbis(piridin-2(1*H*)-ona), di(1*H*-imidazol-1-il)metantiona, tiofozgena, fenil tionokloroformijata, *O*-(2-naftil) tionokloroformijata, tolil tionokloroformijata, i tiokarbonil bis(benzotriazola); u prisutnosti sredstva za aktiviranje koje je odabrano iz skupine koja se sastoji od DMAP, NaH, i NaOH; i u organskom otapalu koje je odabrano iz skupine koja se sastoji od DMA, DMF, toluena, DMSO, ACN, THF, DCM, EtOAc, acetona, MEK, i dioksana; proizvoljno u prisutnosti organske baze koja je odabrana od trietilamina ili DIPEA; na temperaturi u rasponu od oko -20 °C do oko 100 °C; da se dobije odgovarajući spoj (X).
- 25 11. Postupak prema zahtjevu 10, naznačen time što je izvor tiokarbonila 1,1'-tiokarbonilbis(piridin-2(1*H*)-on).
- 30 12. Postupak prema zahtjevu 11, naznačen time što je sredstvo za aktiviranje DMAP.
13. Postupak prema zahtjevu 12, naznačen time što je organsko otapalo DMA.
14. Postupak prema zahtjevu 10, naznačen time što je izvor tiokarbonila fenil tionokloroformijat; sredstvo za aktiviranje je DMAP; organska baza je trietilamin ili DIPEA; organsko otapalo je DMA; na temperaturi u rasponu od oko -20 °C do oko 80 °C.
- 35 15. Postupak prema zahtjevu 10, naznačen time što je izvor tiokarbonila fenil tionokloroformijat; sredstvo za aktiviranje je DMAP; organska baza je trietilamin ili DIPEA; organsko otapalo je aceton ili etil acetat; na temperaturi u rasponu od oko -20 °C do oko 80 °C.
16. Postupak prema zahtjevu 15, naznačen time što se odmah nakon ciklizacije dodaje DMAPA.
- 40 17. Postupak prema zahtjevu 10, naznačen time što korak (2e) nadalje obuhvaća reakciju fenil tionokloroformijata s DMAP da nastane kvaternarna sol koja se može izolirati, spoj (S1),

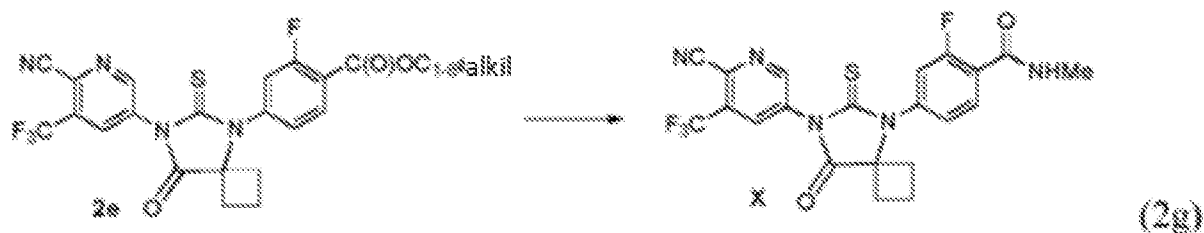


zatim, reakciju spoja (XVII) sa spojem S1; u prisutnosti organske baze koja je izabrana iz trietilamina ili DIPEA; u DMA; na temperaturi u rasponu od oko -20 °C do oko 80 °C; da se dobije odgovarajući spoj (X).

- 45 18. Postupak prema zahtjevu 1, naznačen time što korak (2d) nadalje obuhvaća pretvaranje spoja formule (2c-2B) u spoj formule (2e),

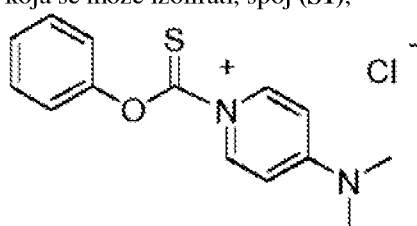


reakcijom spoja formule (2c-2B) s izvorom tiokarbonila; u prisutnosti sredstva za aktiviranje; u organskom otapalu; na temperaturi u rasponu od oko -20 °C do oko 100 °C; da se dobije odgovarajući spoj formule (2e); zatim,



tretiranje spoja formule (2e) s metilaminom; u organskom otapalu; na približno sobnoj temperaturi; da se dobije odgovarajući spoj (X).

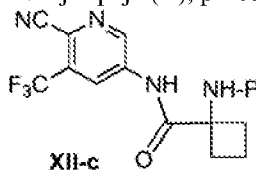
19. Postupak prema zahtjevu 18, naznačen time što nadalje obuhvaća reakciju spoja formule (2c-2B) s izvorom tiokarbonila koji je odabran iz skupine koja se sastoji od *O,O'*-di(piridin-2-il)karbonotioata, 1,1'-tiokarbonilbis(piridin-2(1*H*)-ona), di(1*H*-imidazol-1-il)metantiona, tiofozgena, fenil tionokloroformijata, *O*-(2-naftil) tionokloroformijata, tolil tionokloroformijata, i tiokarbonil bis(benzotriazola); u prisutnosti sredstva za aktiviranje koje je izabrano iz skupine koja se sastoji od DMAP, NaH, i NaOH; u organskom otapalu koje je odabrano iz skupine koja se sastoji od dimetilacetamida, DMF, toluena, DMSO, THF, i dioksana; na temperaturi u rasponu od oko -20 °C do oko 100 °C; da se dobije odgovarajući spoj formule (2e); zatim obradu spoja formule (2e) s metilaminom; u organskom otapalu koje je odabrano iz skupine koja se sastoji od THF, DMF, DMA, etanola, i njihove smjese u vodi; na približno sobnoj temperaturi; da se dobije odgovarajući spoj (X).
20. Postupak prema zahtjevu 19, naznačen time što obrada spoja formule (2e) s metilaminom nadalje obuhvaća upotrebu etanola kao organskog otapala.
21. Postupak prema zahtjevu 19, naznačen time što nadalje sadrži reakciju spoja formule (2c-2B) pri čemu izvor tiokarbonila je fenil tionokloroformijat; sredstvo za aktiviranje je DMAP; organsko otapalo je aceton ili etil acetat; na temperaturi u rasponu od oko -20 °C do 40 °C; da se dobije odgovarajući spoj formule (2e); zatim tretiranje spoja formule (2e) s metilaminom; u etanolu; na približno sobnoj temperaturi; da se dobije odgovarajući spoj (X).
22. Postupak prema zahtjevu 18, naznačen time što korak (2f) nadalje obuhvaća reakciju fenil tionokloroformijata s DMAP da nastane kvaternarna sol koja se može izolirati, spoj (S1),



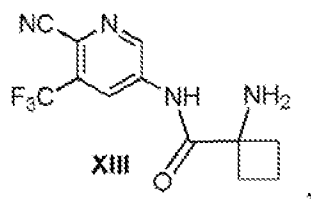
S1

zatim, reakciju spoja (2c-2B) sa spojem S1; u prisutnosti organske baze koja je odabrana od trietilamina DIPEA; u DMA; na temperaturi u rasponu od oko -20 °C do oko 80 °C; da se dobije odgovarajući spoj (X).

23. Spoj formule (XII-c), koji se koristi za dobivanje spoja (X), pri čemu P je zaštitna amino skupina

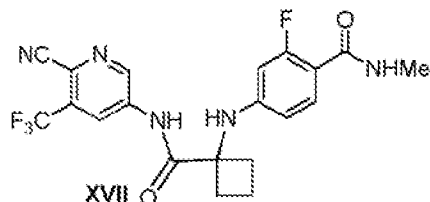


24. Spoj prema zahtjevu 23 naznačen time što P je *t*-butoksikarbonil.
25. Spoj (XIII)



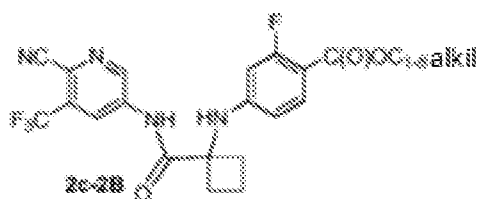
naznačen time što se koristi za pripremu spoja (X).

26. Spoj (XVII)



naznačen time što se koristi za pripremu spoja (X).

27. Spoj formule (2c-2B)



naznačen time što se koristi za pripremu spoja (X).