



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20170167 T1



HR P20170167 T1

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

(51) MKP:

C07D 239/47 (2006.01)
C07D 239/69 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 25.08.2017.

(21) Broj predmeta: P20170167T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 01.02.2017.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP2012068068
Datum podnošenja međunarodne prijave: 14.09.2012.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 12759136.0
Datum podnošenja europske prijave patenta: 14.09.2012.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2013037942
Datum međunarodne objave: 21.03.2013.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 2755957 A1
Datum objave europske prijave patenta: 23.07.2014.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 2755957 B1
Datum objave europskog patenta: 02.11.2016.

(31) Broj prve prijave: 11181280
11188602
11195581

(32) Datum podnošenja prve prijave: 14.09.2011.
10.11.2011.
23.12.2011.

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

(73) Nositelj patenta:

(72) Izumitelji:

LEK Pharmaceuticals d.d., Verovskova 57, 1526 Ljubljana, SI
Nened Maras, c/o Lek Pharmaceuticals d.d., Verovskova 57, 1526
Ljubljana, SI
Borut Zupancic, Lek Pharmaceuticals d.d., Verovskova 57, 1526
Ljubljana, SI

(74) Zastupnik:

CPZ - CENTAR ZA PATENTE d.o.o., 10000 Zagreb, HR

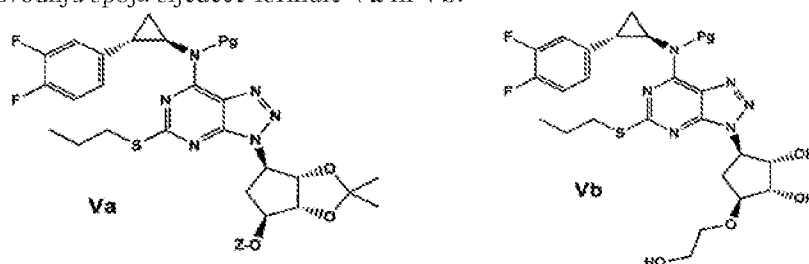
(54) Naziv izuma:

SINTEZA SPOJEVA TRIAZOLOPIRIMIDINA

HR P20170167 T1

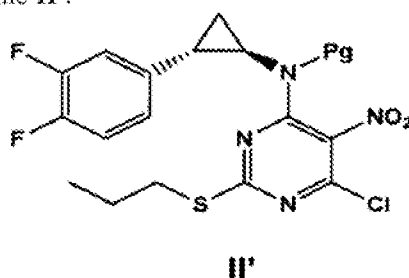
PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Postupak za proizvodnju spoja sljedeće formule **Va** ili **Vb**:

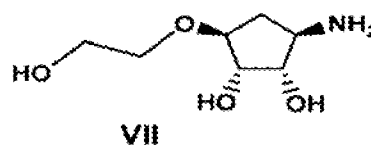
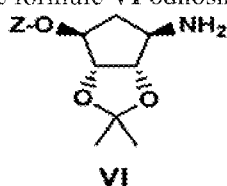


5 **naznačen time, da** Pg je amino-zaštitna skupina, a Z je vodik, hidroksietil ili skupina koja se može pretvarati u hidroksietil, pri čemu postupak obuhvaća sljedeće korake:

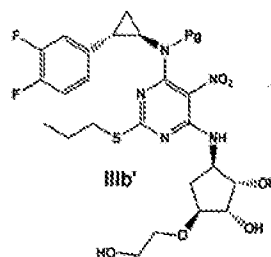
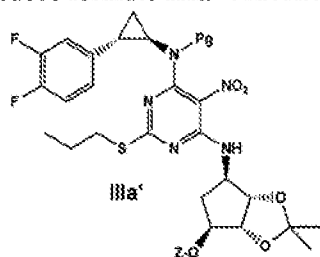
(i) reakcija spoja sljedeće formule **II'**:



gdje je Pg prethodno definiran,
10 sa spojem sljedeće formule **VI** odnosno **VII**:

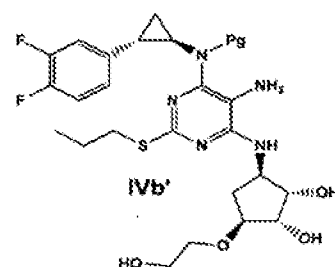
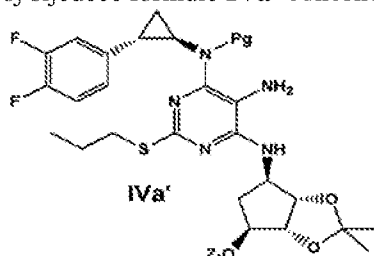


gdje je Z prethodno definiran,
kako bi se dobio spoj sljedeće formule **IIIa'** odnosno **IIIb'**:



15 dok su Pg i Z prethodno definirani,

(ii) redukcija nitro-skupine iz spoja formule **IIIa'** odnosno **IIIb'** u amino-skupinu, kako bi se dobio spoj sljedeće formule **IVa'** odnosno **IVb'**:

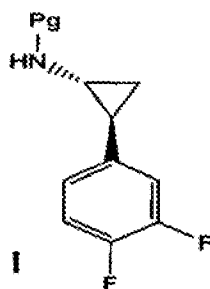


i

20 (iii) nitrozacija spoja formule **IVa'** odnosno **IVb'**, kako bi se dobio spoj formule **Va** odnosno **Vb**.

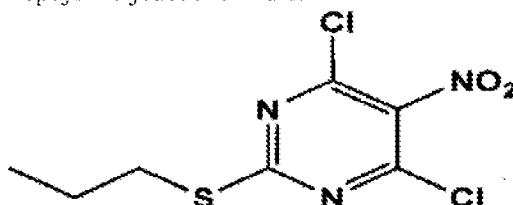
2. Postupak prema zahtjevu 1, **naznačen time, da** se spoj formule **II'** proizvodi tako, da postupak obuhvaća jedan ili drugi od sljedećih koraka:

(0-1) pripremanje spoja sljedeće formule **I**:



gdje Pg je amino-zaštitna skupina, i

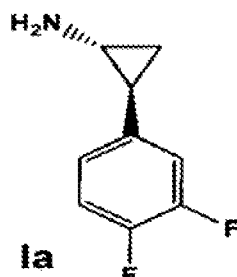
(0-2) reakcija spoja formule **I** sa spojem sljedeće formule:



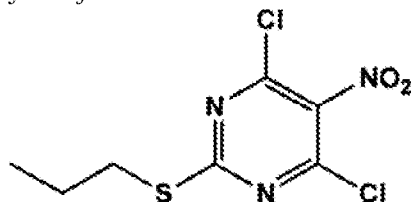
kako bi se dobio spoj formule **II'**;

ili

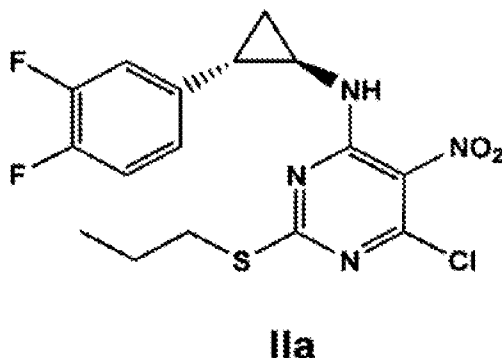
(0-1') pripremanje spoja sljedeće formule **Ia**:



(0-2') reakcija spoja formule **Ia** sa spojem sljedeće formule:



kako bi se dobio spoj sljedeće formule **IIa**:



i

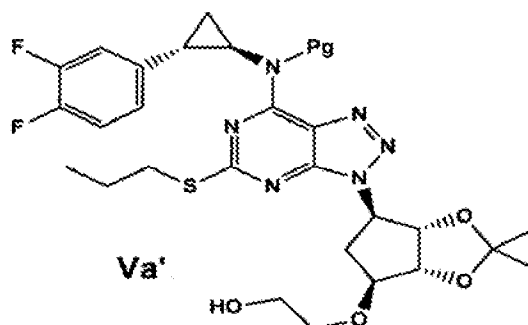
(0-3') uvođenje amino-zaštitne skupine Pg, kako bi se dobio spoj formule **II'**.

3. Postupak prema zahtjevu 1 ili 2, **naznačen time**, da se koraci od (i) do (iii), prema potrebi također i proizvodnja spoja formule **II'**, provode u jednolončanom postupku.

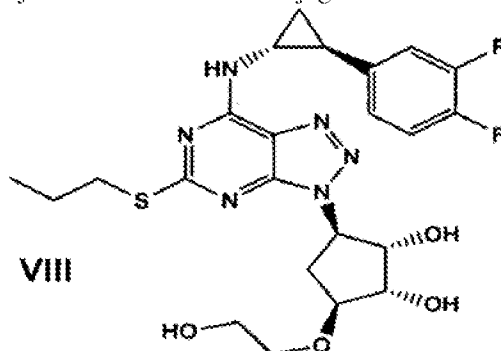
4. Postupak prema bilo kojem od prethodnih zahtjeva, **naznačen time**, da se koraci (i) i (ii), prema potrebi također i koraci od (0-1) do (0-2) ili od (0-1') do (0-3'), provode pod bazičnim uvjetima u prisutnosti lužina, i/ili se korak (iii) provodi u kiselinskim uvjetima.

5. Postupak prema bilo kojem od prethodnih zahtjeva, **naznačen time**, da Z je vodik ili skupina koja se može pretvarati u hidroksietil, a nakon proizvodnje spoja formule **Va**, uvodi se hidroksietil-skupina, kako bi se dobio spoj sljedeće

formule **Va'**:

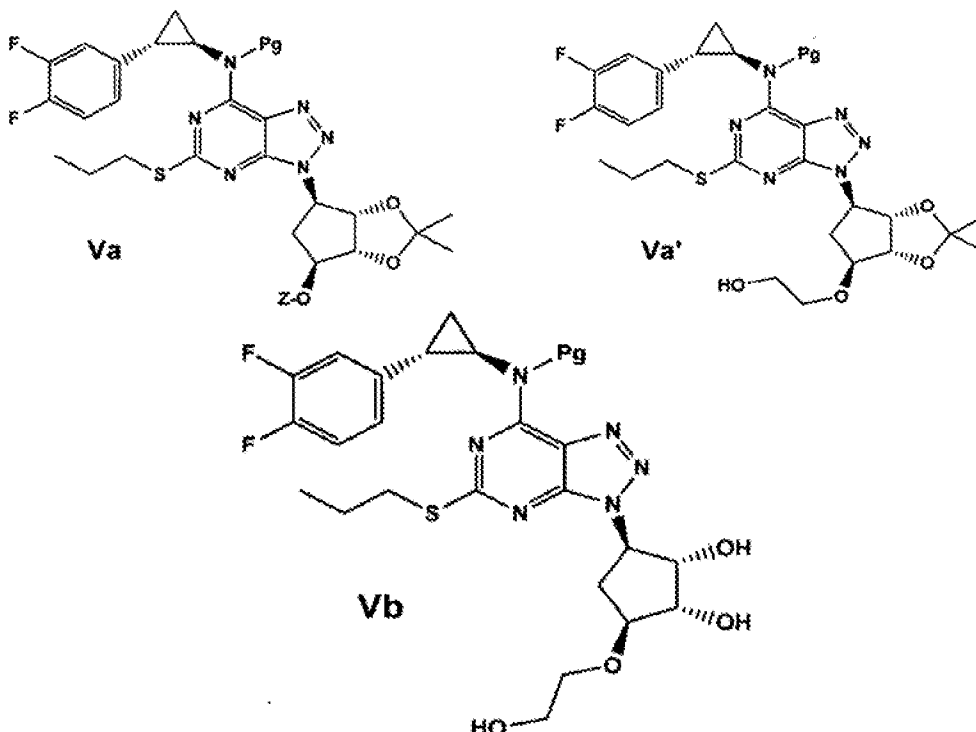


6. Postupak prema bilo kojem od prethodnih zahtjeva, **naznačen time, da** se Pg odabire iz skupine koju čine amino-zaštitne skupine tipa oksikarbonila, amino-zaštitne skupine tipa karbamata i amino-zaštitne skupine tipa sulfonila, a poželjno je Pg odabran iz skupine koju čine: tert-butiloksikarbonil (Boc), karbobenziloksi (Cbz), metansulfonil (Ms), benzensulfonil (Bs), p-toluensulfonil (Ts) i 2-naftalensulfonil.
7. Postupak za proizvodnju spoja sljedeće formule **VIII** ili njegove soli:



naznačen time, da obuhvaća sljedeće korake:

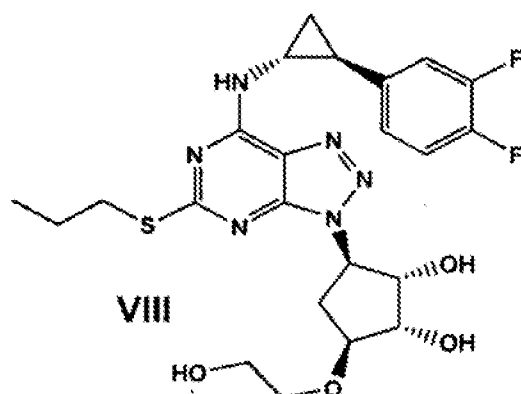
- (i) proizvodnja spoja sljedeće formule **Va**, **Va'** ili **Vb**, prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 6:



pri čemu su Pg i Z prethodno definirani, no ako je Z vodik u spoju formule **Va**, ili je skupina koja se može pretvarati u hidroksietil, tada se uvodi hidroksietil-skupina, kako bi se dobio spoj formule **Va'**,

- (ii) izvođenje reakcije ili reakcija deprotekcije za odstranjivanje Pg, odnosno izvođenje reakcije ili reakcija deprotekcije od vicinalne hidroksil-zaštitne skupine na pentan-prstenu u spoju formule **Va** odnosno **Va'**,
- (iii) prema potrebi tvorba soli od spoja formule **VIII**.

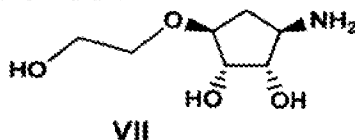
8. Postupak za proizvodnju farmaceutskog sastava koji sadrži spoj sljedeće formule **VIII** ili njegovu sol:



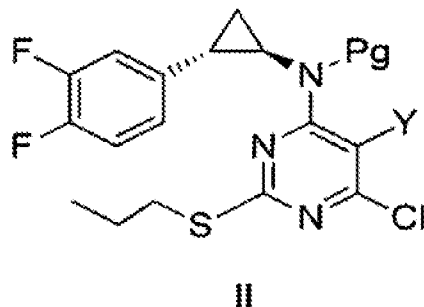
naznačen time, da obuhvaća sljedeće korake:

- 5 (i) proizvodnja spoja formule **VIII** ili njegove soli prema zahtjevu 7, i
(ii) miješanje spoja formule **VIII** ili njegove soli, s farmaceutski prihvatljivim nosačem i/ili s pomoćnim sredstvom.

9. Spoj, **naznačen time, da** ima sljedeću formulu **VII**:

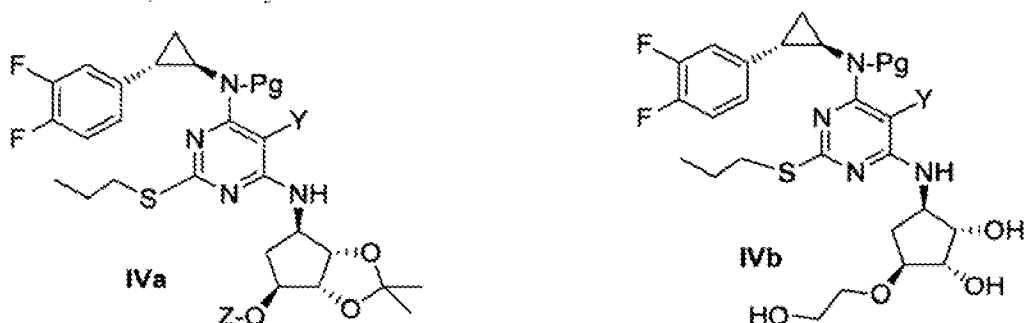


10 10. Spoj, **naznačen time, da** ima sljedeću formulu **II**:



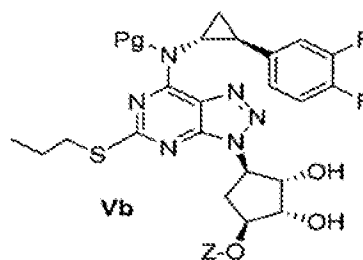
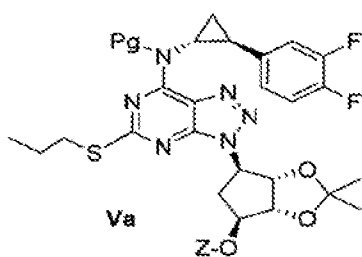
gdje Pg je amino-zaštitna skupina odabrana iz skupine koju čine amino-zaštitne skupine tipa oksikarbonila i amino-zaštitne skupine tipa sulfonila, a poželjno je Pg odabran iz skupine koju čine: tert-butiloksikarbonil (Boc), karbobenziloksi (Cbz), metansulfonil (Ms), benzensulfonil (Bs), p-toluensulfonil (Ts) i 2-naftalensulfonil, te Y je NO₂ ili NH₂.

11. Spoj, **naznačen time, da** ima sljedeću formulu **IVa** ili **IVb**:



gdje Pg je amino-zaštitna skupina odabrana iz skupine koju čine amino-zaštitne skupine tipa oksikarbonila i amino-zaštitne skupine tipa sulfonila, a poželjno je Pg odabran iz skupine koju čine: tert-butiloksikarbonil (Boc), karbobenziloksi (Cbz), metansulfonil (Ms), benzensulfonil (Bs), p-toluensulfonil (Ts) i 2-naftalensulfonil, dok Y je NO₂ ili NH₂, a Z je vodik, hidroksietil ili skupina koja se može pretvarati u hidrioksietil.

12. Spoj, **naznačen time, da** ima sljedeću formulu **Va** ili **Vb**:



gdje Pg je amino-zaštitna skupina odabrana iz skupine koju čine amino-zaštitne skupine tipa oksikarbonila i amino-zaštitne skupine tipa sulfonila, a poželjno je Pg odabran iz skupine koju čine: tert-butiloksikarbonil (Boc), karbobenziloksi (Cbz), metansulfonil (Ms), benzensulfonil (Bs), p-toluensulfonil (Ts) i 2-naftalensulfonil, a Z je vodik, hidroksietil ili skupina koja se može pretvarati u hidrioksietil.

5

13. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 11 do 12, **naznačen time, da** Z je odabran od vodika, hidroksietila i $-\text{CH}_2\text{-CO-OCH}_3$.

14. Uporaba spoja prema bilo kojem od zahtjeva 9 do 13, **naznačena time, da** je za proizvodnju ticagrelora.