

(19)



REPUBLIKA SLOVENIJA
MINISTRSTVO ZA GOSPODARSKI RAZVOJ IN TEHNOLOGIJO
URAD RS ZA INTELEKTUALNO LASTNINO

(10) **SI/EP 2538785 T1**

(12)

PREVOD ZAHTEVKOV EVROPSKEGA PATENTA

(21) Številka predmeta: **201131468**

(51) Int. Cl. (2018.01)

(22) Datum prijave: **24.02.2011**

A01N 43/00

A61K 31/00

C07D 233/00

C07D 235/00

(46) Datum objave prevoda zahtevkov:

31.05.2018

(96) Evropska patentna prijava:

24.02.2011 EP 11748095.4

(30) Prednostna pravica:

24.02.2010 US 307796 P

(87) Objava mednarodne patentne prijave:

WO 2011/106570, 01.09.2011

(86) Mednarodna patentna prijava:

24.02.2011 WO PCT/US2011/026135

(97) Objava evropskega patenta:

EP 2538785 B1, 21.03.2018

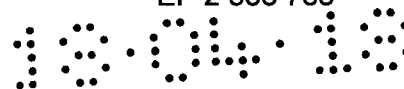
(72) Izumitelji: **THOMPSON Andrew, Mountainside New Jersey 07092, US;**
LAMBERSON Carol, Ringoes New Jersey 08851, US;
GREENFIELD Scott, Delmar New York 12054, US;
JAIN Rajendra Parasmal, Wakad Pune 411 057, IN;
ANGELAUD Remy, Union NJ 07083, US

(73) Imetnik: **Medivation Prostate Therapeutics LLC,**
525 Market Street 36th Floor, San Francisco, CA 94105, US

(74) Zastopnik: **dr. Jure Marn, univ.dipl.inž., univ.dipl.prav., Ljubljanska ulica 9, 2000 Maribor, SI**

(54) **POSTOPKI ZA SINTEZO SPOJIN DIARILTIOHIDANTOINA IN DIARILHIDANTOINA**

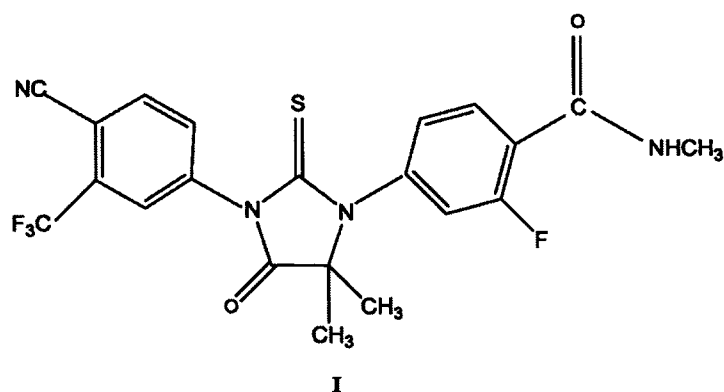
SI/EP 2538785 T1



POSTOPKI ZA SINTEZO SPOJIN DIARILTIOHIDANTOINA IN DIARILHIDANTOINA

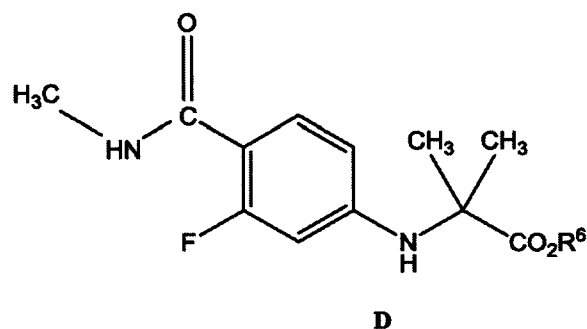
PATENTNI ZAHTEVKI

1. Postopek priprave spojine s formulo (I):



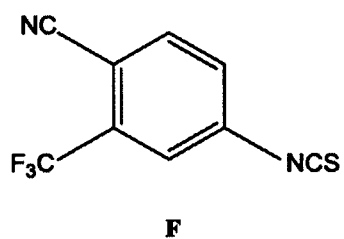
5

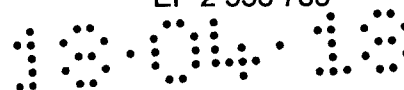
pri čemer navedeni postopek zajema reagiranje spojine s formulo **D**:



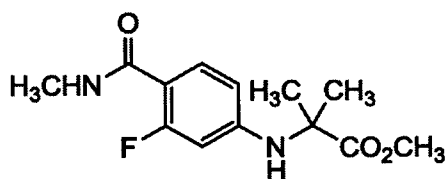
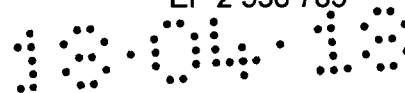
značilne po tem, da je R⁶ C₁-C₈ alkil;

s spojino s formulo (F):

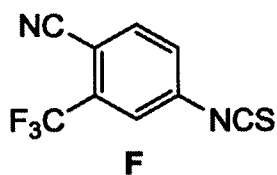




2. Postopek po zahtevku 1, ki zajema mešanje spojine **D** s spojino **F** v polarnem topilu ali v mešanici prvega polarnega topila in drugega polarnega topila ter segrevanje na 60–100 °C za 1 do 48 ur.
- 5 3. Postopek po zahtevku 2, značilen po tem, da se reakcijska mešanica nadalje ohladi na 15 do 30 °C in združi z vodo, čemur sledi ekstrakcija zelenega produkta s polarnim topilom ali z mešanico tretjega polarnega topila in četrtega polarnega topila.
- 10 4. Postopek po zahtevku 2 ali 3, v katerem je polarno topilo izbrano ali so prvo, drugo, tretje in četrto polarno topilo izbrani iz skupine, ki jo sestavljajo dimetilsulfoksid (DMSO), dimetilformamid (DMF), N-metilpirolidon (NMP), dimetilacetamid (DMA), izopropil acetat (IPAc), MeCN in izopropil alkohol (IPA).
- 15 5. Postopek po katerem koli od zahtevkov 2 do 4, ki zajema mešanje spojine s formulo **D** s spojino s formulo **F** v mešanici prvega polarnega topila, ki je izopropil acetat (IPAc), in drugega polarnega topila, ki je dimetilsulfoksid (DMSO).
6. Postopek po zahtevku 1, ki zajema mešanje spojine **D** s spojino **F** v mešanici prvega polarnega topila in drugega polarnega topila ter segrevanje, nato ohlajanje mešanice in združitev z vodo ter ekstrakcijo zelenega produkta z mešanico tretjega polarnega topila in četrtega polarnega topila.
- 20 7. Postopek po zahtevku 6, v katerem so prvo, drugo, tretje in četrto polarno topilo izbrani iz skupine, ki jo sestavljajo dimetilsulfoksid (DMSO), dimetilformamid (DMF), N-metilpirolidon (NMP), dimetilacetamid (DMA), izopropil acetat (IPAc) in izopropil alkohol (IPA).
- 25 8. Postopek po zahtevku 3 ali zahtevku 6, v katerem je prvo polarno topilo izopropil acetat (IPAc), drugo polarno topilo je dimetilsulfoksid (DMSO), tretje polarno topilo je IPAc in četrto polarno topilo je izopropil alkohol (IPA).
9. Postopek po zahtevku 1, ki zajema reagiranje spojine s formulo **D-1**

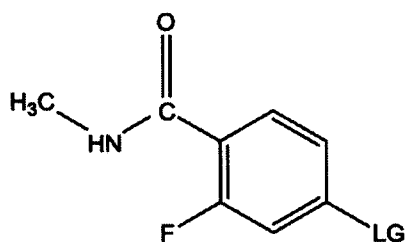
**D-1**

s spojino s formulo **F**

**F**

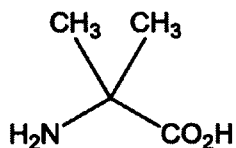
v prisotnosti DMSO.

- 5 **10.** Postopek po katerem koli zahtevku 1 do 9, ki nadalje zajema reagiranje spojine s formulo **A**:

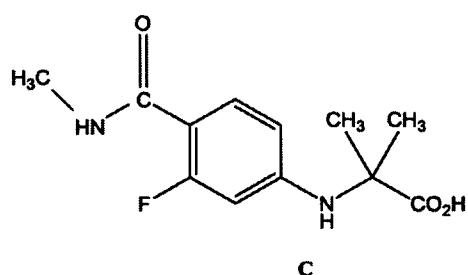
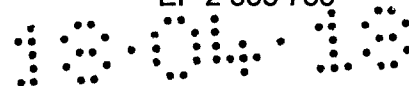
**A**

značilen po tem, da je LG izstopajoča skupina, Br ali I;

s spojino s formulo **B**:

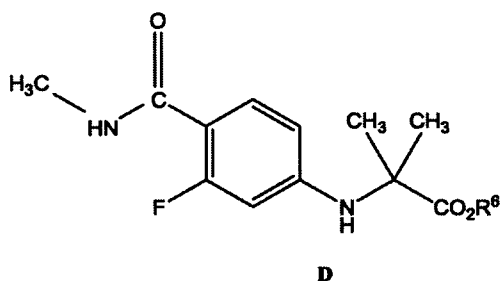
**B**

za pridobitev spojine s formulo **C**:



in

reagiranje spojine s formulo **C** s spojino s formulo R^6 -LG v alkilirajočih razmerah ali spojine s formulo R^6 -OH v esterifikacijskih razmerah, da nastane spojina s formulo **D**:



5

11. Postopek po zahtevku 10, značilen po tem, da se reagiranje spojine s formulo **A** s spojino s formulo **B**, da nastane spojina s formulo **C**, izvede v prisotnosti katalitične količine bakrovega (I) klorida 0,05–0,35 ekvivalentov glede na spojino **A** in acetilcikloheksanona v količini, ki je približno enaka količini uporabljenega bakrovega (I) klorida.

10

12. Postopek po zahtevku 10 ali 11, značilen po tem, da se korak spremembe spojine s formulo **C** v spojino s formulo **D** izvede z alkiliranjem spojine s formulo **C** z alkil halidom.

13. Postopek po zahtevku 12, značilen po tem, da je alkil halid metil metil jodid.

15

14. Postopek po zahtevku 12 ali 13, značilen po tem, da se alkiliranje izvede v prisotnosti anorganske baze.

15. Postopek po zahtevku 14, značilen po tem, da je anorganska baza kalijev karbonat.



- 16.** Postopek po katerem koli od zahtevkov 10 do 15, značilen po tem, da se po spremembi spojine s formulo **C** v spojino s formulo **D** spojina s formulo **D** izolira z dodajanjem vode v reakcijsko mešanico za precipitacijo spojine s formulo **D**.
- 5 **17.** Postopek po zahtevkih 12, 13, 14, 15 in 16, značilen po tem, da se reakcijski mešanici v obdobju 1 ure dodaja 10–18 volumnov vode za precipitacijo spojine s formulo **D**.
- 18.** Postopek po zahtevku 17, značilen po tem, da se spojina s formulo **D** ponovno suspendira ali ponovno raztopi v vodi, temu pa sledi ponovna izolacija spojine s formulo **D**.
- 10 **19.** Postopek po zahtevku 17 ali 18, značilen po tem, da je količina preostanka kalija ali količina preostanka baze v spojini s formulo **D** manj kot ali enaka 500 ppm.
- 20.** Postopek po zahtevku 18, značilen po tem, da se spojina s formulo **D** po ponovni izolaciji posuši.
- 15 **21.** Postopek po zahtevku 20, značilen po tem, da je količina preostanka vlage spojine s formulo **D** manj kot ali enaka 0,1 %.
- 22.** Postopek po zahtevku 20, značilen po tem, da je količina preostanka vlage spojine s formulo **D** manj kot ali enaka 0,1 % in da je količina preostanka kalija ali količina preostanka baze v spojini s formulo **D** manj kot ali enaka 500 ppm.
- 20 **23.** Postopek po katerem koli od predhodnih zahtevkov, ki zajema pripravo spojine s formulo **I** in oblikovanje farmacevtskega pripravka, ki vsebuje navedeno spojino in farmacevtsko sprejemljiv nosilec ali pomožno snov.