



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20180251 T1



HR P20180251 T1

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

(51) MKP:

C07C 41/16 (2006.01)	C07C 41/18 (2006.01)
C07C 41/26 (2006.01)	C07C 41/32 (2006.01)
C07C 303/28 (2006.01)	C07C 303/30 (2006.01)
C07C 43/23 (2006.01)	C07C 309/65 (2006.01)
C07C 309/66 (2006.01)	C07C 309/73 (2006.01)
C07C 45/30 (2006.01)	C07C 213/02 (2006.01)
C07C 217/58 (2006.01)	C07C 217/60 (2006.01)
C07C 231/02 (2006.01)	

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 09.03.2018.

(21) Broj predmeta: P20180251T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 08.02.2018.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/FR2014053157
Datum podnošenja međunarodne prijave: 04.12.2014.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 14821794.6
Datum podnošenja europske prijave patenta: 04.12.2014.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2015082847
Datum međunarodne objave: 11.06.2015.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 3077354 A1
Datum objave europske prijave patenta: 12.10.2016.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 3077354 B1
Datum objave europskog patenta: 29.11.2017.

(31) Broj prve prijave: 1362198

(32) Datum podnošenja prve prijave: 05.12.2013.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: FR

(73) Nositelj patenta:

(72) Izumitelji:

Les Laboratoires Servier, 35, Rue de Verdun, 92284 Suresnes, FR
Jean-François Briere, 1038 Rue de Mesnil-Esnard, 76920 Amfreville-la-Mi-Voie, FR
Raphaël Lebeuf, 38 Rue des Meuniers, 59000 Lille, FR
Vincent Levacher, 150 Ruelle aux Cailloux, 76160 Fontaine-sous-Preaux, FR
Christophe Hardouin, 5, rue du commandant Henry Vesco, 76310 Sainte Adresse, FR
Jean-Pierre Lecouve, 93, Rue du Docteur Vigné, 76600 Le Havre, FR

(74) Zastupnik:

PETOŠEVIĆ d.o.o., 10000 Zagreb, HR

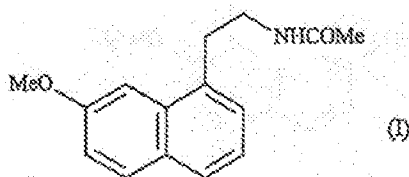
(54) Naziv izuma:

NOVI POSTUPAK ZA SINTEZU AGOMELATINA

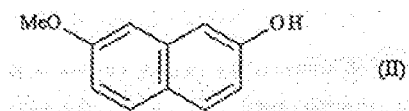
HR P20180251 T1

PATENTNI ZAHTEJEVI

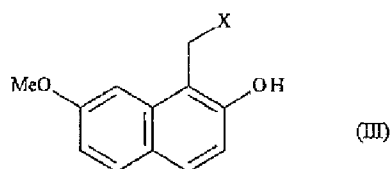
1. Postupak za industrijsku sintezu spoja formule (I):



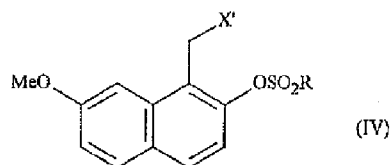
naznačen time, da 7-metoksi-naftalen-2-ol formule (II):



reagira, pri čemu je uveden na položaj 1 spoja formule (II) skupine $-\text{CH}_2\text{X}$ gdje X predstavlja skupinu $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{-Ph})_2$, $-\text{CH}_2\text{-OH}$, $-\text{CH}=\text{CH}$ ili $-\text{CO-NH}_2$, kako bi se dobio spoj formule (III):

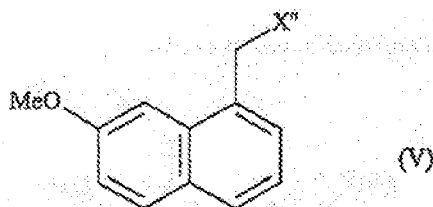


gdje X predstavlja skupinu $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CO-N}(\text{CH}_2\text{-Ph})_2$, $-\text{CH}_2\text{-OH}$, $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ili $-\text{CO-NH}_2$; koji spoj formule (III) je izložen reakciji sulfonilacije na aromatskom alkoholu te supstituent X koji je modificiran, prije ili nakon koraka sulfonilacije aromatskog alkohola, pomoću uobičajenih kemijskih reakcija kako bi se dobio spoj formule (IV):



gdje X' predstavlja skupinu $-\text{CN}$, $-\text{CO-NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{-OH}$, $-\text{CHO}$, $-\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_2\text{-Ph})_2$, $-\text{CH}_2\text{-NH-CO-CH}_3$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{-CH}_2\text{-OH}$ ili (2,5-dioksopirrolidin-1-il)metil i R predstavlja skupinu $-\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{-CH}_3$, $-\text{CF}_3$ ili toluil; koji spoj formule (IV) je izložen reakciji deoksigenacije u nazočnosti prijelaznih metala i redukcijskog sredstva kako bi se dobio:

- ili, kada X' predstavlja skupinu $-\text{CH}_2\text{-NH-CO-CH}_3$, izravno spoj formule (I), koji je izoliran u obliku krutine;
- ili spoj formule (V):



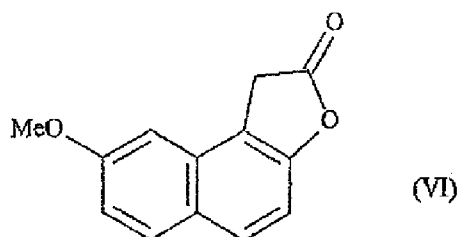
gdje X'' predstavlja skupinu $-\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_2\text{-Ph})_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{-CH}_2\text{-OH}$, $-\text{CO-NH}_2$ ili (2,5-dioksopirrolidin-1-il)metil;

koji spoj formule (V) je izložen uobičajenim kemijskim reakcijama kako bi se dobio spoj formule (I), koji je izoliran u obliku krutine.

2. Postupak za industrijsku sintezu spoja formule (I) u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačen time**, da se pretvaranje spoja formule (II) u spoj formule (III) izvodi djelovanjem formaldehida i dimetilamina kako bi se dobio spoj formule (III) gdje X predstavlja $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

3. Postupak za industrijsku sintezu spoja formule (I) u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačen time**, da se pretvaranje spoja formule (II) u spoj formule (III) izvodi djelovanjem glioksala nakon čega slijedi djelovanje redukcijuskog sredstva kako bi se dobio spoj formule (III) gdje X predstavlja $-CH_2-OH$.
4. Postupak za industrijsku sintezu spoja formule (I) u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačen time**, da se pretvaranje spoja formule (II) u spoj formule (III) izvodi djelovanjem glioksala nakon čega slijedi djelovanje spoja formule $NHR'R'$ gdje R' predstavlja H ili skupinu $-CH_2-Ph$ kako bi se dobio spoj formule (III) gdje X predstavlja $-CO-NH_2$ ili $-CO-N(CH_2-Ph)_2$.
5. Postupak za industrijsku sintezu spoja formule (I) u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačen time**, da se pretvaranje spoja formule (II) u spoj formule (III) izvodi djelovanjem alil bromida nakon čega slijedi toplinska pretvorba kako bi se dobio spoj formule (III) gdje X predstavlja $-CH=CH_2$.
6. Postupak za industrijsku sintezu spoja formule (I) u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačen time**, da se pretvaranje spoja formule (III) u spoj formule (IV), korak sulfonilacije izvodi djelovanjem sulfonil klorida, sulfonskog anhidrida ili sulfonamida.
7. Postupak za industrijsku sintezu spoja formule (I) u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačen time**, da se pretvaranje spoja formule (III) u spoj formule (IV) sastoji iz koraka sulfonilacije aromatskog alkohola nakon čega slijedi modifikacija skupine X pomoću uobičajenih kemijskih reakcija, gdje je X definiran kao za formulu (III).
8. Postupak za industrijsku sintezu spoja formule (I) u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačen time**, da se pretvaranje spoja formule (III) u spoj formule (IV) sastoji se u modifikacije skupine X pomoću uobičajenih kemijskih reakcija nakon čega slijedi korak sulfonilacije aromatskog alkohola, X je definiran kao za formulu (III).
9. Postupak za industrijsku sintezu spoja formule (I) u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačen time**, da se pretvaranje spoja formule (IV) u spoj formule (V) izvodi u nazočnosti nikla i hidrida.
10. Postupak za industrijsku sintezu spoja formule (I) u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačen time**, da se pretvaranje spoja formule (IV) u spoj formule (V) izvodi u nazočnosti paladija i dihidrogena.
11. Postupak za industrijsku sintezu spoja formule (I) u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačen time**, da se pretvaranje spoja formule (IV) u spoj formule (V) izvodi u nazočnosti paladija i zemnoalkalijskih metala.
12. Postupak za industrijsku sintezu spoja formule (I) u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačen time**, da se pretvaranje spoja formule (IV) gdje X' predstavlja skupinu $-CH_2-NH-CO-CH_3$ u spoj formule (I) izvodi u nazočnosti nikla i hidrida.
13. Postupak za industrijsku sintezu spoja formule (I) u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačen time**, da se pretvaranje spoja formule (IV) gdje X' predstavlja skupinu $-CH_2-NH-CO-CH_3$ u spoj formule (I) izvodi u nazočnosti paladija i dihidrogena.
14. Postupak za industrijsku sintezu spoja formule (I) u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačen time**, da se pretvaranje spoja formule (IV) gdje X' predstavlja skupinu $-CH_2-NH-CO-CH_3$ u spoj formule (I) izvodi u nazočnosti paladija i zemnoalkalijskih metala.
15. Spoj formule (III) u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačen time**, da se koristi kao intermedijer za sintezu agomelatina formule (I).
16. Spoj formule (III) u skladu s patentnim zahtjevom 15, **naznačen time**, da je odabran od sljedećih spojeva:
 - 1-[(dimetilamino)etil]-7-metoksinaftalen-2-ol;
 - N,N-dibenzil-2-(2-hidroksi-7-metoksinaftalen-1-il)acetamid;
 - 1-(2-hidroksietil)-7-metoksinaftalen-2-ol;
 - 2-(2-hidroksi-7-metoksinaftalen-1-il)acetamid;
 - 7-metoksi-1-(prop-2-en-1-il)naftalen-2-ol.
17. Uporaba spoja formule (III) u skladu s patentnim zahtjevom 15 ili 16, **naznačena time**, da je uporaba u sintezi agomelatina formule (I).
18. Spoj formule (IV) u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačen time**, da se koristi kao intermedijer za sintezu agomelatina formule (I).
19. Spoj formule (IV) u skladu s patentnim zahtjevom 18, **naznačen time**, da je odabran od sljedećih spojeva:
 - 1-(cijanometil)-7-metoksinaftalen-2-il trifluormetansulfonata;
 - 1-[2-(acetilamino)etil]-7-metoksinaftalen-2-il 4-metilbenzensulfonata;
 - 1-[2-(dibenzilamino)etil]-7-metoksinaftalen-2-il trifluormetansulfonata;
 - 1-[2-(acetilamino)etil]-7-metoksinaftalen-2-il propan-1-sulfonata;
 - 1-[2-(2,5-dioksopirolidin-1-il)etil]-7-metoksinaftalen-2-il propan-1-sulfonata;
 - 1-(2-hidroksietil)-7-metoksinaftalen-2-il 4-metilbenzensulfonata;
 - 1-(2-amino-2-oksoetil)-7-metoksinaftalen-2-il 4-metilbenzensulfonata;
 - 7-metoksi-1-(2-oksoetil)naftalen-2-il 4-metilbenzensulfonata;
 - 1-(2,3-dihidroksipropil)-7-metoksinaftalen-2-il 4-metilbenzensulfonata.
20. Uporaba spoja formule (IV) u skladu s patentnim zahtjevom 18 ili 19, **naznačena time**, da je uporaba u sintezi agomelatina formule (I).
21. Spoj formule (V) u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačen time**, da je odabran od sljedećih spojeva:
 - 1-[2-(7-metoksinaftalen-1-il)etil]pirolidin-2,5-diona;
 - 3-(7-metoksinaftalen-1-il)propan-1,2-diola;
 za uporabu kao intermedijera za sintezu agomelatina formule (I).

22. Uporaba spoja formule (V) u skladu s patentnim zahtjevom 21, **naznačena time**, da je uporaba u sintezi agomelatina formule (I).
23. (2-hidroksi-7-metoksinaftalen-1-il)acetonitril, 7-metoksi-1-(2-[[4-metilfenil)sulfonyl]oksi]etil)naftalen-2-il 4-metilbenzensulfonat, 7-metoksi-1-{2-[(propylsulfonyl)oksi]etil}naftalen-2-il propan-1-sulfonat
 5 i 1-[2-(acetilamino)etil]-7-metoksinaftalen-2-il acetat, **naznačeni time**, da su za uporabu kao intermedijeri za sintezu agomelatina formule (I).
24. Uporaba (2-hidroksi-7-metoksinaftalen-1-il)acetonitrila, 7-metoksi-1-(2-[[4-metilfenil)sulfonyl]oksi]etil)naftalen-2-il 4-metilbenzensulfonata, 7-metoksi-1-{2-[(propylsulfonyl)oksi]etil}naftalen-2-il propan-1-sulfonata i 1-[2-(acetilamino)etil]-7-metoksinaftalen-2-il acetata u skladu s patentnim zahtjevom 23, **naznačena time**, da je uporaba u sintezi agomelatina formule (I).
- 10 25. Spoj formule (VI):



naznačen time, da se koristi kao intermedijer za sintezu agomelatina formule (I).

- 15 26. Uporaba spoja formule (VI) u skladu s patentnim zahtjevom 25, **naznačena time**, da je uporaba u sintezi agomelatina formule (I).
27. Uporaba spoja formule (II) u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačena time**, da je uporaba u sintezi agomelatina formule (I).
28. Postupak za sintezu agomelatina u skladu s patentnim zahtjevom 1, koji započinje od spoja formule (III),
 20 **naznačen time**, da se spoj formule (III) dobiva sintetskim postupkom u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 5.
29. Postupak za sintezu agomelatina u skladu s patentnim zahtjevom 1, koji započinje od spoja formule (IV), **naznačen time**, da se spoj formule (IV) dobiva sintetskim postupkom u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 8.