



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20250208 T1

HR P20250208 T1

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

(51) MKP:

C07C 205/06 (2006.01)
C07C 229/42 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 11.04.2025.

(21) Broj predmeta: P20250208T

(22) Datum podnošenja: 10.02.2020.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP2020053369
Datum podnošenja međunarodne prijave: 10.02.2020.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 20706375.1
Datum podnošenja europske prijave patenta: 10.02.2020.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2020161362
Datum međunarodne objave: 13.08.2020.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 3921299 A1
Datum objave europske prijave patenta: 15.12.2021.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 3921299 B1
Datum objave europskog patenta: 20.11.2024.

(31) Broj prve prijave: 201962802802 P (32) Datum podnošenja prve prijave: 08.02.2019. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

(73) Nositelj patenta:

Nogra Pharma Limited, 33 Sir John Rogerson's Quay, Dublin 2, IE
Salvatore Demartis, Via Medardo Rosso n.11, 20159 Milan, IT
Francesca Viti, Via Stradone 34, 6872 Salorino, CH
Marie McNulty, Castleknock 10, Woodview Park, Dublin, IE

(72) Izumitelji:

(74) Zastupnik:

ZMP IP d.o.o., 10000 Zagreb, HR

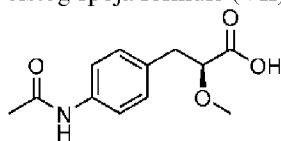
(54) Naziv izuma:

POSTUPAK PRIPREME 3-(4'-AMINOFENIL)-2-METOKSIPROPIONSKE KISELINE I NJENIH
ANALOGA I INTERMEDIJARA

HR P20250208 T1

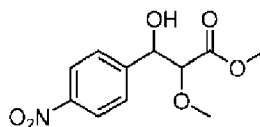
PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Postupak za pripremu suštinski optički čistog spoja formule (VII):



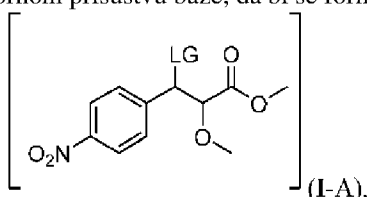
(VII);

5 pri čemu postupak sadrži:
reagiranje spoja formule (I):



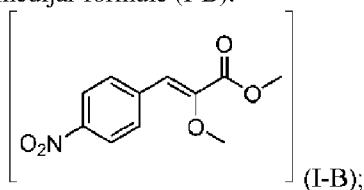
(I);

sa aktivacijskim sredstvom, u izbornom prisustvu baze, da bi se formirao intermedijar formule (I-A):



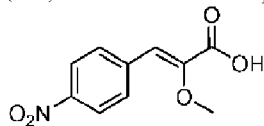
(I-A),

10 pri čemu, LG je odlazeća grupa;
tretiranje intermedijara formule (I-A) otopinom baze u prisustvu alkoholnog otapala, da bi se eliminirala odlazeća grupa i na taj način formirao intermedijar formule (I-B):



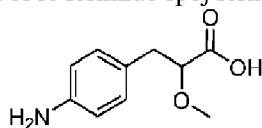
(I-B);

hidroliziranje intermedijara formule (I-B) da bi se formirao spoj formule (IV):



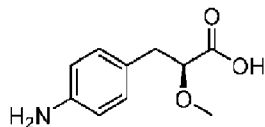
(IV);

15 hidrogeniranje spoja formule (IV) da bi se formirao spoj formule (V):



(V);

razlaganje spoja formule (V) da bi se formiralo suštinski optički čist spoj formule (VI):



(VI);

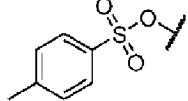
20 i
aciliranje spoja formule (VI) da bi se formirao spoj formule (VII).

2. Postupak prema patentnom zahtjevu 1, naznačen time što:

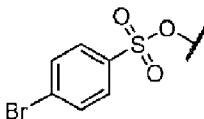
- 25 a) reagiranje spoja formule (I) sa aktivacijskim sredstvom sadrži reagiranje u prisustvu baze i otapala, izborno pri čemu je otapalo izabran iz grupe koja se sastoji od toluena, dihlorometana, tetrahidrofurana, dietil etra, 2-metiltetrahidrofurana i acetonitrila, izborno pri čemu, otapalo je toluen; i/ili
- b) baza je baza amin, izborno pri čemu je baza amin izabrana iz grupe koja se sastoji od trietilamina, *N,N*-diizopropiletilamina i piridina, izborno pri čemu baza amin je trietilamin; i/ili
- c) aktivacijsko sredstvo je sulfonilacijsko sredstvo ili halogenacijsko sredstvo, izborno

pri čemu, aktivacijsko sredstvo je izabrano iz grupe koja se sastoji od metansulfonil klorida, *p*-toluensulfonil klorida, *p*-brombenzensulfonil klorida, fenil triflimida, trifličnog anhidrida i nonafluorobutansulfonskog anhidrida, izborno pri čemu, aktivacijsko sredstvo je metansulfonil klorid.

3. Postupak prema patentnim zahtjevima 1 ili 2, naznačen time što je odlazeća grupa izabrana iz grupe koja se sastoji od sljedećih: -OSO₂-aril, -OSO₂-C₁₋₄alkil, kloro, bromo i jodo; pri čemu C₁₋₄alkil i aril mogu biti izborno supstituirani sa jednim ili više supstituenata, svaki neovisno izabran, za svako pojavljivanje, iz grupe koja se sastoji od fluoro, bromo i -CH₃, izborno pri čemu, odlazeća grupa je -OSO₂-fenil ili -OSO₂-C₁₋₄alkil, izborno pri čemu je odlazeća grupa neovisno izabrana iz grupe koja se sastoji od: -OSO₂Me,



-OSO₂CF₃,



i -OSO₂CF₂CF₂CF₂CF₃, izborno pri čemu, odlazeća grupa je -OSO₂Me.

4. Postupak prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-3 naznačen time što:
- alkoholno otapalo sadrži najmanje jedan od metanola, etanola, izopropanola i butanola, izborno pri čemu alkoholno otapalo sadrži metanol; i/ili
 - otopina baze, sadrži najmanje jedan od: natrij hidroksida, litij hidroksida i kalij hidroksida, izborno pri čemu otopina baze sadrži natrij hidroksid, izborno pri čemu otopina baze sadrži oko 30% natrij hidroksida.

5. Postupak prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-4 naznačen time što hidroliza intermedijara formule (I-B) da bi se formirao spoj formule (IV) sadrži:

- dovođenje u kontakt intermedijara formule (I-B) sa alkalnim hidroksidom i vodom; i
- neutralizaciju da bi se formirao spoj formule (IV);

izborno pri čemu, alkalni hidroksid je natrij hidroksid; i/ili pri čemu neutralizacija sadrži zakiseljavanje do pH manje od ili jednako 3 dodavanjem kiseline, izborno pri čemu, kiselina je fosforna kiselina ili klorovodična kiselina, ili njihova mješavina.

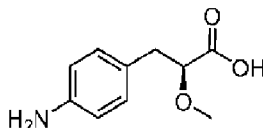
6. Postupak prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-5, naznačen time što:
- hidrogeniranje spoja formule (IV) da bi se formirao spoj formule (V) sadrži dovođenje u kontakt spoja formule (IV) sa vodikom i katalizatorom, izborno pri čemu katalizator je oko 5% Pd/C; i/ili
 - hidrogeniranje se vrši na reakcijskoj temperaturi koja se održava između 60-80 °C i na pritisku između 3 do 5 atm.

7. Postupak prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-6, naznačen time što razlaganje spoja formule (V) da bi se formirao suštinski optički čist spoj formule (VI) sadrži:

- razlaganje spoja formule (V) u prisustvu kiralne kiseline čime se formira kiralna sol spoja formule (VI); i
- neutraliziranje kiralne soli spoja formule (VI) čime se formira spoj formule (VI);

izborno pri čemu:

- kiralna kiselina je izabrana iz grupe koja se sastoji od (*S*)-(+)-kamfor-10-sulfonske kiseline, (*2R,3R*)-(+)-vinske kiseline, (*S*)-(-)-jabučne kiseline i (*R*)-(-)-bademove kiseline ili njenog enantiomera, izborno pri čemu kiralna kiselina je (*S*)-(+)-kamfor-10-sulfonska kiselina; i/ili
- kiralna sol spoja formule (VI) je:



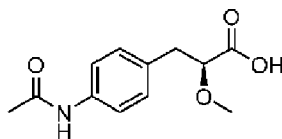
- (*S*)-(+)-kamfor-10-sulfonska kiselina

; i/ili

- neutralizacija sadrži dovođenje u kontakt kiralne soli spoja formule (VI), sa (i) vodenom bazom; i zatim (ii) zakiseljavanje otopine dodavanjem kiseline; izborno pri čemu vodena baza sadrži vodeni otopinu amonijak hidroksida.

8. Postupak prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-7, naznačen time što:
- otapanje dalje sadrži održavanje temperature između 55-60 °C uz miješanje; i/ili
 - aciliranje sadrži dovođenje u kontakt spoja formule (VI) sa acilacijskim sredstvom u prisustvu organskog otapala izabranog iz grupe koja se sastoji od etil acetata, tetrahidrofurana, dietil etra, diklorometana i toluena, izborno pri čemu, acilacijsko sredstvo je anhidrid octene kiseline i/ili pri čemu, organsko otapalo je etil acetat; i/ili
 - aciliranje se događa na temperaturi između 60-70 °C.

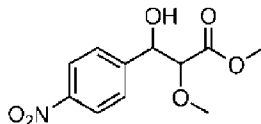
9. Postupak prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-8, naznačen time što spoj formule (VII) je proizveden na skali od više kilograma, izborno pri čemu se dobiva najmanje 130 kg spoja formule (VII).
10. Postupak prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-9, naznačen time što, suštinski optički čist spoj formule (VII) je najmanje 98% enantiomera:



5

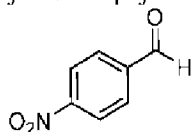
(izraženo kao postotak oba enantiomera).

11. Postupak za pripremu spoja formule (I):



(I);

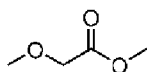
pri čemu postupak sadrži osiguravanje mješavine spoja formule (II):



(II);

10

i spoja formule (III):



(III)

i dovođenje mješavine u kontakt sa bazom; čime se formira spoj formule (I).

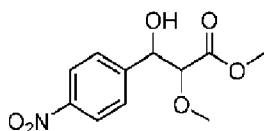
12. Postupak prema patentnom zahtjevu 11, naznačen time što:

15

- dovođenje u kontakt se događa u otapalu, izborno pri čemu, otapalo je tetrahidrofur; i/ili
- dovođenje u kontakt se izvodi na temperaturi manjoj ili jednakoj 0 °C; i/ili
- dovođenje u kontakt sadrži miješanje oko 5 minuta i/ili se izvodi na reakcijskoj temperaturi koja se održava između -5 do 0°C; i/ili
- baza je alkoxid alkalnog metala, izborno pri čemu je alkoxid alkalnog metala izabran iz grupe koja se sastoji od natrij metoksida, litij metoksida i kalij metoksida, izborno pri čemu, alkoxid alkalnog metala je natrij metoksid.

20

13. Spoj predstavljen formulom (I):



(I),

ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.