

(12)

PREVOD ZAHTEVKOV EVROPSKEGA PATENTA

(21) Številka predmeta: **201231240**

(51) Int. Cl. (2018.01)

(22) Datum prijave: **01.03.2012**

C07D 213/00 C07D 417/00

(46) Datum objave prevoda zahtevkov:
30.04.2018

(96) Evropska patentna prijava:
01.03.2012 EP 12706843.5

(30) Prednostna pravica:
03.03.2011 US 201161448774 P

(87) Objava mednarodne patentne prijave:
WO 2012/117071, 07.09.2012

(86) Mednarodna patentna prijava:
01.03.2012 WO PCT/EP2012/053559

(97) Objava evropskega patenta:
EP 2681192 B1, 27.12.2017

(72) Izumitelji: **ERB Bernhard, CH-4132 Muttensz 1, CH;
GALLOU Isabelle Sylvie, CH-4002 Basel, CH;
KLEINBECK Florian Karl, CH-4002 Basel, CH**

(73) Imetnik: **Novartis AG,
Lichtstrasse 35, 4056 Basel, CH**

(74) Zastopnik: **Patentna pisarna d.o.o., Čopova 14, p.p. 1725, 1001 Ljubljana, SI**

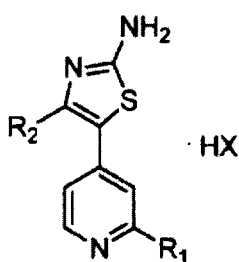
(54) **SINTEZA DERIVATOV 2-KARBOKSAMID CIKLOAMINO SEČNINE**

EP 2681192 B1

Sinteza derivatov 2-karboksamid cikloamino sečnine

Patentni zahtevki

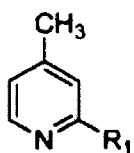
1. Postopek za izdelavo spojine s formulo (V):



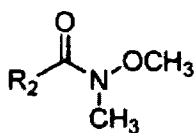
(V)

ki obsega naslednje stopnje:

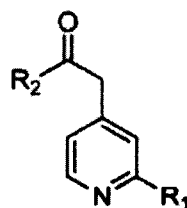
stopnja A: kontaktiranje spojine s formulo (I) s topilom in bazo in kontaktiranje dobljene zmesi s spojino s formulo (II), tako da nastane spojina s formulo (III):



(I)



(II)

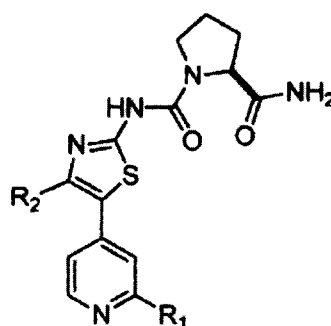


(III)

stopnja B: kontaktiranje spojine s formulo (III) s tiosečnino v reakcijski zmesi, ki obsega topilo in oksidacijsko sredstvo, tako da nastane spojina s formulo (V);

kjer je R_1 ciklični ali aciklični, razvejen ali raven C_1 - C_7 -alkil, ki je lahko po izbiri substituiran enkrat ali večkrat z devterijem, halogenom ali C_3 - C_5 -cikloalkilom; in kjer je R_2 izbran izmed (1) vodika, (2) fluoro, kloro, (3) po izbiri substituiranega metila, kjer so substituenti neodvisno izbrani izmed enega ali več, prednostno enega do treh, od naslednjih delov: devterij, fluoro, kloro, dimetilamino; in kjer je X izbran iz skupine, ki jo sestavljajo halogenid, karboksilat in sulfonat.

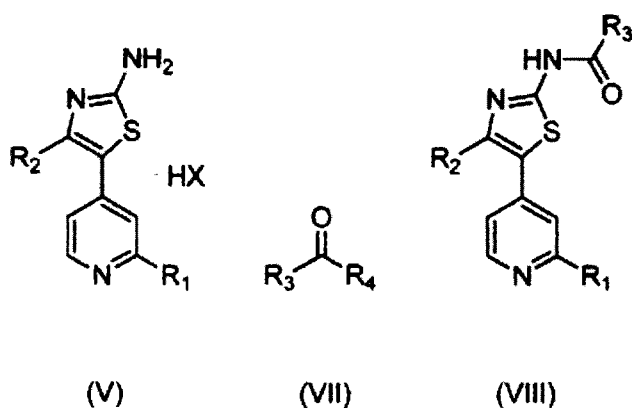
2. Postopek za izdelavo spojine s formulo (X):



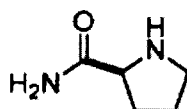
(X)

ki obsega izdelavo spojine s formulo (V) po postopku po zahtevku 1 in nadalje obsega naslednje stopnje:

stopnja C: kontaktiranje spojine s formulo (V) s spojino s formulo (VII) v reakcijski zmesi, ki obsega topilo in bazo, tako da nastane spojina s formulo (VIII):



stopnja D: kontaktiranje spojine s formulo (VIII) s spojino s formulo (IX) v reakcijski zmesi, ki obsega topilo, tako da nastane spojina s formulo (X):



(IX)

kjer so R_1 , R_2 in X , kot je definirano v zahtevku 1;

kjer sta R_3 in R_4 neodvisno izbrana iz skupine, ki jo sestavljajo halogen, heteroaril, alkoksi in ariloksi;

kjer so heteroarilni, alkoksi in ariloksi deli od R_3 in R_4 po izbiri neodvisno substituirani enkrat ali večkrat z alkilom, alkoksi, halogenom in nitro.

3. Postopek po zahtevku 1 ali 2, kjer topilo iz stopnje A obsega eno ali več topil, izbranih izmed aromatskih topil, alifatskih topil, halogeniranih topil, polarnih aprotičnih topil in etrskih topil.

4. Postopek po zahtevku 3, kjer topilo iz stopnje A obsega tetrahidrofuran.

5. Postopek po katerem koli od prejšnjih zahtevkov, kjer topilo iz stopenj B, C in D neodvisno obsega eno ali več topil, izbranih izmed aromatskih topil, alifatskih topil, halogeniranih topil, etrskih topil, polarnih aprotičnih topil, vode in alkoholnih topil.

6. Postopek po zahtevku 5,

(i) kjer topilo iz stopnje B obsega toluen in etanol ali

(ii) kjer topilo iz stopnje C obsega tetrahidrofuran ali

(iii) kjer topilo iz stopnje D obsega tetrahidrofuran in vodo.

7. Postopek po katerem koli od prejšnjih zahtevkov, kjer je baza iz stopnje A litijev diizopropilamid.

8. Postopek po katerem koli od prejšnjih zahtevkov, kjer je baza iz stopnje C amin.

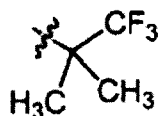
9. Postopek po zahtevku 8, kjer je baza iz stopnje C piridin.

10. Postopek po katerem koli od prejšnjih zahtevkov, kjer je oksidacijsko sredstvo iz stopnje B elektrofilni halogenski reagent.

11. Postopek po zahtevku 10, kjer je oksidacijsko sredstvo iz stopnje B N-bromosukcinimid.

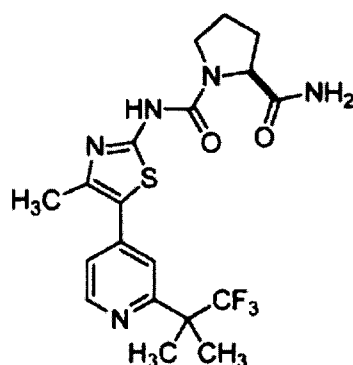
12. Postopek po katerem koli od prejšnjih zahtevkov, kjer topilo iz stopnje A obsega tetrahidrofuran, baza iz stopnje A je litijev diizopropilamid, topilo iz stopnje B obsega toluen in etanol, oksidacijsko sredstvo iz stopnje B je N-bromosukcinimid, topilo iz stopnje C obsega tetrahidrofuran, baza iz stopnje C je piridin in topilo iz stopnje D obsega tetrahidrofuran in vodo.

13. Postopek po katerem koli od prejšnjih zahtevkov, kjer je R_1 :



R_2 je metil, R_3 je fenoksi, R_4 je klor in X je brom.

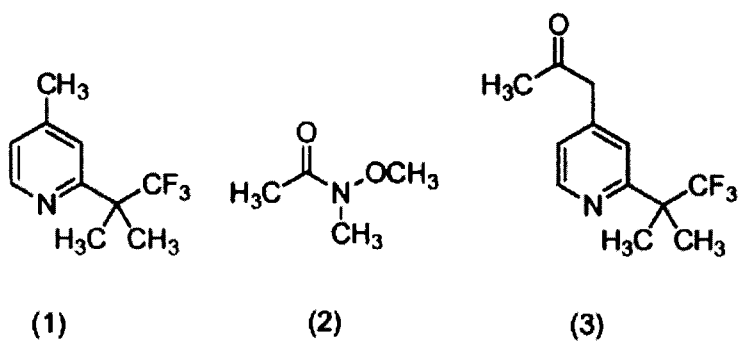
14. Postopek za izdelavo spojine s formulo (10):



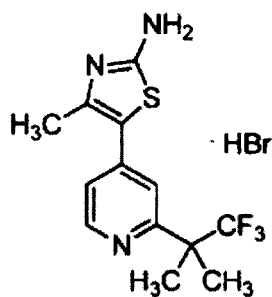
(10)

ki obsega naslednje stopnje:

stopnja A: kontaktiranje spojine s formulo (1) s topilom in bazo in kontaktiranje dobljene zmesi s spojino s formulo (2), tako da nastane spojina s formulo (3):

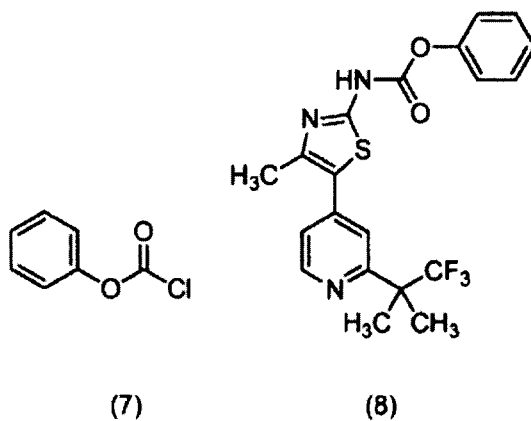


stopnja B: kontaktiranje spojine s formulo (3) s tiosečnino v reakcijski zmesi, ki obsega topilo in oksidacijsko sredstvo, tako da nastane spojina s formulo (5):



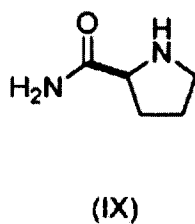
(5)

stopnja C: kontaktiranje spojine s formulo (5) s spojino s formulo (7) v reakcijski zmesi, ki obsega topilo in bazo, tako da nastane spojina s formulo (8):



in

stopnja D: kontaktiranje spojine s formulo (8) s spojino s formulo (IX) v reakcijski zmesi, ki obsega topilo, tako da nastane spojina s formulo (10):



15. Spojina s formulo (1):

