



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20130154 T1

HR P20130154 T1

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

(51) MKP:

C07C 209/68 (2006.01)
C07C 209/70 (2006.01)
C07C 211/30 (2006.01)
C07C 215/30 (2006.01)
C07C 225/16 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 31.03.2013.

(21) Broj predmeta: P20130154T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 25.02.2013.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP2009063603
Datum podnošenja međunarodne prijave: 16.10.2009.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 09753056.2
Datum podnošenja europske prijave patenta: 16.10.2009.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2010049293
Datum međunarodne objave: 06.05.2010.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 2358659 A2
Datum objave europske prijave patenta: 24.08.2011.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 2358659 B1
Datum objave europskog patenta: 26.12.2012.

(31) Broj prve prijave: 08167762

(32) Datum podnošenja prve prijave: 28.10.2008.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: EP

(73) Nositelj patenta:

(72) Izumitelji:

ZaCh System S.p.A., Via Lillo del Duca, 10, 20091 Bresso (Milano), IT
Nicola Catozzi, Via Pasini 9, Isola Vicentina (VI), 36033 Vicenza, IT
Johnny Foletto, Via Molinazzo, 34/A, 37040 Arcole (Verona), IT
Massimiliano Forcato, Via Porto 25/B, 35030 Galzignano Terme (Padova), IT
Roberto Giovanetti, Via L. Da Vinci, 121, 36015 Schio (Vicenza), IT
Giorgio Soriato, Via delle Terme, 22, 37042 Caldiero (Verona), IT
Massimo Verzini, Via Terme 10, 37042 Caldiero (Verona), IT
ZMP IP d.o.o., 10000 Zagreb, HR

(74) Zastupnik:

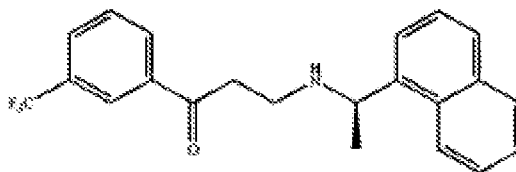
(54) Naziv izuma:

POSTUPAK PRIPREME SINAKALCETA

HR P20130154 T1

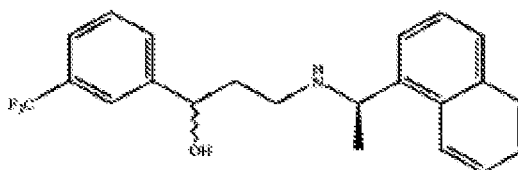
PATENTNI ZAHTJEVI

- 5 1. Intermedijer sinakalceta sa sljedećom formulom (V)



(V)

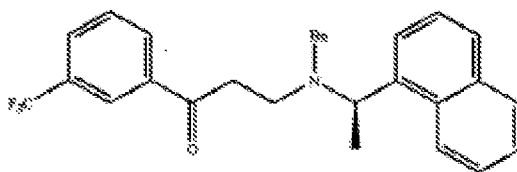
2. Intermedijer sinakalceta sa sljedećom formulom (Va)



(Va)

što je diastereomerna smjesa (R)- i (S)-3-((R)-1-(naftalen-1-il)etilamino-1-(3-(trifluorometil)fenil)propan-1-ol.

- 10 3. Intermedijer sinakalceta sa sljedećom formulom (Vb)

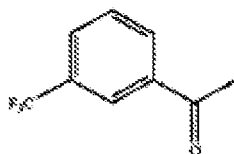


(Vb)

gdje je Bn benzil.

4. Postupak pripreme intermedijera sinakalceta formule (V) kako je definirano u zahtjevu 1, koji obuhvaća korak:

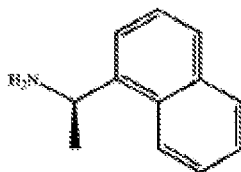
a) reakcija 3-(trifluorometil)acetofenona formule (II)



(II)

15

s (R)-1-(1-naftil)etilaminom formule (III)



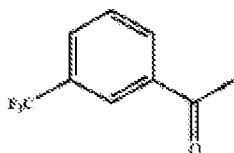
(III)

u prisutnosti formaldehida, da se dobije spoj formule (V).

5. Postupak pripreme intermedijera sinakalceta formule (V) kako je definirano u zahtjevu 1, koji obuhvaća korake:

b) reakcija 3-(trifluorometil)acetofenona formule (II)

20



(II)

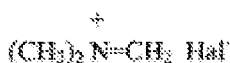
(i) sa spojem formule



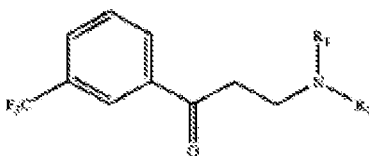
gdje R_1 i R_2 predstavljaju, nezavisno, vodik ili C_1 - C_5 alkil, uz uvjet da kada je jedan od R_1 i R_2 vodik, drugi nije vodik; ili

gdje R_1 i R_2 zajedno formiraju C_4 - C_7 -alkilenski most, tako da s umetanjem atoma dušika s kojim su spojeni formiraju heterocikl, gdje jedna $-\text{CH}_2-$ skupina u C_4 - C_7 -alkilenskom mostu, može biti zamijenjena s -O-, u prisutnosti formaldehida; ili

(ii) s N-metil-N-metilenmetanaminijevim halidom formule



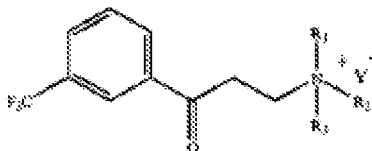
gdje Hal je atom halogena, da se dobije spoj formule (IV)



(IV)

gdje su R_1 i R_2 kako je gore definirano;

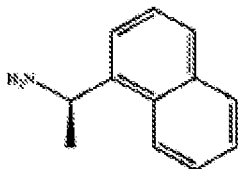
c) alkiliranje spoja formule (IV) sa sredstvom za alkiliranje izabranim iz grupe spojeva formule: $\text{R}_3\text{-X}$, $(\text{X})(\text{OR}_3)_2$, $\text{SO}_2(\text{OR}_3)_2$, $\text{PO}(\text{OR}_3)_3$, $\text{CH}_3\text{PO}(\text{OR}_3)_2$ i $(4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{O})\text{PO}(\text{OR}_3)_2$, gdje R_3 je C_1 - C_4 alkil i X je I, Br, OSO_2CF_3 ili OSO_2F , da se dobije spoj formule (IVa)



(IVa)

gdje $\text{Y}=\text{X}$ kako je gore definirano ili R_3OCO_2 , R_3OSO_3 , $(\text{R}_3\text{O})_2\text{PO}_2$, $\text{CH}_3\text{PO}_2\text{OR}_3$, $(4\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{O})\text{PO}_2\text{OR}_3$; i

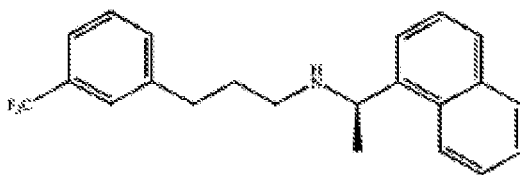
d) spajanje spoja formule (IVa) s (R)-(1-naftil)etilaminom formule (III)



(III)

da se dobije spoj formule (V).

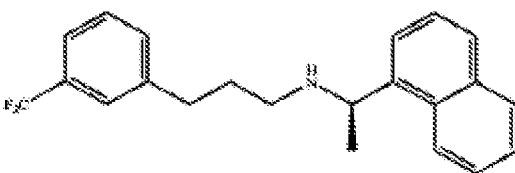
6. Postupak pripreme sinakalceta formule (I)



(I)

koji obuhvaća pripremu intermedijera sinakalceta formule (V) prema zahtjevu 4 ili 5, i njegovu pretvorbu u sinakalcet formule (I).

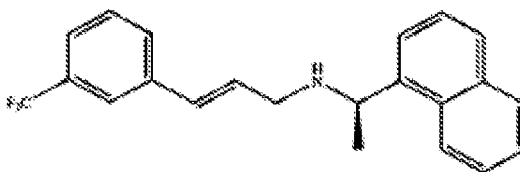
7. Postupak pripreme intermedijera sinakalceta formule (Va) kako je definirano u zahtjevu 2, koji obuhvaća korak:
 5 e) redukcija spoja formule (V) kako je definirano u zahtjevu 1, u prisutnosti reducensa ili pomoću procesa katalitičke hidrogenacije, da se dobije spoj formule (Va).
 8. Postupak pripreme intermedijera sinakalceta formule (Va) prema zahtjevu 7, koji obuhvaća pripremu spoja formule (V) prema zahtjevu 4 ili 5.
 9. Postupak pripreme sinakalceta formule (I)



(I)

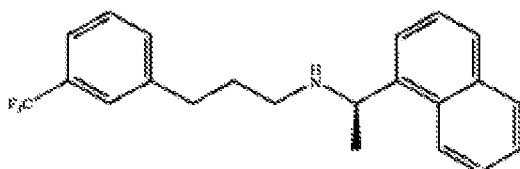
10 koji obuhvaća pripremu intermedijera sinakalceta formule (Va) prema zahtjevu 7 ili 8, i njegovu pretvorbu u sinakalcet formule (I).

10. Postupak pripreme intermedijera sinakalceta formule (VI)



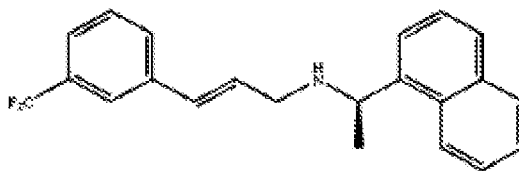
(VI)

- 15 koji obuhvaća korak:
 f) dehidracija spoja formule (Va) kako je definirano u zahtjevu 2, sa sredstvom za dehidraciju da se dobije spoj formule (VI); ili, alternativno,
 g) redukcija spoja formule (V) kako je definirano u zahtjevu 1, sa Zn, u prisutnosti kiseline, da se tako dobije spoj formule (VI), u smjesi sa sinakalcetom formule (I).
 20 11. Postupak pripreme intermedijera sinakalceta formule (VI) prema zahtjevu 10, koji obuhvaća pripremu spoja formule (Va) prema zahtjevu 7 ili 8.
 12. Postupak pripreme intermedijera sinakalceta formule (VI) prema zahtjevu 10, koji obuhvaća pripremu spoja formule (V) prema zahtjevu 4 ili 5.
 13. Postupak pripreme sinakalceta formule (I)



(I)

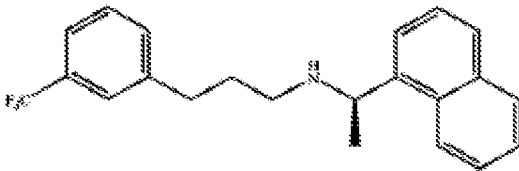
25 koji obuhvaća pripremu intermedijera sinakalceta formule (VI) prema zahtjevu 10, 11 ili 12, i njegovu pretvorbu u sinakalcet formule (I), preko redukcije dvostruke veze spoja formule (VI)



(VI)

da se dobije sinakalcet formule (I).

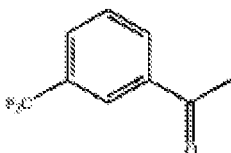
14. Postupak pripreme sinakalceta formule (I)



(I)

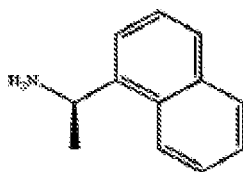
5 koji obuhvaća korake:

a) reakcija 3-(trifluorometil)acetofenona formule (II)



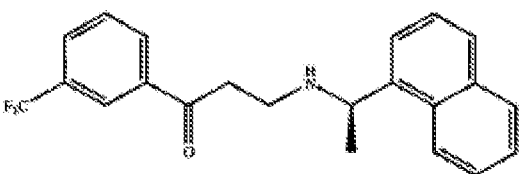
(II)

s (R)-(1-naftil)etilaminom formule (III)



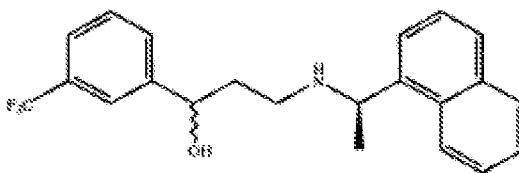
(III)

10 u prisutnosti formaldehida, da se dobije spoj formule (V)



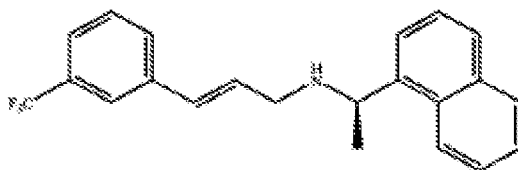
(V)

e) redukcija spoja formule (V) u prisutnosti reducensa ili pomoću procesa katalitičke hidrogenacije da se dobije spoj formule (Va)



(Va)

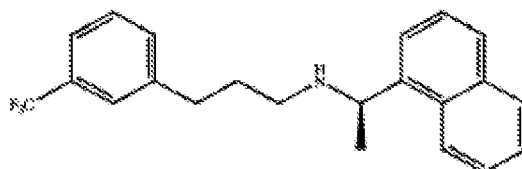
15 f) dehidracija spoja formule (Va) sa sredstvom za dehidraciju da se dobije spoj formule (VI)



(VI)

h) redukcija spoja formule (VI), da se dobije sinakalcet formule (I) i, po želji, pretvorba sinakalceta u farmaceutski prihvatljivu sol.

15. Postupak pripreme sinakalceta formule (I)

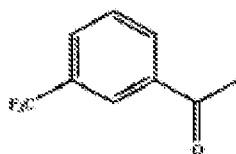


(I)

5

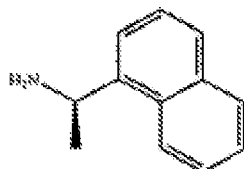
koji obuhvaća korake:

a) reakcija 3-(trifluorometil)acetofenona formule (II)



(II)

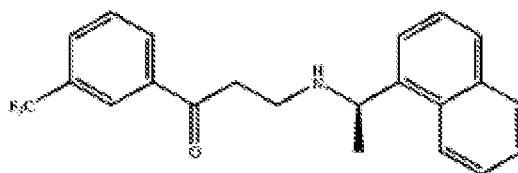
s (R)-(1-naftil)etilaminom formule (III)



(III)

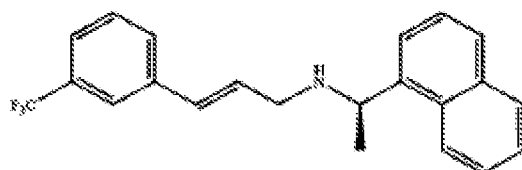
10

u prisutnosti formaldehida, da se dobije spoj formule (V)



(V)

g) redukcija spoja formule (V) kako je gore definirano sa Zn, u prisutnosti kiseline, da se tako dobije spoj formule (VI)



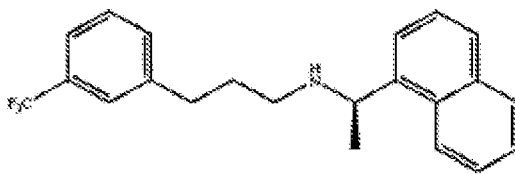
(VI)

15

u zajedničkoj smjesi sa sinakalcetom formule (I);

h) redukcija spoja formule (VI), da se dobije sinakalcet formule (I) i, po želji, pretvorba sinakalceta u farmaceutski prihvatljivu sol.

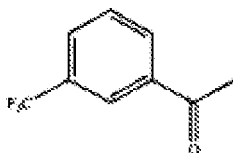
16. Postupak pripreme sinakalceta formule (I)



(I)

koji obuhvaća korake:

b) reakcija spoja formule (II)



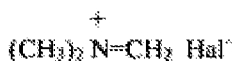
(i) sa spojem formule



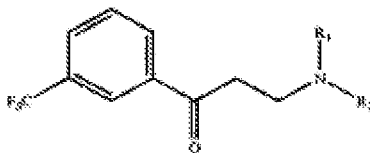
gdje R_1 i R_2 predstavljaju, nezavisno, vodik ili C_1 - C_5 alkil, uz uvjet da kada je jedan od R_1 i R_2 vodik, drugi nije vodik; ili

gdje R_1 i R_2 zajedno formiraju C_4 - C_7 -alkilenski most, tako da s umetanjem atoma dušika s kojim su spojeni nastane heterocikl, gdje jedna $-\text{CH}_2-$ skupina u C_4 - C_7 -alkilenskom mostu, može biti zamijenjena s $-\text{O}-$, u prisutnosti formaldehida; ili

(ii) s N-metil-N-metilenmetanaminijevim halidom formule



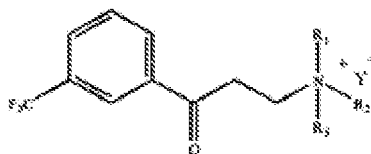
gdje Hal je atom halogena, da se dobije spoj formule (IV)



(IV)

gdje su R_1 i R_2 kako je gore definirano;

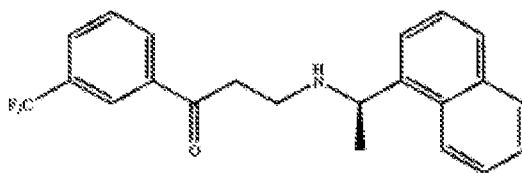
c) alkiliranje spoja formule (IV) sa sredstvom za alkiliranje izabranim iz grupe spojeva formule: $\text{R}_3\text{-X}$, $\text{CO}(\text{OR}_3)_2$, $\text{SO}_2(\text{OR}_3)_2$, $\text{PO}(\text{OR}_3)_3$, $\text{CH}_3\text{PO}(\text{OR}_3)_2$ i $(4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{O})\text{PO}(\text{OR}_3)_2$, gdje R_3 je C_1 - C_4 alkil i X je I, Br, OSO_2CF_3 ili OSO_2F , da se dobije spoj formule (IVa)



(IVa)

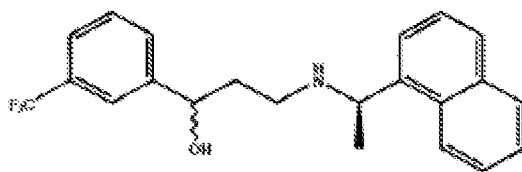
gdje $\text{Y}=\text{X}$ kako je gore definirano, R_3OCO_2 , R_3OSO_3 , $(\text{R}_3\text{O})_2\text{PO}_2$, $\text{CH}_3\text{PO}_2\text{OR}_3$, ili $(4\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{O})\text{PO}_2\text{OR}_3$;

d) spajanje spoja formule (IVa) s (R)-(1-naftil)etilaminom formule (III) da se dobije spoj formule (V)



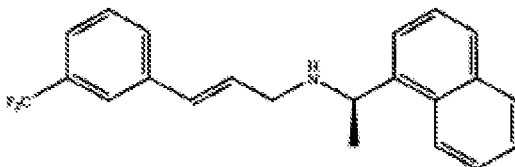
(V)

- e) redukcija spoja formule (V) u prisutnosti reducensa ili pomoću procesa katalitičke hidrogenacije da se dobije spoj formule (Va)



(Va)

- f) dehidracija spoja formule (Va) sa sredstvom za dehidraciju da se dobije spoj formule (VI)

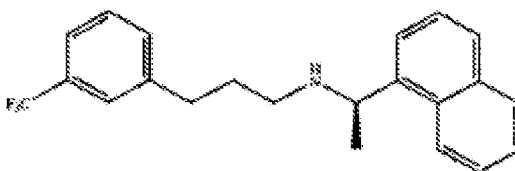


(VI)

5

- h) redukcija spoja formule (VI), da se dobije sinakalcet formule (I) i, po želji, pretvorba sinakalceta u farmaceutski prihvatljivu sol.

17. Postupak pripreme sinakalceta formule (I)



(I)

10

koji obuhvaća korake:

- b) reakcija spoja formule (II) kako je gore definirano

(i) sa spojem formule



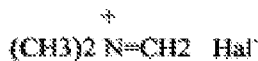
15

gdje R_1 i R_2 predstavljaju, nezavisno, vodik ili C_1 - C_5 alkil, uz uvjet da kada je jedan od R_1 i R_2 vodik, drugi nije vodik; ili

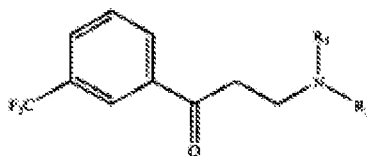
gdje R_1 i R_2 zajedno formiraju C_4 - C_7 -alkilenski most, tako da s umetanjem atoma dušika s kojim su spojeni nastane heterocikl, gdje jedna $-\text{CH}_2-$ skupina u C_4 - C_7 -alkilenskom mostu, može biti zamijenjena s $-\text{O}-$, u prisutnosti formaldehida; ili

20

- (ii) s N-metil-N-metilenmetanaminijevim halidom formule



gdje Hal je atom halogena,
da se dobije spoj formule (IV)

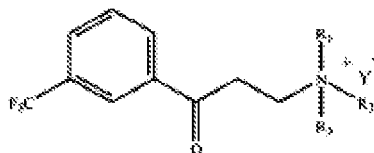


(IV)

25

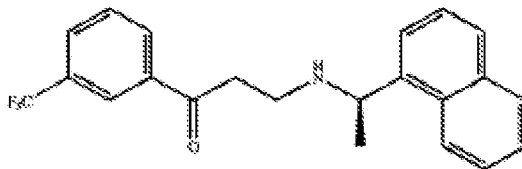
gdje su R_1 i R_2 kako je gore definirano;

- c) alkiliranje spoja formule (IV) sa sredstvom za alikiliranje izabranim iz grupe spojeva formule: $\text{R}_3\text{-X}$, $\text{CO(OR}_3\text{)}_2$, $\text{SO}_2\text{(OR}_3\text{)}_2$, $\text{PO(OR}_3\text{)}_3$, $\text{CH}_3\text{PO(OR}_3\text{)}_2$ i $(4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{O})\text{PO(OR}_3\text{)}_2$, gdje R_3 je C_1 - C_4 alkil i X je I, Br, OSO_2CF_3 ili OSO_2F , da se dobije spoj formule (IVa)



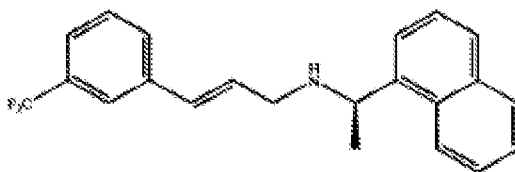
(IVa)

- gdje $Y=X$ kako je gore definirano, R_3OCO_2 , R_3OSO_3 , $(R_3O)_2PO_2$, $CH_3PO_2OR_3$ ili $(4-NO_2-C_6H_4O)PO_2OR_3$;
- d) spajanje spoja formule (IVa) s (R)-(1-naftil)etilaminom formule (III) da se dobije spoj formule (V)



(V)

- 5 g) redukcija spoja formule (V) kako je gore definirano sa Zn, u prisutnosti kiseline, da se tako dobije spoj formule (VI)



(VI)

- u zajedničkoj smjesi sa sinakalcetom formule (I);
- h) redukcija dvostruke veze u spoju formule (VI), da se dobije sinakalcet formule (I) i, po želji, pretvorba sinakalceta u farmaceutski prihvatljivu sol.