



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20200821 T1

HR P20200821 T1

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

(51) MKP:

C07D 471/04 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 07.08.2020.

(21) Broj predmeta: P20200821T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 21.05.2020.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/FI2017000012
Datum podnošenja međunarodne prijave: 30.06.2017.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 17745368.5
Datum podnošenja europske prijave patenta: 30.06.2017.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2018002415
Datum međunarodne objave: 04.01.2018.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 3478684 A1
Datum objave europske prijave patenta: 08.05.2019.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 3478684 B1
Datum objave europskog patenta: 15.04.2020.

(31) Broj prve prijave: 20165557
20165778

(32) Datum podnošenja prve prijave: 01.07.2016.
12.10.2016.

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

(73) Nositelj patenta:

Fermion Oy, Koivu-Mankkaan tie 6 a, 02200 Espoo, FI

(72) Izumitelj:

Antti Kataja, Visamäki 5 C 21, 02130 Espoo, FI

(74) Zastupnik:

FORINPRO d.o.o., 10000 Zagreb, HR

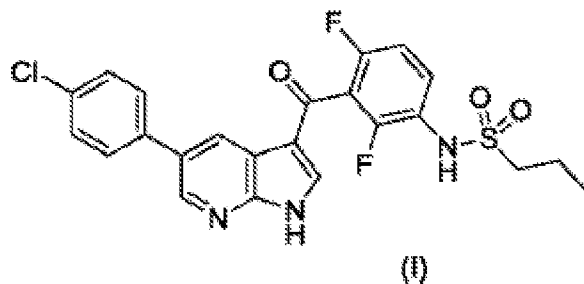
(54) Naziv izuma:

NOVI PROCESI ZA PRIPREMU VEMURAFENIBA

HR P20200821 T1

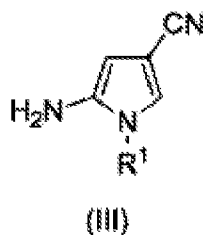
PATENTNI ZAHTJEVI

1. Proces za proizvodnju spoja formule (I)

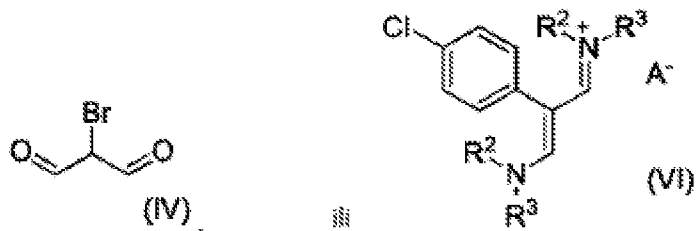


pri čemu se proces sastoji od

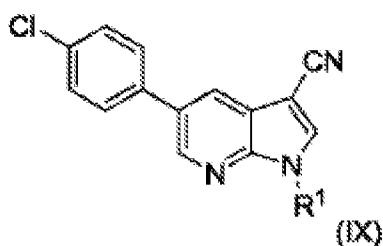
a) izazivanja reakcije između spoja formule (III)



naznačenog time, što je C₁₋₅ alkil, C₃₋₆ cikloalkil, C₃₋₅ alkenil ili opcionalno supstituirani benzil ili sulfonil ili karbonil i spoja formule (IV) ili spoja formule (VI)

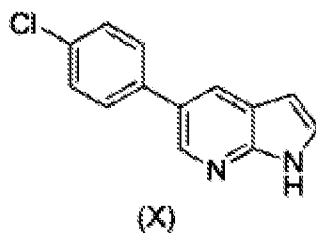


naznačenog time, što su R² i R³ grupe prikladne za formiranje Vilsmeierevog reagensa, a A⁻ je odgovarajući nekoordinirajući anion, za dobivanje spoja formule (IX)



naznačenog time, što je R¹ kako je prethodno definirano, i

b) podvrgavanja spoja formule (IX) uklanjanju R¹ grupe i konverziji nitrilne grupe u karboksilnu grupu te na kraju obavljanja dekarboksilacije kako bi se dobio spoj formule (X)

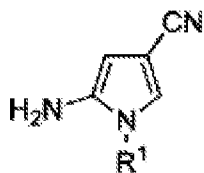


i,

c) izazivanja reakcije između spoja formule (X) i 2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzojeve kiseline kako bi se dobio spoj formule (I).

2. Proces prema patentnom zahtjevu 1, naznačen time, što

5 a) se izaziva reakcija između spoja formule (III)

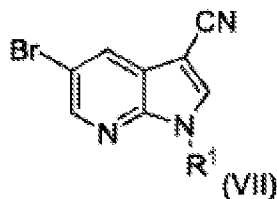


(III)

naznačenog time, što je R^1 C_{1-5} alkil, C_{3-6} cikloalkil ili opcionalno supstituirani benzil i spoja formule (IV)

(IV)

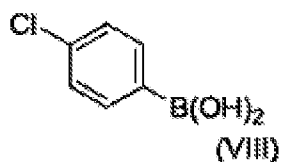
kako bi se dobio spoj formule (VII)



(VII)

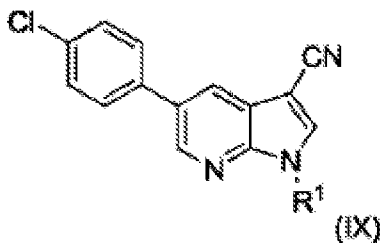
10 naznačen time, što je R^1 kako je prethodno definirano, i

b) potom izazivanja reakcije između spoja formule (VII) u prisutnosti paladija kao katalizatora i spoja formule (VIII)



(VIII)

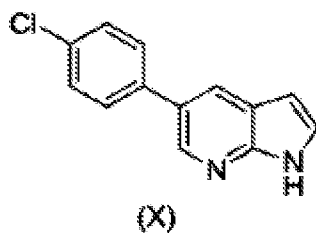
15 radi dobivanja spoja formule (IX)



(IX)

naznačenog time, što je R^1 kako je prethodno definirano, ic) podvrgavanja spoja formule (IX) uklanjanju R^1 grupe i konverziji nitrilne grupe u karboksilnu grupu te na kraju obavljanja dekarboksilacije kako bi se dobio spoj formule (X)

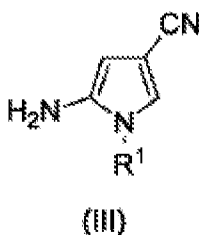
d)



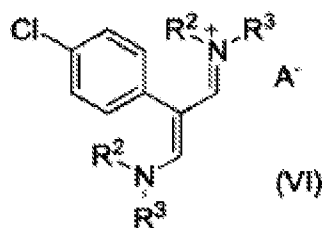
i,

izazivanja reakcije između spoja formule (X) i 2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzojeve kiseline kako bi se dobio spoj formule (I).

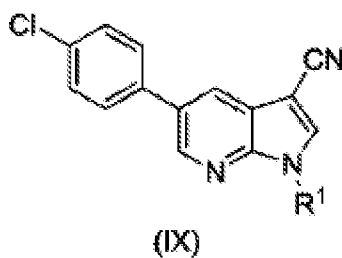
- 5 3. Proces prema patentnom zahtjevu 1, naznačen time, što
a) se izaziva reakcija između spoja formule (III)



naznačenog time, što je R^1 C_{1-5} alkil, C_{3-6} cikloalkil ili opcionalno supstituirani benzil i spoja formule (IV)

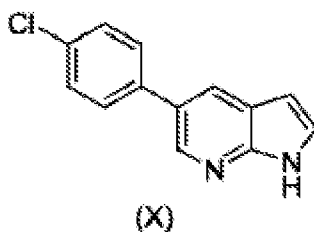


- 10 naznačenog time, što su R^2 i R^3 grupe prikladne za formiranje Vilsmeierevog reagensa, a A^- je odgovarajući nekoordinirajući anion, za dobivanje spoja formule (IX)



naznačenog time, što je R^1 kako je prethodno definirano, i

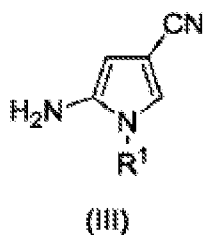
- 15 b) podvrgavanja spoja formule (IX) uklanjanju R^1 grupe i konverziji nitrilne grupe u karboksilnu grupu te na kraju obavljanja dekarboksilacije kako bi se dobio spoj formule (X)



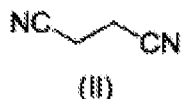
i,

c) izazivanja reakcije između spoja formule (X) i 2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzojeve kiseline kako bi se dobio spoj formule (I).

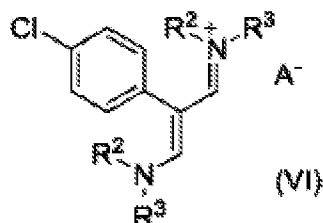
4. Proces prema patentnom zahtjevu 2, naznačen time, što se predmetni proces obavlja u prisutnosti katalizatora odabranog iz grupe koja se sastoji od $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}(\text{dba})_2$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$, $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PdCl_2 ili u kombinaciji s fosfinskim ligandima kao što su PPh_3 , $\text{P}(o\text{-tol})_3$, dppf , dppp , dppe , dppb , PCy_3 , $\text{P}(n\text{-Bu})_3$, $\text{P}(t\text{-Bu})_3$, XantPhos , DPEPhos , rac-BINAP i rac-SETPHOS .
5. Proces prema patentnom zahtjevu 1 ili 3, naznačen time, što su R^2 i R^3 zasebno metil, etil, izopropil ili zajedno s atomima dušika s kojim su vezani formiraju piperidinski prsten.
6. Proces prema patentnom zahtjevu 5, naznačen time što su R^2 i R^3 metil.
7. Proces prema patentnom zahtjevu 1 ili 3, naznačen time, što je A^- anion soli alkalnog metala odabran iz skupine koja se sastoji od NaPF_6 , KPF_6 , KBF_4 , NaBF_4 , NaClO_4 , KClO_4 .
8. Proces prema patentnom zahtjevu 1 ili 3, naznačen time, što se spoj formule (III)



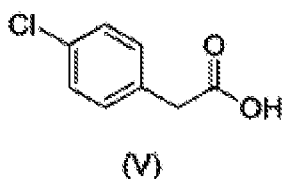
priprema izazivanjem reakcije između spoja formule



- i etil-formata i spoja formule $\text{R}^1\text{-NH}_2$, naznačen time, što je R^1 C_{1-5} alkil, C_{3-6} cikloalkil ili opcionalno supstituirani benzil.
9. Proces prema patentnom zahtjevu 8, naznačen time što je R^1 C_{1-5} alkil.
10. Proces prema patentnom zahtjevu 9, naznačen time što je R^1 *t*-butil.
11. Proces prema patentnom zahtjevu 1, naznačen time, što se spoj formule (VI)



- priprema izazivanjem reakcije između spoja formule (V)



- i spoja formule $\text{R}^2\text{R}^3\text{NCHO}$, naznačen time, što su R^2 i R^3 zasebno metil, etil, izopropil ili zajedno s atomima dušika s kojim su vezani formiraju piperidinski prsten.
12. Proces prema patentnom zahtjevu 11, naznačen time, što su R^2 i R^3 metil.
13. Proces prema patentnom zahtjevu 10, naznačen time, što se uklanjanje *t*-butilne grupe obavlja u prisutnosti aluminijevog triklorida (AlCl_3) ili pomoću 95-100 % masenog udjela sumporne kiseline.
14. Proces prema patentnom zahtjevu 1 do 3, naznačen time, što se nitrilna grupa spoja formule (IX) pretvara u karboksilnu kiselinu pomoću klorovodične, bromovodične ili sumporne kiseline.
15. Proces prema patentnom zahtjevu od 1 do 3, naznačen time, što dekarboksilacija predstavlja dekarboksilaciju kataliziranu bazom.
16. Proces prema patentnom zahtjevu 15, naznačen time, što se dekarboksilacija katalizirana bazom obavlja pomoću natrijevog hidroksida.