



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20120833 T1

HR P20120833 T1

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

(51) MKP:

C07D 401/10 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 30.11.2012.

(21) Broj predmeta: P20120833T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 15.10.2012.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP2006007390
Datum podnošenja međunarodne prijave: 24.07.2006.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 06776430.8
Datum podnošenja europske prijave patenta: 24.07.2006.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2007012479
Datum međunarodne objave: 01.02.2007.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 1907374 A2
Datum objave europske prijave patenta: 09.04.2008.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 1907374 B1
Datum objave europskog patenta: 22.08.2012.

(31) Broj prve prijave: 0515381
0611469

(32) Datum podnošenja prve prijave: 26.07.2005.
09.06.2006.

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

(73) Nositelj patenta:

**GLAXO GROUP LIMITED, Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue,
Greenford, Middlesex UB6 0NN, GB**

(72) Izumitelji:

**Christopher Norbert Johnson, GlaxoSmithKline, New Frontiers Science
Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW, GB**

**David Timothy MacPherson, GlaxoSmithKline, New Frontiers Science
Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW, GB**

**Steven James Stanway, GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park
South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW, GB**

**Geoffrey Stemp, GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South,
Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW, GB**

**Mervyn Thompson, GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South,
Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW, GB**

**Susan Marie Westaway, GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park
South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW, GB**

(74) Zastupnik:

Hraste & Partneri odvjetničko društvo, 10000 Zagreb, HR

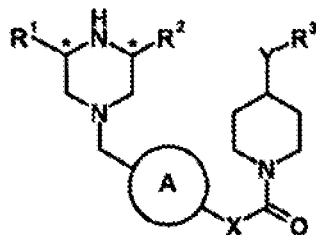
(54) Naziv izuma:

**DERIVATI BENZILPIPERAZINA, KORISNI U LIJEČENJU GASTROINTESTINALNIH
POREMEĆAJA**

HR P20120833 T1

PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Spoj formule (I), ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol:



(I)

naznačen time što:

A je fenil ili 6-eročlani heteroarilni prsten, izborno supstituiran s halogenom, C₍₁₋₄₎ alkilom ili C₍₁₋₄₎ alkoksi;

R¹ i R² su neovisno H ili C₍₁₋₄₎ alkil;

R³ je fenil ili je izborno supstituiran s jednim do dva supstituenta koje se bira između fluora, cijano, trifluormetila i metoksi;

X je (CR⁴R⁵)_n;

n je 1 ili 2;

Y je NH, O ili CH₂;

R⁴ i R⁵ se neovisno bira između vodika i C₍₁₋₄₎ alkila.

2. Spoj formule (I) ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, **naznačen time** što:

A je fenil ili piridil;

R¹ je vodik ili metil;

R² je vodik ili metil;

R³ je izborno supstituirani fenil;

Y je NH ili O;

X je (CR⁴R⁵)_n;

n je 1 ili 2; i

R⁴ i R⁵ su neovisno vodik ili metil.

3. Spoj u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 2, **naznačen time** što (piperazinil)metilenski supstituent i X su međusobno u *para*-položaju na prstenu A.

4. Spoj u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 3, **naznačen time** što R¹ i R² nisu vodici, a piperazinski ugljici C* imaju konfiguraciju 3*R*,5*S*.

5. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačen time** što ga se bira između:

1-[(4-{[(3*R*,5*S*)-3,5-dimetil-1-piperazinil]metil} fenil)acetil]-*N*-(4-fluorfenil)-4-piperidinamina

N-(4-fluorfenil)-1-[(4-{[(3*S*)-3-metil-1-piperazinil]metil} fenil)acetil]-4-piperidinamina

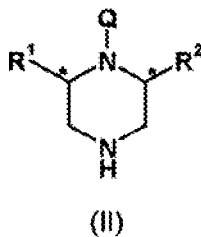
3-({1-[(4-{[(3*S*)-3-metil-1-piperazinil]metil} fenil)acetil]-4-piperidinil} amino)benzonitrila

4-({1-[(4-{[(3*S*)-3-metil-1-piperazinil]metil} fenil)acetil]-4-piperidinil} amino)benzonitrila

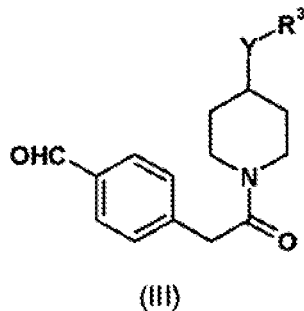
N-(3,4-difluorfenil)-1-[(4-{[(3*S*)-3-metil-1-piperazinil]metil} fenil)acetil]-4-piperidinamina

N-[4-fluor-3-(metiloksi)fenil]-1-[(4-{[(3*S*)-3-metil-1-piperazinil]metil} fenil)acetil]-4-piperidinamina
 (3*S*)-1-{[4-(2-{4-[(4-fluorfenil)oksi]-1-piperidinil}-2-oksoetil)fenil]metil}-3-metilpiperazina
 5 (3*S*)-1-{[4-(2-{4-[(3-fluorfenil)oksi]-1-piperidinil}-2-oksoetil)fenil]metil}-3-metilpiperazina
 1-[(4-{[(3*S*)-3-metil-1-piperazinil]metil} fenil)acetil]-*N*-[3-(trifluormetil)fenil]-4-piperidinamina
 1-[(4-{[(3*S*)-3-metil-1-piperazinil]metil} fenil)acetil]-*N*-[4-(trifluormetil)fenil]-4-piperidinamina
 10 *N*-(3-fluorfenil)-1-{[4-(1-piperazinilmetil)fenil]acetil}-4-piperidinamina
N-(3-fluorfenil)-1-[(4-{[(3*R*)-3-metil-1-piperazinil]metil} fenil)acetil]-4-piperidinamina
 15 *N*-(3,4-difluorfenil)-1-[(4-{[(3*R*)-3-metil-1-piperazinil]metil} fenil)acetil]-4-piperidinamina
 (3*R*)-1-{[4-(2-{4-[(4-fluorfenil)oksi]-1-piperidinil}-2-oksoetil)fenil]metil}-3-metilpiperazina
 (3*R*)-1-{[4-(2-{4-[(3-fluorfenil)oksi]-1-piperidinil}-2-oksoetil)fenil]metil}-3-metilpiperazina
 20 4-(1-{[4-{[(3*R*)-3-metil-1-piperazinil]metil} fenil)acetil]-4-piperidinil}oksi)benzonitrila
 4-(1-{[4-{[(3*R*)-3-metil-1-piperazinil]metil} fenil)acetil]-4-piperidinil} amino)benzonitrila
 25 3-(1-{[4-{[(3*R*)-3-metil-1-piperazinil]metil} fenil)acetil]-4-piperidinil} amino)benzonitrila
 1-[(4-{[(3*R*)-3-metil-1-piperazinil]metil} fenil)acetil]-*N*-[3-(trifluormetil)fenil]-4-piperidinamina
N-(3-fluorfenil)-1-[(3-(metiloksi)-4-{[(3*S*)-3-metil-1-piperazinil]metil} fenil)acetil]-4-piperidinamina
 30 2-fluor-5-(1-{[4-{[(3*S*)-3-metil-1-piperazinil]metil} fenil)acetil]-4-piperidinil} amino)benzonitrila
 1-[3-(4-{[(3*R*,5*S*)-3,5-dimetil-1-piperazinil]metil} fenil)propanoil]-*N*-(4-fluorfenil)-4-piperidinamina
 1-[3-(4-{[(3*R*,5*S*)-3,5-dimetil-1-piperazinil]metil} fenil)propanoil]-*N*-(3-fluorfenil)-4-piperidinamina
 35 *N*-(4-fluorfenil)-1-[3-(4-{[(3*S*)-3-metil-1-piperazinil]metil} fenil)propanoil]-4-piperidinamina
N-(3-fluorfenil)-1-[3-(4-{[(3*S*)-3-metil-1-piperazinil]metil} fenil)propanoil]-4-piperidinamina
 40 1-[2-(4-{[(3*R*,5*S*)-3,5-dimetil-1-piperazinil]metil} fenil)propanoil]-*N*-(4-fluorfenil)-4-piperidinamina
 1-[2-(4-{[(3*R*,5*S*)-3,5-dimetil-1-piperazinil]metil} fenil)propanoil]-*N*-(3-fluorfenil)-4-piperidinamina
 45 1-[2-(4-{[(3*R*,5*S*)-3,5-dimetil-1-piperazinil]metil} fenil)-2-metilpropanoil]-*N*-(4-fluorfenil)-4-piperidinamina
 1-[2-(4-{[(3*R*,5*S*)-3,5-dimetil-1-piperazinil]metil} fenil)-2-metilpropanoil]-*N*-(3-fluorfenil)-4-piperidinamina
 (3*R*,5*S*)-1-{[4-(2-{4-[(4-fluorfenil)oksi]-1-piperidinil}-1,1-dimetil-2-oksoetil)fenil]metil}-3,5-dimetilpiperazina
 50 *N*-(3-fluorfenil)-1-[3-(5-{[(3*S*)-3-metil-1-piperazinil]metil}-2-piridinil)propanoil]-4-piperidinamina
 1-[(3-klor-4-{[(3*S*)-3-metil-1-piperazinil]metil} fenil)acetil]-*N*-(3-fluorfenil)-4-piperidinamina
 55 *N*-(2-fluorfenil)-1-[(4-{[(3*R*)-3-metil-1-piperazinil]metil} fenil)acetil]-4-piperidinamina
N-(3-fluorfenil)-1-[(5-{[(3*S*)-3-metil-1-piperazinil]metil}-2-piridinil)acetil]-4-piperidinamina
 2-(1-{[4-{[(3*R*)-3-metil-1-piperazinil]metil} fenil)acetil]-4-piperidinil} amino)benzonitrila
 60 2-fluor-4-(1-{[4-{[(3*S*)-3-metil-1-piperazinil]metil} fenil)acetil]-4-piperidinil} amino)benzonitril-hidroklorida.

6. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačen time** što je *N*-(3-fluorfenil)-1-[(4-{[(3*S*)-3-metil-1-piperazinil]metil}fenil)acetyl]-4-piperidinamin.
7. Upotreba spoja u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 6 u proizvodnji medikamenta namijenjenog upotrebi in the liječenje stanja ili poremećaja povezanih s receptorima GPR38, **naznačena time** što stanja ili poremećaji su poremećaji gastroesofagealnog refluksa, funkcionalna dispepsija, sindrom iritabilnih crijeva, konstipacija, pseudoopstrukcija crijeva, paralitički ileus nakon kirurškog zahvata ili koje druge manipulacije, povraćanje, želučana staza ili hipomotilitet kojeg uzrokuju različite bolesti, poput dijabetesa i/ili primjena drugih lijekova, Crohnova bolest, kolitis, kaheksija povezana s uznapredovalim bolestima, poput raka i/ili njegovog liječenja, kaheksija povezana s apetitom/metabolizmom, te drugi poremećaji, poput inkontinencije.
8. Postupak dobivanja spoja, ili njegove farmaceutski prihvatljive soli, u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 6 kada A je fenil, a X je CH₂, **naznačen time** što se sastoji u
- a) reakciji spoja formule (II)



gdje su R¹ i R³ definirani kao za formulu (I), a Q je vodik ili pogodna zaštitna skupina za dušik, sa spojem formule (III)

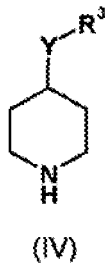


gdje su Y i R³ definirani kao za formulu (I), u reakcijskim uvjetima pogodnim za reduktivno alkiliranje, u pogodnom otapalu; i

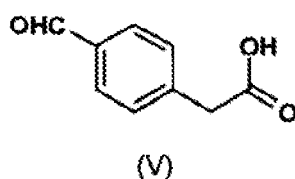
b) nakon toga izbornom provođenju jedne ili više naknadnih reakcija:

- 1) prevođenja jednog spoja formule (I) u drugi spoj formule (I);
- 2) uklanjanja svih zaštitnih skupina;
- 3) dobivanja pogodne farmaceutski prihvatljive soli ili solvata tako dobivenog spoja.

9. Postupak dobivanja spoja formule (III), **naznačen time** što se navedeni postupak sastoji u reakciji spoja formule (IV)

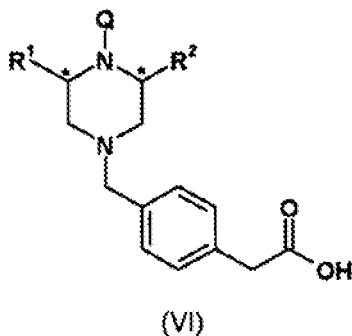


gdje su R³ i Y definirani kao za formulu (I) u patentnom zahtjevu 1, sa spojem formule (V)



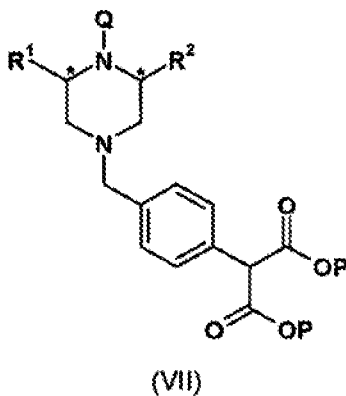
u prisutnosti pogodnog kondenzacijskog reagensa.

10. Postupak dobivanja spoja, ili njegove farmaceutski prihvatljive soli, u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 6 kada A je fenil, a X je CH₂, **naznačen time** što se sastoji u
- a) reakciji spoja formule (VI),



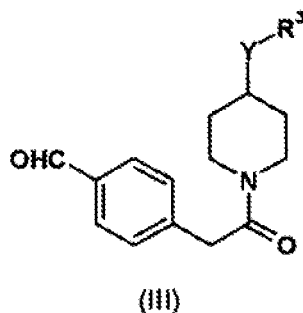
gdje su R¹ i R² definirani kao za formulu (I), a Q je vodik ili pogodna zaštitna skupina za dušik, sa spojem formule (IV) u prisutnosti pogodnog kondenzacijskog reagensa, u pogodnom otapalu; i

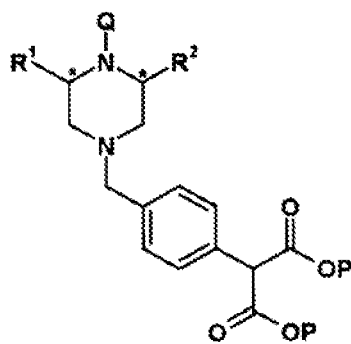
- b) nakon toga izbornom provođenju jedne ili više naknadnih reakcija:
- 1) prevođenja jednog spoja formule (I) u drugi spoj formule (I);
 - 2) uklanjanja svih zaštitnih skupina; ili
 - 3) dobivanja pogodne farmaceutski prihvatljive soli ili solvata tako dobivenog spoja.
11. Postupak dobivanja spoja formule (VI), **naznačen time** što se sastoji u hidrolizi i dekarboksiliranju spoja formule (VII)



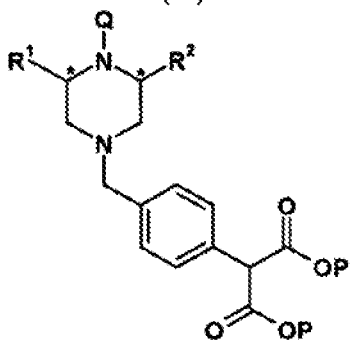
gdje su R¹, R³ i Q definirani kao u patentnom zahtjevu 12, a P je pogodna alkilna skupina.

12. Spoj formule (III), (VI) ili (VII), **naznačen time** što su R¹, R², R³ i Y definirani kao za formulu (I) u patentnom zahtjevu 1, Q je vodik ili pogodna zaštitna skupina za dušik, a P je pogodna alkilna skupina





(VI)



(VII)

13. Farmaceutski pripravak, **naznačen time** što sadrži spoj u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 6.
14. Postupak priprave farmaceutskog pripravka, **naznačen time** što se pripravlja farmaceutski pripravak u skladu s patentnim zahtjevom 13.