(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator dokumenta: HR P20120496 T1

HR P20120496 T1

(12) PRIJEVOD PATENTNIH ZAHTJEVA EUROPSKOG PATENTA

(51) MKP:
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/4188 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 31.07.2012.

(21) Broj predmeta: P20120496T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 13.06.2012.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/FR2008000054
Datum podnošenja međunarodne prijave: 17.01.2008.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 08761773.4
Datum podnošenja europske prijave patenta: 17.01.2008.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2008107543
Datum međunarodne objave: 12.09.2008.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 2106401 A2
Datum objave europske prijave patenta: 07.10.2009.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 2106401 B1
Datum objave europskog patenta: 14.03.2012.

(31) Broj prve prijave: 0700356 (32) Datum podnošenja prve prijave: 19.01.2007. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: FR

(73) Nositelj patenta: **SANOFI, 54 rue La Boétie, 75008 Paris, FR**

(72) Izumitelji: **Laurent Dubois, c/o Sanofi-aventis Département Brevets, 174, avenue de France, 75013 Paris, FR**
Yannick Evanno, c/o Sanofi-aventis Département Brevets, 174, avenue de France, 75013 Paris, FR
André Malanda, c/o Sanofi-aventis Département Brevets, 174, avenue de France, 75013 Paris, FR

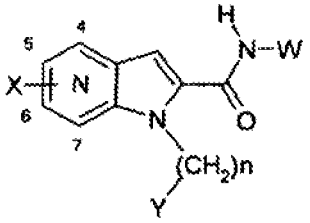
(74) Zastupnik: Hraste & Partneri odvjetničko društvo, 10000 Zagreb, HR

(54) Naziv izuma: **DERIVATI PIROLOPIRIDIN-2-KARBOKSAMIDA, NJIHOVO DOBIVANJE I UPOTREBA U TERAPIJI**

HR P20120496 T1

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Spoj, **naznačen time** što ima formulu (I)



(I)

n je 0, 1, 2 ili 3;

pirolopiridinska jezgra je pirolo[3,2-*b*]piridinska skupina, pirolo[3,2-*c*]piridinska skupina, pirolo[2,3-*c*]piridinska skupina ili pirolo[2,3-*b*]piridinska skupina;

pirolopiridinska jezgra je izborno supstituirana na položaju ugljika 4, 5, 6 i/ili 7 s jednim ili više istih ili međusobno različitih supstituenata X, koje se bira između atoma halogena ili C_1-C_6-alkilne, C_3-C_7-cikloalkilne, C_3-C_7-cikloalkil-C_1-C_3-alkilenske, C_1-C_6-fluoralkilne, C_1-C_6-alkoksilne, C_3-C_7-cikloalkoksilne, C_3-C_7-cikloalkil-C_1-C_3-alkilen-O-, C_1-C_6-fluoralkoksilne, cijano, C(O)NR_1R_2, nitro, NR_1R_2, C_1-C_6-tioalkilne, -S(O)-C_1-C_6-alkilne, -S(O)$_2$-C_1-C_6-alkilne, $SO_2NR_1R_2$, NR_3COR_4, $NR_3SO_2R_5$, arilne, aril-C_1-C_5-alkilenske, heteroarilne ili heteroaril-C_1-C_5-alkilenske skupine, gdje aril ili heteroaril mogu biti izborno supstituirani s jednim ili više supstituenata koje se bira između halogena, C_1-C_6-alkilne, C_3-C_6-cikloalkilne, C_3-C_7-cikloalkil-C_1-C_3-alkilen-O-, C_1-C_6-fluoralkilne, C_1-C_6-alkoksilne, C_3-C_7-cikloalkoksilne, C_3-C_7-cikloalkil-C_1-C_3-alkilen-O-, C_1-C_6-fluoralkoksilne, nitro ili cijano skupine;

Y predstavlja heteroaril izborno supstituiran s jednom ili više skupine koje se bira između atoma halogena ili C_1-C_8-alkilne, C_3-C_7-cikloalkilne, C_3-C_7-cikloalkil-C_1-C_3-alkilenske, C_1-C_6-fluoralkilne, hidroksilne, C_1-C_8-alkoksilne, C_3-C_7-cikloalkoksilne, C_3-C_8-cikloalkil-C_1-C_6-alkilen-O-, C_1-C_6-fluoralkoksilne, cijano, C(O)NR_1R_2, nitro, NR_1R_2, C_1-C_6-tioalkilne, C_1-C_6-tiofluoralkilne, tiol, -S(O)-C_1-C_6-alkilne, -S(O)-C_3-C_7-cikloalkilne, -S(O)-C_1-C_6-alkilen-C_3-C_7-cikloalkilne, -S(O)$_2$-C_1-C_6-alkilne, -S(O)$_2$-C_3-C_7-cikloalkilne, -S(O)$_2$-C_1-C_6-alkilen-C_3-C_7-cikloalkil $SO_2NR_1R_2$, NR_3COR_4, $NR_3SO_2R_5$, arilne, aril-C_1-C_5-alkilenske, heteroarilne ili heteroaril-C_1-C_5-alkilenske skupine, gdje aril ili heteroaril mogu biti izborno supstituirani s jednim ili više supstituenata koje se bira između halogena, C_1-C_6-alkilne, C_3-C_7-cikloalkilne, C_3-C_7-cikloalkil-C_1-C_3-alkilenske, C_1-C_6-fluoralkilne, C_1-C_6-alkoksilne, C_3-C_7-cikloalkoksilne, C_3-C_7-cikloalkil-C_1-C_6-alkilen-O-, C_1-C_6-fluoralkoksilne, nitro ili cijano skupine;

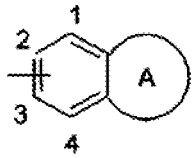
R_1 i R_2, predstavljaju, međusobno neovisno, atom vodika ili C_1-C_6-alkilnu, C_3-C_7-cikloalkilnu, C_3-C_7-cikloalkil-C_1-C_3-alkilensku, arilnu, aril-C_1-C_5-alkilensku, heteroarilnu ili heteroaril-C_1-C_5-alkilensku skupinu, gdje aril ili heteroaril mogu biti izborno supstituirani s jednim ili više supstituenata koje se bira između halogena, C_1-C_6-alkilne, C_3-C_7-cikloalkilne, C_3-C_7-cikloalkil-C_1-C_3-alkilenske, C_1-C_6-fluoralkilne, C_1-C_6-alkoksilne, C_3-C_7-cikloalkoksilne, C_3-C_7-cikloalkil-C_1-C_8-alkilen-O-, C_1-C_6-fluoralkoksilne, nitro ili cijano skupine;

ili R_1 i R_2, zajedno s atom dušika koji ih nosi, tvore azetidinsku, pirolidinsku, piperidinsku, azepinsku, morfolinsku, tiomorfolinsku, piperazinsku ili homopiperazinsku skupinu, gdje je ta skupina izborno supstituirana s C_1-C_6-alkilnom, C_3-C_7-cikloalkilnom, C_3-C_7-cikloalkil-C_1-C_3-alkilenskom, arilnom, aril-C_1-C_5-alkilenskom, heteroarilnom ili heteroaril-C_1-C_5-alkilenskom skupinom, gdje aril ili heteroaril mogu biti izborno supstituirani s jednim ili više supstituenata koje se bira između halogena, C_1-C_6-alkilne, C_3-C_7-cikloalkilne, C_3-C_7-cikloalkil-C_1-C_3-alkilenske, C_1-C_6-fluoralkilne, C_1-C_6-alkoksilne, C_3-C_7-cikloalkoksilne, C_3-C_7-cikloalkil-C_1-C_6-alkilen-O-, C_1-C_6-fluoralkoksilne, nitro ili cijano skupine;

R_3 i R_4 predstavljaju, međusobno neovisno, atom vodika ili C_1-C_6-alkilnu, C_3-C_7-cikloalkilnu, C_3-C_7-cikloalkil-C_1-C_3-alkilensku, arilnu, aril-C_1-C_5-alkilensku, heteroarilnu ili heteroaril-C_1-C_5-alkilensku skupinu, gdje aril ili heteroaril mogu biti izborno supstituirani s jednim ili više supstituenata koje se bira između halogena, C_1-C_6-alkilne, C_3-C_7-cikloalkilne, C_3-C_7-cikloalkil-C_1-C_3-alkilenske, C_1-C_6-fluoralkilne, C_1-C_6-alkoksilne, C_3-C_7-cikloalkoksilne, C_3-C_7-cikloalkil-C_1-C_6-alkilen-O-, C_1-C_6-fluoralkoksilne, nitro ili cijano skupine;

R_5 predstavlja C_1-C_6-alkilnu, C_3-C_7-cikloalkilnu, C_3-C_7-cikloalkil-C_1-C_3-alkilensku, arilnu, aril-C_1-C_5-alkilensku, heteroarilnu ili heteroaril-C_1-C_5-alkilensku skupinu, gdje aril ili heteroaril mogu biti izborno supstituirani s jednim ili više supstituenata koje se bira između halogena, C_1-C_6-alkilne, C_3-C_7-cikloalkilne, C_3-C_7-cikloalkil-C_1-C_3-alkilenske, C_1-C_6-fluoralkilne, C_1-C_6-alkoksilne, C_3-C_7-cikloalkoksilne, C_3-C_7-cikloalkil-C_1-C_6-alkilen-O-, C_1-C_6-fluoralkoksilne, nitro ili cijano skupine;

W predstavlja kondenziranu bicikličku skupinu formule:



vezanu s atomom dušika na položajima 1, 2, 3 ili 4;

A predstavlja 5- do 7-eročlani heterocikl koji sadrži jedan do tri heteroatoma, koje se bira između O, S ili N;

jedan ili više atoma ugljika u A mogu biti izborno supstituirani s jednom ili više skupine koje se bira između atoma vodika ili C_1-C_6-alkilne, C_3-C_7-cikloalkilne, C_3-C_7-cikloalkil-C_1-C_3-alkilenske, C_1-C_6-fluoralkilne, arilne, aril-C_1-C_5-alkilenske, heteroarilne ili heteroaril-C_1-C_5-alkilenske, okso ili tio skupine; aril ili heteroaril mogu biti izborno supstituirani s jednim ili više supstituenata koje se bira između halogena, C_1-C_6-alkilne, C_3-C_7-cikloalkilne, C_3-C_7-cikloalkil-C_1-C_3-alkilenske, C_1-C_6-fluoralkilne, C_1-C_6-alkoksilne, C_3-C_7-cikloalkoksilne, C_3-C_7-cikloalkil-C_1-C_6-alkilen-O-, C_1-C_6-fluoralkoksilne, nitro ili cijano skupine;

jedan ili više atoma dušika u A mogu biti izborno supstituirani s R_6 kada je dušik u susjedstvu atoma ugljika supstituiranog sa skupinom okso, ili s R_7 u drugim slučajevima;

R_6 predstavlja atom vodika ili C_1-C_6-alkilnu, C_3-C_7-cikloalkilnu, C_3-C_7-cikloalkil-C_1-C_3-alkilensku, C_1-C_6-fluoralkilnu, arilnu, aril-C_1-C_5-alkilensku, heteroarilnu ili heteroaril-C_1-C_5-alkilensku skupinu, gdje aril ili heteroaril mogu biti izborno supstituirani s jednim ili više supstituenata koje se bira između halogena, C_1-C_6-alkilne, C_3-C_7-cikloalkilne, C_3-C_7-cikloalkil-C_1-C_3-alkilenske, C_1-C_6-fluoralkilne, C_1-C_6-alkoksilne, C_3-C_7-cikloalkoksilne, C_3-C_7-cikloalkil-C_1-C_6-alkilen-O-, C_1-C_6-fluoralkoksilne, nitro ili cijano skupine;

R_7 predstavlja atom vodika ili C_1-C_6-alkilnu, C_3-C_7-cikloalkilnu, C_3-C_7-cikloalkil-C_1-C_3-alkilensku, C_1-C_6-fluoralkilnu, aril-C_1-C_6-alkilensku, C_1-C_5-alkil-C(O)-, C_3-C_7-cikloalkil-C_1-C_3-alkilen-(CO)-, C_1-C_6-fluoralkil-C(O)-, C_3-C_7-cikloalkil-C(O)-, aril-C(O)-, aril-C_1-C_6-alkilen-C(O)-, C_1-C_6-alkil-$S(O)_2$-, C_1-C_6-fluoralkil-$S(O)_2$-, C_3-C_7-cikloalkil-$S(O)_2$-, C_3-C_7-cikloalkil-C_1-C_3-alkilen-$S(O)_2$-, aril-$S(O)_2$- ili aril-C_1-C_6-alkilen-$S(O)_2$- ili arilnu skupinu;

jedan ili više atoma sumpora u heterociklu A mogu biti u obliku oksida;

jedan ili više atoma dušika u heterociklu A mogu biti u obliku oksida;

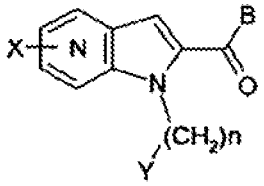
atom dušika na položaju 4, 5, 6 ili 7 u pirolopiridinu može biti u obliku oksida;

u obliku baze ili adicijske soli s kiselinom, a također i u obliku hidrata ili solvata.

2. Spoj formule (I) u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačen time** što n je 0 ili 1; u obliku baze ili adicijske soli s kiselinom, a također i u obliku hidrata ili solvata.
3. Spoj formule (I) u skladu s patentnim zahtjevom 1 ili 2, **naznačen time** što je pirolopiridinska jezgra pirolo[3,2-*b*]piridinska skupina, pirolo[3,2-*c*]piridinska skupina, pirolo[2,3-*c*]piridinska skupina ili pirolo[2,3-*b*]piridinska skupina;
gdje je pirolopiridinska jezgra je izborno supstituirana na položaju ugljika 4, 5, 6 i/ili 7 s jednim ili više istih ili međusobno različitih supstituenata X, koje se bira između atoma halogena ili C_1-C_6-alkilne ili C_1-C_6-fluoralkilne skupine; u obliku baze ili adicijske soli s kiselinom, a također i u obliku hidrata ili solvata.
4. Spoj formule (I) u skladu s patentnim zahtjevom 1 ili 2, **naznačen time** što je pirolopiridinska jezgra pirolo[3,2-*b*]piridinska skupina, pirolo[3,2-*c*]piridinska skupina, pirolo[2,3-*c*]piridinska skupina ili pirolo[2,3-*b*]piridinska skupina;
gdje je pirolopiridinska jezgra izborno supstituirana na položaju ugljika 5 sa supstituentom X, definiranim kao u općoj formuli (I) u skladu s patentnim zahtjevom 1; u obliku baze ili adicijske soli s kiselinom, a također i u obliku hidrata ili solvata.
5. Spoj formule (I) u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 3, **naznačen time** što je pirolopiridinska jezgra pirolo[2,3-*b*]piridinska skupina, izborno supstituirana na položaju ugljika 4, 5, 6 i/ili 7 s jednim ili više istih ili međusobno različitih supstituenata X, koje se bira između atoma halogena ili C_1-C_6-fluoralkilne skupine; u obliku baze ili adicijske soli s kiselinom, a također i u obliku hidrata ili solvata.
6. Spoj formule (I) u skladu s patentnim zahtjevom 5, **naznačen time** što je pirolopiridinska jezgra pirolo[2,3-*b*]piridinska skupina, izborno supstituirana na položaju ugljika 5 sa supstituentom X, kojeg se bira između atoma

halogena ili C_1-C_6-fluoralkilne skupine; u obliku baze ili adicijske soli s kiselinom, a također i u obliku hidrata ili solvata.

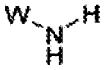
7. Spoj formule (I) u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 6, **naznačen time** što Y predstavlja skupina koju se bira između imidazolilne, tiazolilne, oksazolilne, furanilne, tiofenilne, oksadiazolilne, tetrazolilne, piridinilne, pirazinilne, pirimidinilne, piridazinilne, indolilne, benzofuranilne, benzotiofenilne, benzoksazolilne, benzimidazolilne, indazolilne, benzotiazolilne, izobenzotiazolilne, benzotriazolilne, kinolinilne, izokinolinilne, kinoksalinilne, cinolinilne, kinazolinilne, ftalazinilne ili naftiridinilne skupine; gdje je ta skupina izborno supstituirana kao što je definirano u općoj formuli (I) u skladu s patentnim zahtjevom 1; u obliku baze ili adicijske soli s kiselinom, a također i u obliku hidrata ili solvata.
8. Spoj formule (I) u skladu s patentnim zahtjevom 7, **naznačen time** što Y predstavlja piridinil; u obliku baze ili adicijske soli s kiselinom, a također i u obliku hidrata ili solvata.
9. Spoj formule (I) u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 8, **naznačen time** što se W bira između indolinilne, izoindolinilne, indolilne, izoindolilne, benzofuranilne, dihidrobenzofuranilne, benzotiofenilne, dihidrobenzotiofenilne, benzoksazolilne, dihidrobenzoksazolinilne, izobenzofuranilne, dihidroizobenzofuranilne, benzimidazolilne, dihidrobenzimidazolilne, indazolilne, benzotiazolilne, izobenzotiazolilne, dihidroizobenzotiazolilne, benzotriazolilne, kinolinilne, dihidrokinolinilne, tetrahidrokinolinilne, izokinolinilne, dihidroizokinolinilne, tetrahidroizokinolinilne, benzoksazinilne, dihidrobenzoksazinilne, benzotiazinilne, dihidrobenzotiazinilne, cinolinilne, kinazolinilne, dihidrokinazolinilne, tetrahidrokinazolinilne, kinoksalinilne, dihidrokinoksalinilne, tetrahidrokinoksalinilne, ftalazinilne, dihidroftalazinilne, tetrahidroftalazinilne, tetrahidrobenz[*b*]azepinilne, tetrahidrobenz[*c*]azepinilne, tetrahidrobenz[*d*]azepinilne, tetrahidrobenzo[*b*][1,4]diazepinilne, tetrahidrobenzo[*e*][1,4]diazepinilne, tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oksazepinilne ili tetrahidrobenzo[*b*][1,4]tiazepinilne skupine; gdje te skupine mogu biti izborno supstituirane kao što je definirano u općoj formuli (I) u skladu s patentnim zahtjevom 1; u obliku baze ili adicijske soli s kiselinom, a također i u obliku hidrata ili solvata.
10. Spoj formule (I) u skladu s patentnim zahtjevom 9, **naznačen time** što W predstavlja benzimidazolilnu ili benzotiazolilnu skupinu, gdje jedan ili više atoma ugljika u W mogu biti izborno supstituirani s jednom ili više C_1-C_6-alkilnih skupina, a jedan ili više atoma dušika u W mogu biti izborno supstituirani s C_1-C_6-alkilnom skupinom; u obliku baze ili adicijske soli s kiselinom, a također i u obliku hidrata ili solvata.
11. Postupak dobivanja spoja formule (I) u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 10, **naznačen time** što spoj opće formule (IV)



(IV)

u kojoj su n, X i Y definirani kao u općoj formuli (I) u skladu s patentnim zahtjevom 1, a B predstavlja C_1-C_4-alkoksilnu skupinu,

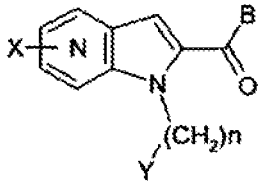
reagira s amidom spoja opće formule (V)



(V)

u kojoj je W definiran kao u općoj formuli (I) u skladu s patentnim zahtjevom 1, na refluksu otapala, gdje se amid spoja opće formule (V) prethodno dobiva djelovanjem trimetilaluminija na spojeve opće formule (V).

12. Postupak dobivanja spoja formule (I) u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 10, **naznačen time** što se spoj opće formule (IV)

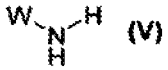


(IV)

u kojoj su n, X i Y definirani kao u općoj formuli (I) u skladu s patentnim zahtjevom 1, a B predstavlja hidroksilnu skupinu,

djelovanjem tionil-klorida na refluksu otapala prevodi u kiselinski klorid,

te **time** što, u prisutnosti baze, dobiveni spoj opće formule (IV), u kojoj su definirani kao u općoj formuli (I) u skladu s patentnim zahtjevom 1, a B predstavlja atom klora, reagira sa spojem opće formule (V),



(V)

u kojoj je W definiran kao u općoj formuli (I) u skladu s patentnim zahtjevom 1;

ili **time** što se provodi reakciju kondenzacije između spoja opće formule (IV), u kojoj su n, X i Y definirani kao u općoj formuli (I) u skladu s patentnim zahtjevom 1, a B predstavlja hidroksilnu skupinu, i spoja opće formule (V), u kojoj je W definiran kao u općoj formuli (I) u skladu s patentnim zahtjevom 1, u prisutnosti kondenzacijskog sredstva i baze, u otapalu.

13. Medikament, **naznačen time** što sadrži spoj formule (I) u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 10, ili farmaceutski prihvatljivu sol, ili pak hidrat ili solvat spoja formule (I).
14. Farmaceutski pripravak, **naznačen time** što sadrži spoj formule (I) u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 10, ili farmaceutski prihvatljivu sol, hidrat ili solvat tog spoja, kao i najmanje jednu farmaceutski prihvatljivu pomoćnu tvar.
15. Upotreba spoja formule (I), u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 10, **naznačena time** što je navedeni spoj namijenjen pripravi medikamenta namijenjenog sprječavanju ili liječenju patoloških pojava kod kojih su implicirani receptori tipa TRPV1.
16. Upotreba spoja formule (I), u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 10, **naznačena time** što je navedeni spoj namijenjen pripravi medikamenta namijenjenog sprječavanju ili liječenju boli, upale, metaboličkih poremećaja, urooloških poremećaja, ginekoloških poremećaja, gastrointestinalnih poremećaja, poremećaja disanja, psorijaze, svrbeža, iritacije kože, očiju ili sluznica, herpesa, zostera, multiple skleroze i depresije.