



(19) REPUBLIKA HRVATSKA  
DRŽAVNI ZAVOD ZA  
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator  
dokumenta:



HR P20130906 T1

HR P20130906 T1

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

(51) MKP:

**C07D 311/06** (2006.01)  
**C07D 417/04** (2006.01)  
**C07D 453/04** (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 25.10.2013.

(21) Broj predmeta: P20130906T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 24.09.2013.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP2009067715  
Datum podnošenja međunarodne prijave: 22.12.2009.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 09801447.5  
Datum podnošenja europske prijave patenta: 22.12.2009.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2010072742  
Datum međunarodne objave: 01.07.2010.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 2382198 A1  
Datum objave europske prijave patenta: 02.11.2011.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 2382198 B1  
Datum objave europskog patenta: 10.07.2013.

(31) Broj prve prijave: 08172691

(32) Datum podnošenja prve prijave: 23.12.2008.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: EP

(73) Nositelj patenta:

**Janssen Pharmaceuticals, Inc., 1125 Trenton-Harbourton Road, 08560  
Titusville, NJ, US**

(72) Izumitelji:

**Andras Horvath, Dokter Paul Janssenlaan 16, 2300 Turnhout, BE  
Dominic John Ormerod, Jan Van Cuyckstraat 24, 2320 Hoogstraten, BE  
Dominique Paul Michel Depré, Rue René Ménada 81, 1320 Hamme-mille,  
BE  
Véronique Cerpentier, Hazenbroekstraat 21, 3545 Loksbergen, BE**

(74) Zastupnik:

**PRODUCTA d.o.o., 10000 Zagreb, HR**

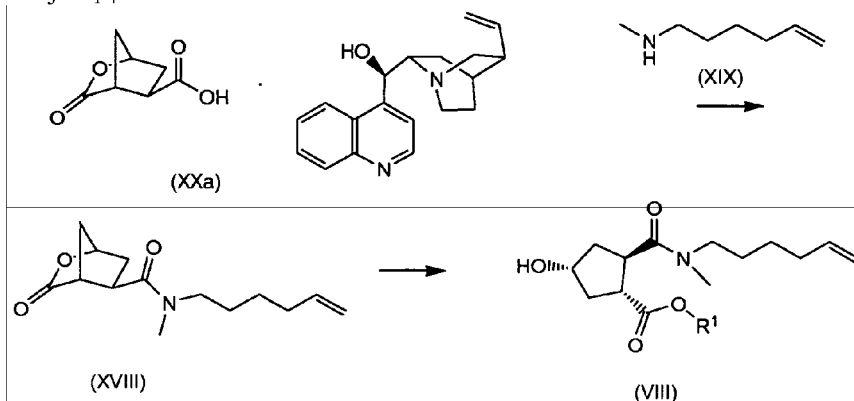
(54) Naziv izuma:

**POSTUPCI I INTEREDIJERI ZA PRIPRAVU MAKROCIKLIČKOG INHIBITORA HCV  
PROTEAZE**

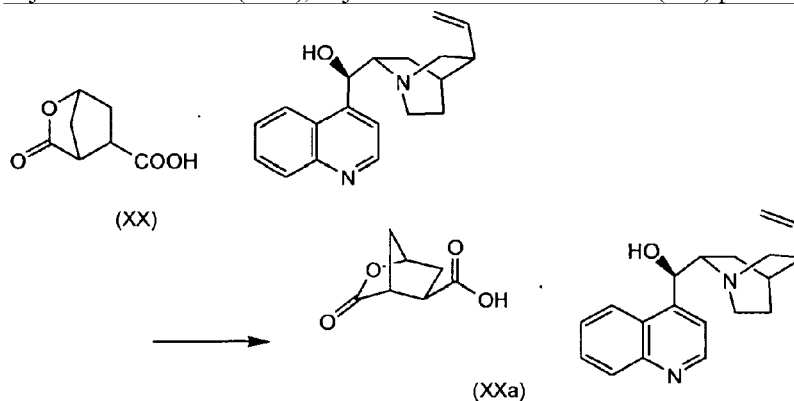
HR P20130906 T1

## PATENTNI ZAHTEJEVI

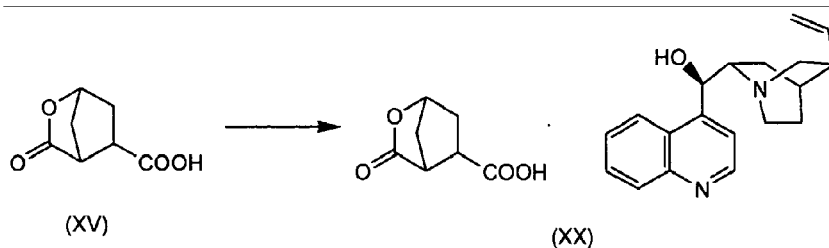
- 5 1. Postupak za dobivanje spoja sa formulom (VIII), koji započinje od soli kinkonidina (XXa), koja reagira sa N-metil-heksenaminom (NMHA) (XIX) u reakciji kojom nastaje amid da se dobije biciklički laktonski amid (XVIII), u kojem je laktonska skupina otvorena, da se dobije željeni produkt (VIII), kako je prikazano u dolje navedenoj shemi, pri čemu  $R^1$  je  $C_{1-4}$ alkil:



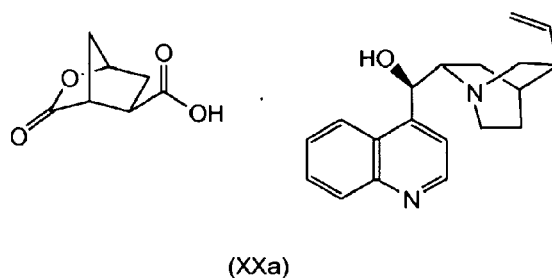
- 10 2. Postupak prema zahtjevu 1 **naznačen time** da  $R^1$  je metil.  
 3. Postupak prema zahtjevima 1 ili 2, **naznačen time** da se reakcija kojom nastaje amid provodi u prisutnosti reagensa za spajanje amida u reakcijski inernom otapalu.  
 4. Postupak prema zahtjevu 3, **naznačen time** da se reakcija provodi u prisutnosti baze.  
 5. Postupak prema zahtjevu 3 ili zahtjevu 4 **naznačen time** da otapalo sadrži halogenirane ugljikovodike, etere,  
 15 alkohole, ugljikovodikova otapala, bipolarna aprotična otapala, ili njihove smjese.  
 6. Postupak prema zahtjevu 5 **naznačen time** da su halogenirana otapala diklorometan (DCM) ili kloroform, eteri su tetrahidrofuran (THF) ili 2-metiltetrahidrofuran (MeTHF), alkoholi su metanol ili etanol, ugljikovodikova otapala su toluen ili ksilen, a bipolarna aprotična otapala su DMF, DMA ili acetonitril.  
 7. Postupak prema zahtjevu 3 ili zahtjevu 4 **naznačen time** da reagens za spajanje amida sadrži slijedeća sredstva N-etoksikarbonil-2-etoksi-1,2-dihidrokinolin (EEDQ), N-izopropoksikarbonil-2-izopropoksi-1,2-dihidrokinolin (IIDQ), N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronij heksafluorofosfat (HATU), benzotriazol-1-il-oksi-tris-pirolidino-fosfonij heksafluorofosfat, CDI, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) karbodiimid (EDCI) ili njegov  
 20 hidroklorid, dicikloheksilkarbodiimid (DCC), 1,3-diizopropilkarbodiimid, ili O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametil-uronij-heksafluorofosfat (HBTU).  
 8. Postupak prema zahtjevu 7 **naznačen time** da je reagens za spajanje amida u prisutnosti katalizatora.  
 9. Postupak prema zahtjevu 8 **naznačen time** da katalizator je 1-hidroksibenzotriazol (HOBt) ili 4-dimetilaminopiridin (DMAP).  
 10. Postupak prema zahtjevu 4 **naznačen time** da baza je terciarni amin.  
 11. Postupak prema zahtjevu 10, **naznačen time** da terciarni amin je trietilamin, N-metilmorfolin,  
 30 N,N-diizopropiletilamin.  
 12. Postupak za dobivanje soli kinkonidina (XXa), koja se dobiva iz racemske soli (XX) pomoću kristalizacije:



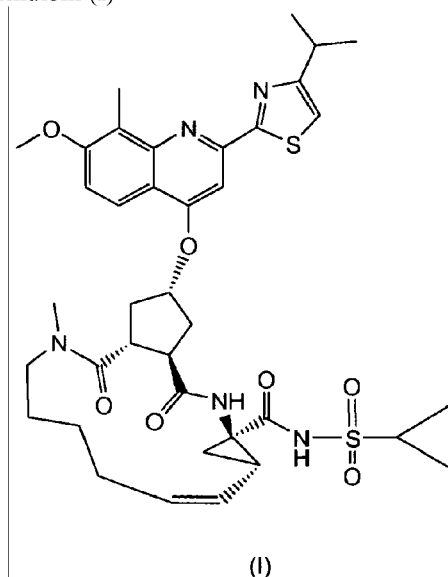
13. Postupak prema zahtjevu 12, **naznačen time** da se racemska sol (XX) dobiva pomoću kontakta bicikličke laktonske karboksilne kiseline (XV) sa kinkonidinom:



14. Postupak prema zahtjevu 13, **naznačen time** da se suspenzija kinkonidina dodaje u otopinu (XV) kod temperature od oko 50 do oko 70°C i potom se smjesa ostavlja da se ohladi, poslije čega kristalizira željeni proizvod (XXa).
15. Postupak prema zahtjevu 13, **naznačen time** da je (XV) otopljen u otapalu koje je odabrano od esterskih otapala, te otapala za suspenziju kinkonidina uključuju acetonitril.
16. Postupak prema zahtjevu 15, **naznačen time** da esterska otapala su etil acetat.
17. Postupak prema zahtjevima 14 ili 15, **naznačen time** da se formiranje soli provodi kod temperature od oko 60°C, te je smjesa ostavljena da se ohladi približno do temperature okoline.
18. Postupak prema zahtjevu 17, **naznačen time** da je smjesa ostavljena da se ohladi do temperature u rasponu od oko 20 do oko 25°C.
19. Postupak prema zahtjevima 14 ili 15, **naznačen time** da se sol nadalje pročišćava sa rekristalizacijom od prikladnog otapala ili smjese otapala; ili pomoću ponovnog miješanja sa otapalom ili smjesom otapala.
20. Postupak prema zahtjevu 19, **naznačen time** da otapalo u rekristalizaciji je C<sub>1-4</sub>alkanol, ili kod ponovnog miješanja otapalo ili smjesa otapala je smjesa etanol/voda.
21. Postupak prema zahtjevu 20, **naznačen time** da C<sub>1-4</sub>alkanol je izopropanol i/ili smjesa etanol/voda sa omjerom 5%/95% (tež./tež.) smjese voda/etanol.
22. Sol kinkonidina **naznačena time** da ima formulu

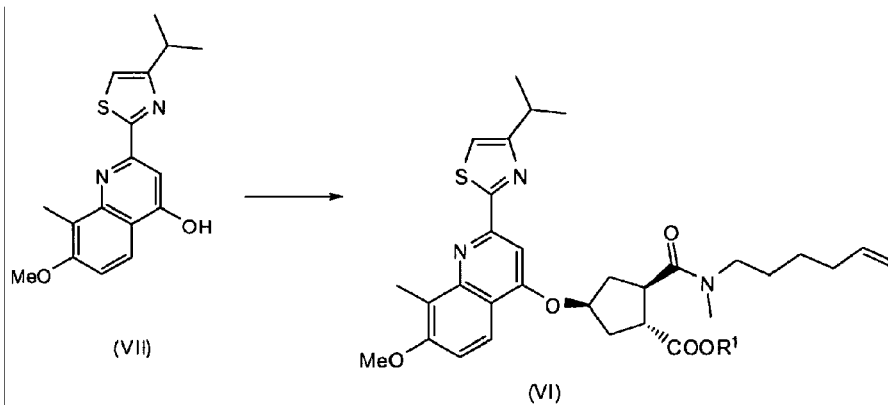


23. Uporaba soli kinkonidina (XXa) definirane u zahtjevu 22, **naznačena time** da se koristi kao intermedijer za dobivanje intermedijera (VIII).
24. Postupak za dobivanje spoja sa formulom (I)

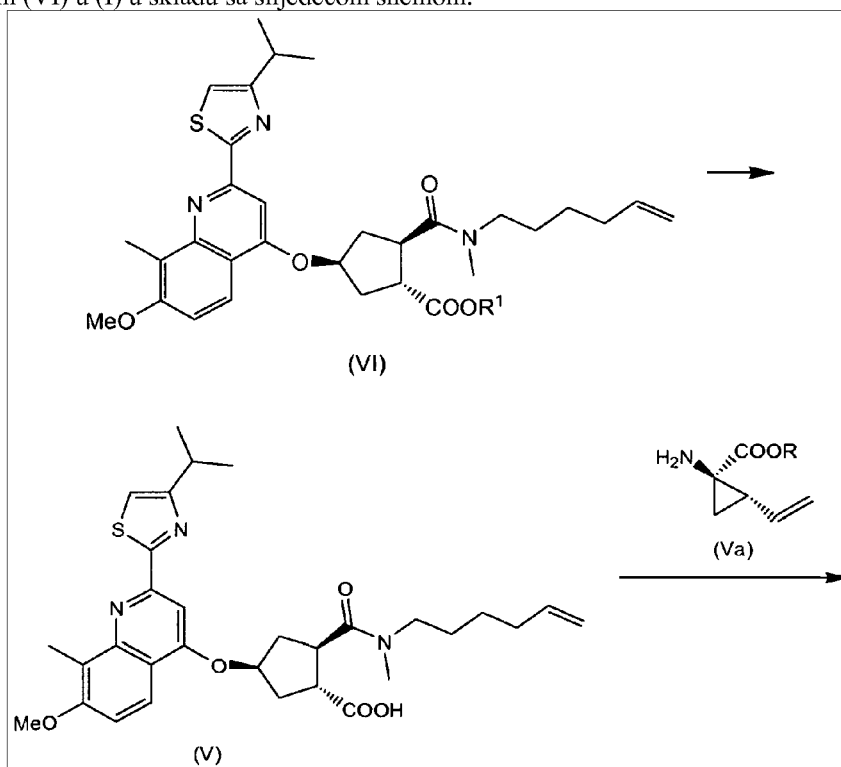


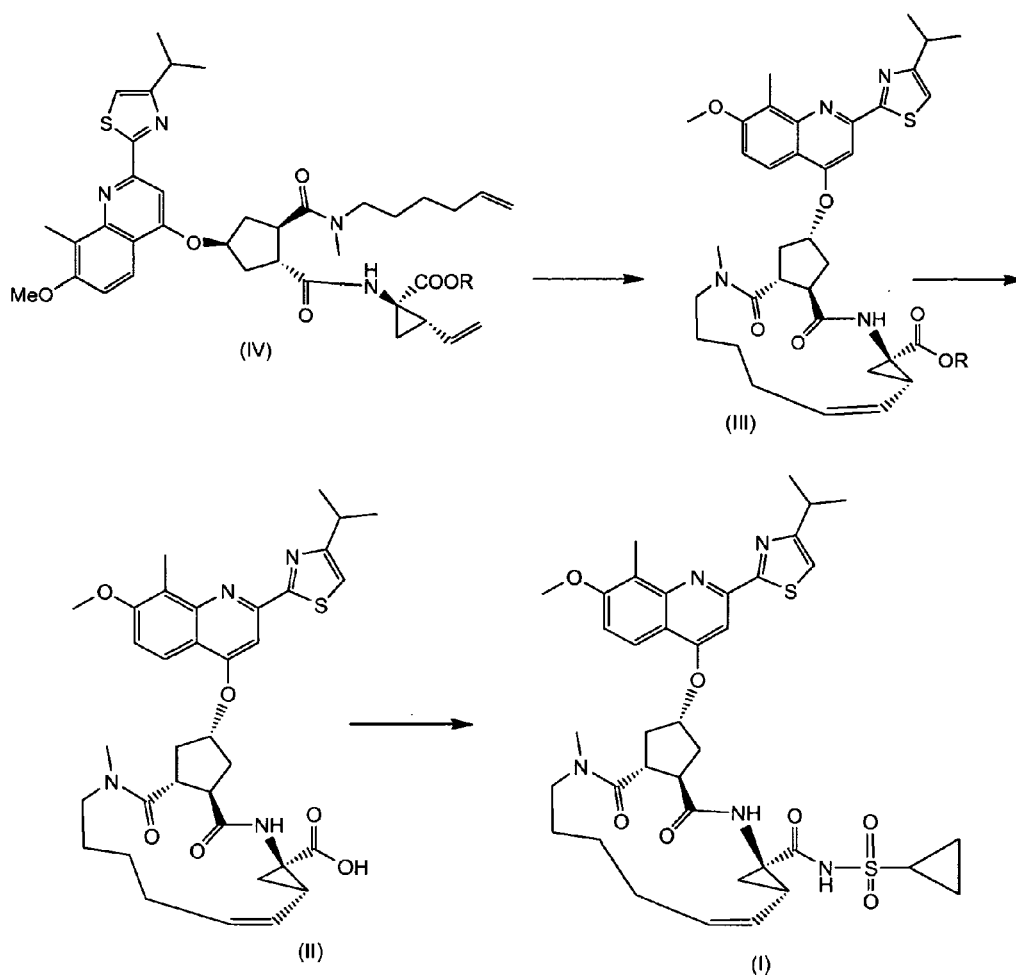
**naznačen time** da se navedeni postupak sastoji od postupka za dobivanje spoja sa formulom (VIII) prema bilo kojem zahtjevu od 1 do 11, te potom slijedi konverzija u spoj sa formulom (I).

25. Postupak prema zahtjevu 24, **naznačen time** da se konverzija u spoj sa formulom (I) provodi kako slijedi:
- (i) reakcijom spoja sa formulom (VIII) sa spojem sa formulom (VII) da se dobije spoj sa formulom (VI),



(ii) konverzijom (VI) u (I) u skladu sa slijedećom shemom:





26. Postupak za dobivanje spoja sa formulom (I), kako je definirano u zahtjevu 24, **naznačen time** da navedeni postupak sadrži postupak za dobivanje spoja sa formulom (XXa) prema bilo kojem zahtjevu od 12 do 21, te potom slijedi konverzija u spoj sa formulom (I).
27. Postupak prema zahtjevu 26, **naznačen time** da se spoj sa formulom (XXa) prvo pretvara u spoj sa formulom (VIII) prateći postupak prema bilo kojem zahtjevu od 1 do 11.
28. Postupak prema zahtjevu 27, **naznačen time** da je konverzija od spoja sa formulom (VIII) u spoj sa formulom (I) kako je zatraženo u zahtjevu 25.
29. Uporaba soli kinkonidina (XXa) definirane u zahtjevu 22, **naznačena time** da se koristi kao intermedijer za dobivanje spoja (I) kako je definirano u zahtjevu 24.