



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20121068 T1

HR P20121068 T1

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

(51) MKP:

C07H 19/073 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 31.01.2013.

(21) Broj predmeta: P20121068T

(22) Datum podnošenja zahtjeva: 27.12.2012.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 09008634.9
Datum podnošenja europske prijave patenta: 01.07.2009.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 2141172 A1
Datum objave europske prijave patenta: 06.01.2010.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 2141172 B1
Datum objave europskog patenta: 24.10.2012.

(31) Broj prve prijave: 08159396
08171005

(32) Datum podnošenja prve prijave: 01.07.2008.
08.12.2008.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: EP
EP

(73) Nositelji patenta:

**Janssen Products, L.P., 800/850 Ridgeway Drive, Horsham, PA 19044,
US**

(72) Izumitelji:

Medivir AB, Lunastigen 7, 141 44 Huddinge, SE
**Tim Hugo Maria Jonckers, c/o Tibotec-Virco Virology BVBA Generaal De
Wittelaan L11B3, 2800 Mechelen, BE**
**Pierre Jean-Marie Bernard Raboisson, c/o Tibotec-Virco Virology BVBA
Generaal De Wittelaan L11B3, 2800 Mechelen, BE**
**Koen Vandyck, c/o Tibotec-Virco Virology BVBA Generaal De Wittelaan
L11B3, 2800 Mechelen, BE**

(74) Zastupnik:

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

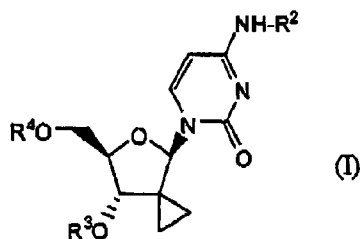
(54) Naziv izuma: **INHIBITORI CIKLOPROPIL POLIMERAZE**

HR P20121068 T1

PATENTNI ZAHTJEVI

5

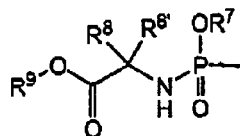
1. Spoj sa formulom I:

uključujući njegove bilo koje moguće stereoizomere, **naznačen time** da:

R² je vodik ili C₁-C₄alkil;

R³ i R⁴ su neovisno odabrani iz skupine koja sadrži vodik, -C(=O)R⁵, i -C(=O)CHR⁶-NH₂; ili

R³ je vodik i R⁴ je monofosfatni-, difosfatni-, ili trifosfatni ester; ili R³ je vodik, -C(=O)CHR⁵, ili -C(=O)CHR⁶-NH₂ i R⁴ je skupina sa formulom



svaki R⁵ je neovisno odabran iz skupine koja sadrži vodik, C₁-C₆alkil, i C₃-C₇cikloalkil;

R⁶ je vodik ili C₁-C₆alkil;

R⁷ je fenil, proizvoljno supstituiran sa 1, 2 ili 3 supstituenta koji su svaki neovisno odabrani od halo, C₁-C₆alkila, C₃-C₆alkenila, C₁-C₆alkoksi, hidroksi, i amino, ili R⁷ je naftil; ili R⁷ je indolil;

R⁸ je vodik, C₁-C₆alkil, benzil;

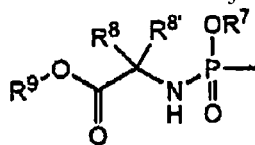
R⁸' je vodik, C₁-C₆alkil, benzil; ili

i R⁸' zajedno sa atomom ugljika na koji su vezani tvori C₃-C₇cikloalkil;

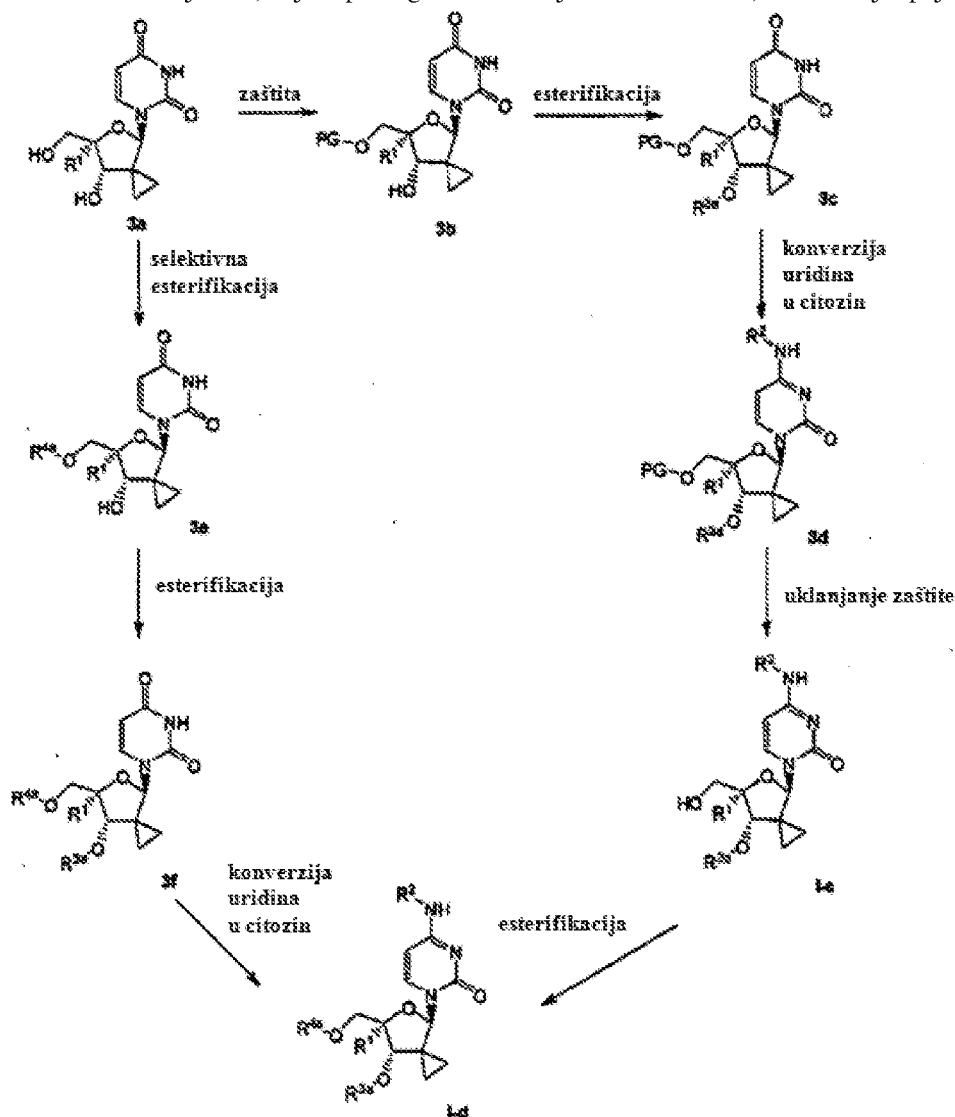
R⁹ je C₁-C₆alkil, benzil, ili fenil, pri čemu navedeni fenil može biti proizvoljno supstituiran sa 1, 2 ili 3 supstituenta koji su svaki neovisno odabrani od hidroksi, C₁-C₆alkoksi, amino, mono- i diC₁-C₆alkilamino;

pod uvjetom da R², R³ i R⁴ nisu svi vodik;

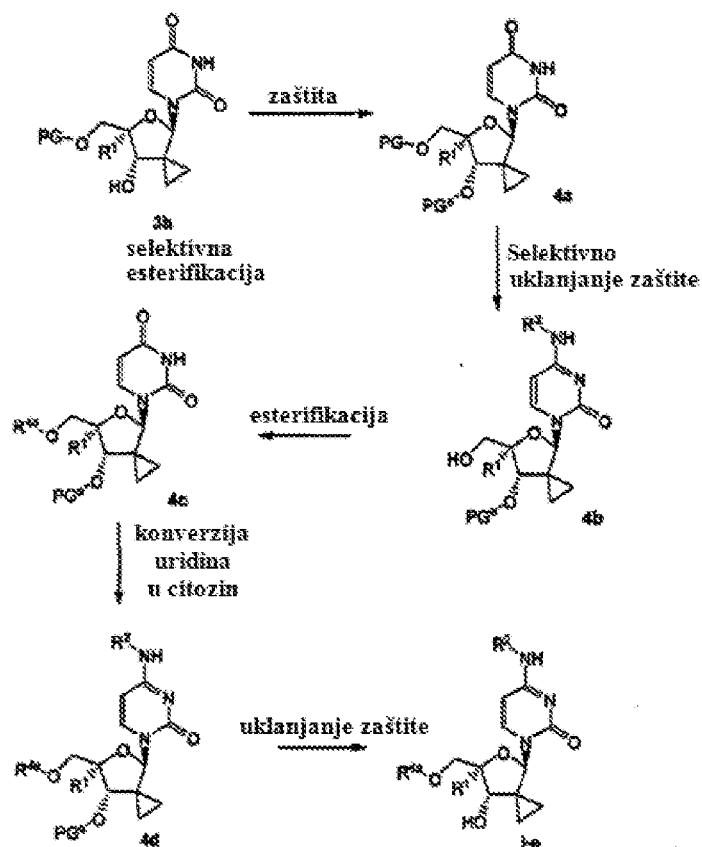
ili njihove farmaceutski prihvatljive soli ili solvati.

2. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time** da R² je vodik.3. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time** da R³ i R⁴ su vodik.4. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1- 2, **naznačen time** da R³ je vodik i R⁴ je skupina sa formulom5. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 2 ili zahtjevu 4, **naznačen time** da R⁷ je fenil, proizvoljno supstituiran sa halo, ili C₁-C₆alkilom, ili R⁷ je naftil.6. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 2 ili zahtjevima 4 ili 5, **naznačen time** da R⁸ je vodik, i R⁸' je vodik ili C₁-C₆alkil.7. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 2 ili zahtjevima 4 ili 5, **naznačen time** da jedan od R³ i R⁴ je -C(=O)R⁵, a drugi od R³ i R⁴ je vodik; ili pri čemu oba R³ i R⁴ su -C(=O)R⁵; te pri čemu R⁵ je C₁-C₆alkil.8. Spoj prema zahtjevu 7 **naznačen time** da R⁵ je izopropil.9. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 2 ili zahtjevima 4 do 8, **naznačen time** da R⁹ je C₁-C₆alkil ili benzil.10. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time** da spoj ima formulu:

pomoću selektivne zaštite 5'-hidroksi skupine u intermedijer 3a čime se dobiva intermedijer 3b, koji se zatim esterificira u intermedijer 3c, te se zatim provodi konverzija uracila u citozin u intermedijer 3d; te se za ovaj posljednji provodi uklanjanje zaštite u 3'-monoester I-c; ili pomoću esterifikacije iz 5'-hidroksi u I-c do spoja I-d; ili pomoću selektivne esterifikacije 5'-hidroksi skupine u intermedijer 3a, te se stoga uvodi skupina R^{4a} što dovodi do intermedijera 3e, a intermedijer 3e se naknadno esterificira sa različitom kiselinom te se uvodi skupina R^{3a} , što dovodi do di-ester intermedijera 3f, koji se podvrgava konverziji uracila u citozin, da se dobije spoj I-d:



(d) priprema spoj sa formulom I pri čemu R^3 je vodik i R^4 je R^{4a} kako je gore navedeno, a navedeni spoj prikazan je sa formulom I-e, pomoću zaštite slobodnog hidroksi u intermedijeru 3b sa hidroksi zaštitnom skupinom koja se selektivno cijepa prema drugoj hidroksi zaštitnoj skupini što rezultira sa intermedijerom 4a; te uklanjanjem 5'-hidroksi zaštitne skupine što dovodi do intermedijera 4b; te esterifikacije dobivenog intermedijera u intermedijer 4c; te podvrgavanja zadnjeg konverziji uracila u citozin da se tako dobije 4'-hidroksi zaštićeni derivat citidina 4d, kojemu se uklanja zaštita da se dobiju spojevi I-e; kako je prikazano u slijedećoj shemi, pri čemu skupina PG^a ima ista značenja kao PG, ali je tako odabrana da se selektivno cijepa prema skupini PG:



Shema 4: Sínteza monoestera

- (e) spoj sa formulom I pri čemu R^{3a} i R^{4a} su isti, te su kako je gore navedeno, a navedeni spoj je prikazan formulom I-f, priprema pomoću esterifikacije obje hidroksi skupine u intermedijeru 3a:

