



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20200426 T1



HR P20200426 T1

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

(51) MKP:

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

C07D 239/94 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 04.09.2020.

(21) Broj predmeta: P20200426T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 16.03.2020.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/KR2012008077
Datum podnošenja međunarodne prijave: 05.10.2012.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 12838558.0
Datum podnošenja europske prijave patenta: 05.10.2012.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2013051883
Datum međunarodne objave: 11.04.2013.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 2763981 A2
Datum objave europske prijave patenta: 13.08.2014.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 2763981 B1
Datum objave europskog patenta: 08.01.2020.

(31) Broj prve prijave: 20110101422 (32) Datum podnošenja prve prijave: 05.10.2011. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: KR

(73) Nositelj patenta: Hanmi Science Co., Ltd., 550 Dongtangiheung-ro, Dongtan-myeon, Hwaseong-si, Gyeonggi-do 445-813, KR
(72) Izumitelji: Keuk Chan Bang, Mansu Jugong Apt., 1104-1203 Mansu 2-dong, Namdong-gu Incheon-si, 405-744, KR
Young Ho Moon, Hwanggolmaeul Jugong Apt. 146-1203 Youngtong-dong Youngtong-gu, Suwon-si Gyeonggi-do 443-740, KR
Young Kil Chang, Lake Palace 121-130144 Jamsil-dong Songpa-gu, Seoul 138-220, KR

(74) Zastupnik: ZMP IP d.o.o., 10000 Zagreb, HR

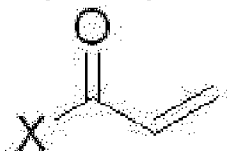
(54) Naziv izuma: POSTUPAK ZA PRIPREMU 1-(4-(4-(3,4-DIKLORO-2-FLUOROFENILAMINO)-7-METOKSIKINAZOLIN-6-ILOKSI)PIPERI DIN-1-IL)-PROP-2-EN-1-ON HIDROKLORIDA I POSREDNICI KOJI SE KORISTE

HR P20200426 T1

PATENTNI ZAHTJEVI

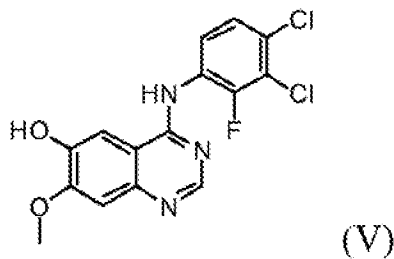
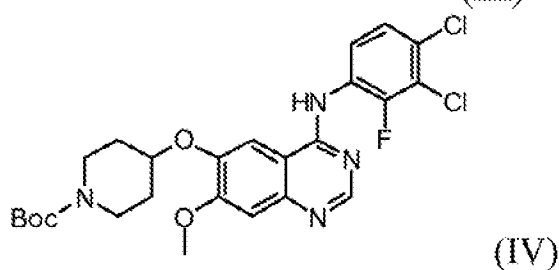
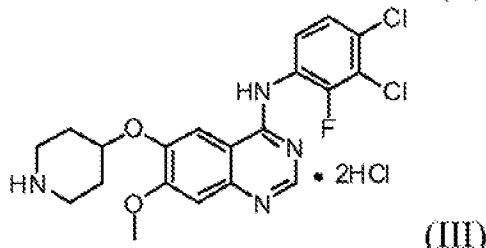
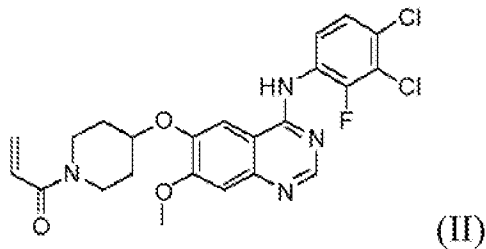
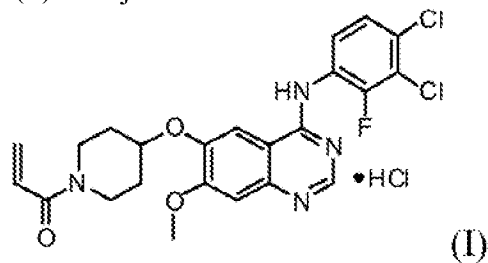
1. Postupak za pripremu 1-(4-(4-(3,4-dikloro-2-fluorofenilamino)-7-metoksikinazolin-6-iloksi)piperdin-1-il)-prop-2-en-1-on hidroklorida formule (I), koji obuhvaća korake:

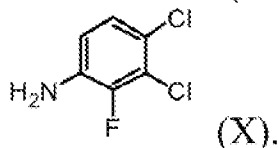
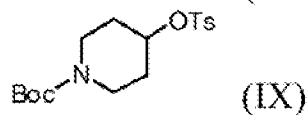
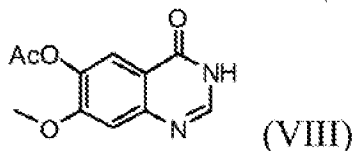
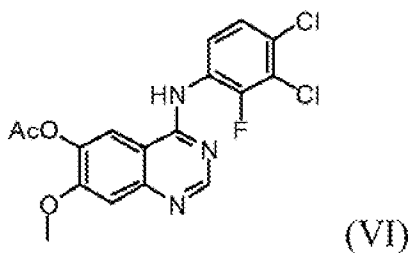
- (1) podvrgavanje spoja formule (VIII) reakciji s halogenirajućim sredstvom u prisutnosti organske baze, nakon čega slijedi reakcija sa spojem formule (X), čime se dobiva spoj formule (VI);
- (2) podvrgavanje spoja formule (VI) reakciji s otopinom amonijaka u polarnom protonskom otapalu, čime se dobiva spoj formule (V);
- (3) podvrgavanje spoja formule (V) reakciji sa spojem formule (IX) u inertnom polarnom aprotičkom otapalu u prisutnosti baze, čime se dobije spoj formule (IV);
- (4) podvrgavanje spoja formule (IV) reakciji s klorovodičnom kiselinom u inertnom otapalu, čime se dobiva spoj formule (III);
- (5) podvrgavanje spoja formule (III) reakciji akrilacije sa



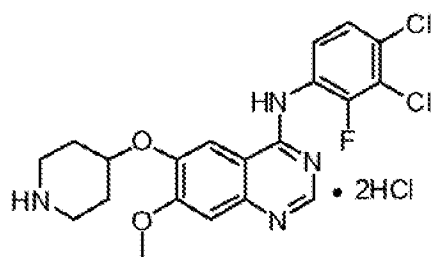
(pri čemu je X halogen) u prisutnosti baze, da se dobije spoj formule (II); i

- (6) podvrgavanje spoja formule (II) reakciji s klorovodičnom kiselinom radi dobivanja spoja formule (I):

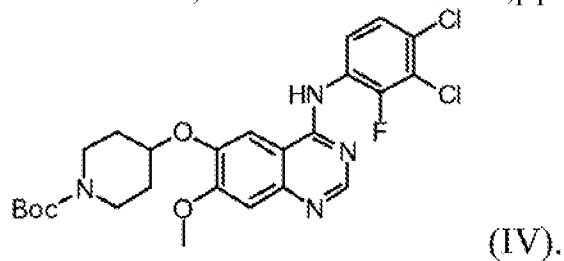




2. Postupak prema zahtjevu 1, naznačen time što se korak (1) provodi u otapalu koje je odabrano iz skupine koja se sastoji od toluena, benzena i njihove smjese.
3. Postupak prema zahtjevu 1, naznačen time da je navedena organska baza u koraku (1) odabrana iz skupine koja se sastoji od diizopropilamina, trietilamina, diizopropil etilamina, dietilamina, piridina, 4-dimetilpiridina, morfolina i njihove smjese.
4. Postupak prema zahtjevu 1, naznačen time što je navedeno halogenirajuće sredstvo u koraku (1) izabrano iz skupine koja se sastoji od tionil klorida, fosforuzoksi klorida i njihove smjese.
5. Postupak prema zahtjevu 1, naznačen time da je navedeno polarno protonsko otapalo u koraku (2) izabrano iz skupine koja se sastoji od metanola, etanola, propanola i njihove smjese.
6. Postupak prema zahtjevu 1, naznačen time da je rečeno inertno polarno aprotično otapalo u koraku (3) izabrano iz skupine koja se sastoji od N, N-dimetilformamida, N, N-dimetilacetamida, N-metilpirolidin-2-ona, dimetil sulfoksida i a njihova smjesa.
7. Postupak prema zahtjevu 1, naznačen time da je baza u koraku (3) karbonatna sol alkalijskog metala odabrana iz skupine koju čine natrijev hidrogenkarbonat, kalijev karbonat, cezij karbonat i njihova smjesa.
8. Metoda iz zahtjeva 7, naznačena time, da se navedena baza koristi u količini od 1 do 5 molnih ekvivalenata na osnovi 1 mol ekvivalenta spoja formule (V).
9. Postupak prema zahtjevu 1, naznačen time da je rečeno inertno otapalo u koraku (4) izabrano iz skupine koja se sastoji od metanola, etanola, propanola, etil acetata, metil acetata, acetona i njihove smjese.
10. Postupak prema zahtjevu 1, naznačen time da se navedena klorovodična kiselina u koraku (4) koristi u količini od 3 do 10 mola ekvivalenata na osnovi 1 mol ekvivalenta spoja formule (IV).
11. Metoda prema zahtjevu 1, naznačena time što se korak (5) provodi u organskom otapalu odabranom iz skupine koja se sastoji od tetrahidrofurana, etil acetata, acetona, 1,4-dioksana, acetonitrila, diklorometana, tetraklorida ugljika, kloroforma, N, N -dimetil formamid i dimetilsulfoksid, ili mješavina navedenog organskog otapala i vode.
12. Postupak prema zahtjevu 1, naznačen time da je rečena baza u koraku (5) odabrana iz skupine koju čine natrijev karbonat, kalcijev karbonat, kalijev karbonat, natrijev hidroksid, kalijev hidroksid, ezijev karbonat, diizopropilamin, trietilamin, diizopropiletilamin i dietilamin.
13. Postupak prema zahtjevu 1, naznačen time, da se navedena baza u koraku (5) koristi u količini od 3 do 5 molnih ekvivalenata na osnovi 1 mol ekvivalenta spoja formule (III).
14. Postupak prema zahtjevu 1, naznačen time da korak (5) nadalje uključuje podvrgavanje spoja formule (II) rekristalizaciji vodenim acetonom u količini od 15 do 30 (w / v) puta, u odnosu na količinu spoja formule (III).
15. Postupak prema zahtjevu 1, naznačen time što se korak (6) provodi u organskom otapalu odabranom iz skupine koja se sastoji od metanola, etanola, propanola, izopropanola, butanola, etil acetata, acetona, tetrahidrofurana, acetonitrila, 1,4-dioksana i njihova smjesa.
16. N-(3,4-dikloro-2-fluorofenil)-7-metoksi-6-(piperidin-4-iloksi)kvinaolin-4-amin dihidroklorid formule (III):



17. *tert*-butil 4-(4-(3,4-dikloro-2-fluorofenilamino)-7-metoksikinazolin-6-iloksi)piperidin-1-karboksilat formule (IV):



18. 4-(3,4-dikloro-2-fluorofenilamino)-7-metoksikinazolin-6-ol formule (V):

